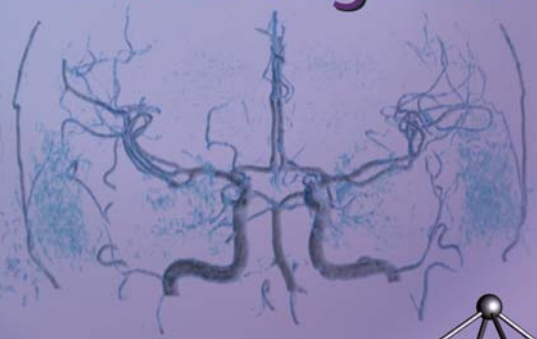
CASEIB 2011

XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

CÁCERES
16 / 18
NOVIEMBRE

...the future
of bioengineering...



Organizado por:

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón
Minimally Invasive Surgery Centre

POLITÉCNICA · GBT Grupo de Bioingeniería y Telemedicina · ETSIT UPM · Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Carretera N-521, km 41,8
10071 Cáceres (SPAIN)
t (+34) 927 181 032
f (+34) 927 181 033
e ccmi@ccmijesususon.com

Diseño realizado en el Servicio de Informática, Imagen y Comunicaciones del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesus Usón

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

LIBRO DE ACTAS

Centro de Cirugía de Mínima Invasión
Minimally Invasive Surgery Centre
Jesús Usón

GBT Grupo de Bioingeniería y Telemedicina

ETSIT UPM

Sociedad Española de INGENIERIA BIOMEDICA

Cáceres 16, 17 y 18 de Noviembre de 2011

Título
Libro de Actas del XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica – CASEIB2011

Edita
Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón

Editores
D. Francisco Miguel Sánchez Margallo
D. José Blas Pagador Carrasco
D. Antonio Lara Vega
D. Marcos Lucas Hernández
D. José Luis Moyano García-Cuevas
D. Juan Francisco Ortega Morán
D. Jesús Manuel Repilado Regodón
D. Juan Alberto Sánchez Margallo
Dña. Luisa Fernanda Sánchez Peralta
Dña. Patricia Sánchez González

Diseño de la portada
Dña. María Pérez Vela

©Los autores
©XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

ISBN: 978-84-615-5434-8
D.L.: CC-001141-2011

SALUDO DEL COMITE ORGANIZADOR

Estimados compañeros,

En nombre del Comité Organizador me complace darles la bienvenida al XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, CASEIB 2011, simposio científico que se celebra los días 16, 17 y 18 de noviembre de 2011 en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU) de Cáceres, organizado de forma conjunta con el Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT) de la Universidad Politécnica de Madrid y la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (SEIB).

CASEIB 2011 es un foro de encuentro de científicos, profesionales de la industria, ingenieros clínicos y profesionales biomédicos interesados en conocer, analizar y debatir los temas más actuales en investigación, educación, aplicación industrial y clínica de la Ingeniería Biomédica. Además de todas las actividades que conforman CASEIB 2011, en esta edición también se alberga la organización de las "VII Jornadas de la Red Temática en Ingeniería Biomédica (REDINBIO)" y el Seminario "La Robótica en el ámbito de la salud" organizado por la red RETADIM del Plan Nacional.
La confianza depositada por la SEIB tanto en el CCMIJU como en el GBT, a la hora de organizar la vigésimo novena edición de su congreso anual, supone un gran honor y satisfacción para los dos grupos de investigación a la par que una responsabilidad en cuanto a mantener el alto nivel científico y calidad organizativa de ediciones anteriores.

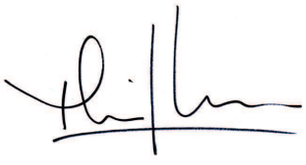
El CASEIB 2011 se organiza bajo el auspicio de la International Federation for Medical and Biological Engineering (IFMBE) y cuenta con la participacion del Dr. Ron Kikinis, Director del Surgical Planning Laboratory del Harvard Medical School de Boston.
El presente libro de actas recoge los 178 trabajos aceptados en el CASEIB 2011, tanto en formato de comunicación oral (117) como poster (61). La variedad en la temática de las comunicaciones del congreso da una idea de las diferentes líneas de trabajo relacionadas con la ingeniería biomédica de los grupos de investigación españoles: bioinstrumentacion – interfaces hombre-máquina (6); procesamiento de señal (18); imágenes biomédicas (16); biomecánica y biomateriales (5); sistemas de evaluación y diagnóstico (6); ingeniería de la rehabilitación (12); informática médica (5); modelado (6); telemedicina (12); cirugía guiada por imagen (4); sensores biomédicos (8); simulación y planificación quirúrgica (8) y otros (11).

La celebración del CASEIB 2011 en Cáceres permitirá a los asistentes descubrir el encanto de la ciudad monumental, coincidiendo con el 25 aniversario de la declaración de Patrimonio de la Humanidad por parte de la UNESCO. Para ello se ha incluido en el programa de actividades una visita guiada por el casco antiguo de la misma, recorriendo la ciudad amurallada, los palacios renacentistas y las características torres desmochadas.
Finalmente, el Comité Organizador agradece a todas las personas, instituciones y empresas que con su esfuerzo han hecho posible la realización de este congreso y muy especialmente a la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (SEIB) por la confianza depositada en el Comité Organizador, a los autores de las publicaciones por la calidad científica de sus contribuciones,

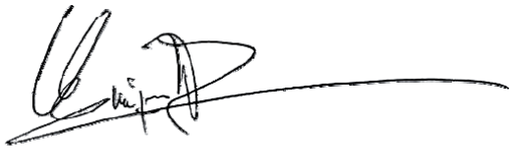
al ponente invitado y participantes de las mesas redondas por su generosidad para compartir su experiencia y conocimiento, al Comité Científico por su dedicación y celo en la revisión de los trabajos, al Ayuntamiento de Cáceres por abrirnos sus puertas y dar la bienvenida a los congresistas, y a todos los compañeros del Comité Organizador por su esfuerzo, entusiasmo, dedicación, compromiso y buen hacer en la preparación y desarrollo del congreso. A todos ellos, gracias por lograr que el Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica siga siendo un foro de referencia científico de la Ingeniería Biomédica en España.

Desde el Comité Organizador, esperamos que disfruten de la estancia en Cáceres, de las actividades programadas, tanto de carácter científico como social, y que los contactos y colaboraciones que se establezcan sean fructíferos y permitan enriquecer y fortalecer el entramado nacional en torno a la ingeniería biomédica en España.

Un saludo,



Francisco M. Sánchez Margallo
Presidente del Comité Organizador



Enrique J. Gómez Aguilera
Co-presidente del Comité Organizador

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente

D. Francisco Miguel Sánchez Margallo

Copresidente

D. Enrique J. Gómez Aguilera

Secretario

D. José Blas Pagador Carrasco

Vocales

D. Antonio Lara Vega
D. Marcos Lucas Hernández
D. José Luis Moyano García-Cuevas
D. Ignacio Oropesa García
D. Juan Francisco Ortega Morán
Dña. Patricia Sánchez González
D. Juan Alberto Sánchez Margallo
Dña. Luisa Fernanda Sánchez Peralta

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Dña. Laura M. Roa Romero
Universidad de Sevilla

Secretaría

Dña. María Elena Hernando Pérez
Universidad Politécnica de Madrid

Vocales

D. Sergio Arana Alonso
CEIT San Sebastián

D. Pere Caminal Magrans
REDINBIO

D. Manuel Doblaré Castellano
Universidad de Zaragoza

Dña. Beatriz Giraldo Giraldo
CREB-Universidad Politécnica de Cataluña

D. Juan F. Guerrero Martínez
Universidad de Valencia

D. Roberto Hornero Sánchez
Universidad de Valladolid

D. Pablo Laguna Lasaosa
CIBER BBN

D. José Millet Roig
Universidad Politécnica de Valencia

D. Pablo Bustos García de Castro
Universidad de Extremadura

D. Manuel Desco Menéndez
Universidad Carlos III de Madrid

D. José M. Ferrero de Loma-Osorio
Universidad Politécnica de Valencia

D. Enrique J. Gómez Aguilera
Universidad Politécnica de Madrid

D. Carlos Hernández Salvador
ISCIII Madrid

D. Raimon Jané Campos
Universidad Politécnica de Cataluña

D. Ceferino Maestu Unturbe
Universidad Politécnica de Madrid

D. Ramón Pallás Areny
Universidad Politécnica de Cataluña

D. José Moreno del Pozo
Universidad de Extremadura

D. Pedro Manuel Vera Luna
Instituto de Biomecánica de Valencia-UPV

D. Luis Javier Reina Tosina
Universidad de Sevilla

Dña. Montserrat Robles Viejo
Universidad Politécnica de Valencia

Dña. Isabel Román Martínez
Universidad de Sevilla

D. Francisco Javier Sáiz Rodríguez
Universidad Politécnica de Valencia

D. Andrés Santos Lleó
Universidad Politécnica de Madrid

D. José María Tormos Muñoz
Instituto Guttman

D. Salvador Pascual
Centro de Cirugía de Mínima
Invasión Jesús Usón

D. Francisco del Pozo Guerrero
Universidad Politécnica de Madrid

D. José Joaquín Rieta Ibañez
Universidad Politécnica de Valencia

D. Joaquín Roca Dorda
Univesidad Politécnica de Cartagena

D. Francisco Javier Rosell Ferrer
Universidad Politécnica de Cataluña. CREB

D. Daniel Sánchez Morillo
Universidad de Cádiz

Dña. Carmen Serrano Gotarredona
Universidad de Sevilla

D. Juan José Vaquero López
Universidad Carlos III de Madrid

D. Jesús Usón Gargallo
Centro de Cirugía de Mínima
Invasión Jesús Usón

COMITÉ DE HONOR

Excma. Sra. Dª Cristina Garmendia Mendizábal
Ministra de Ciencia e Innovación

Excma. Sra. Dª Leire Pajín Iraola
Ministra de Sanidad, Política Social e Igualdad

Excmo. Sr. D. José Antonio Monago Terraza
Presidente de la Junta de Extremadura

Excma. Sra. Dª. Elena Nevado del Campo
Alcaldesa de Cáceres

Excma. Sra. Dª. Mª Jerónima Sayagués Prieto
Consejera de Salud y Política Social de la Comunidad de Extremadura

Excma. Sra. Dña. Cristina Elena Teniente Sánchez
Vicepresidenta, portavoz y Consejera de Empleo, Empresa e Innovación de la Comunidad de Extremadura

Ilmo. Sr. D. Laureano León Rodríguez
Presidente de la Diputación de Cáceres

Excmo. y Magfco. Sr. Segundo Píriz Durán
Rector Magnífico de la Universidad de Extremadura

Sr. D. Jesús Lucinio Manzanares Pedroche
Presidente de la Sociedad Española de Electromedicina e Ingeniería Clínica

Sra. Dª Laura María Roa Romero
Presidenta de la Asociación Española de Ingeniería Biomédica

ORGANIZADORES

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón

Grupo de Bioingeniería y Telemedicina E.T.S.I. Telecomunicación de Madrid.
Universidad Politécnica de Madrid

Sociedad Española de Ingeniería Biomédica - SEIB

AUSPICIO DE SOCIEDADES INTERNACIONALES

International Federation for Medical and Biological Engineering – IFMBE

CONGRESO FINANCIADO PARCIALMENTE POR

Ministerio de Ciencia e Innovación. Gobierno de España

UNIÓN EUROPEA
Fondo Europeo de Desarrollo Regional
Una manera de hacer Europa

JUNTA DE EXTREMADURA

PATROCINADORES

DIAMOND

"la Caixa"

PLATINUM

SIEMENS hp PHILIPS

GOLD

COMPAREX
Software · Consulting · Services

SILVER

ELECTROMEDICINA EXTREMEÑA S L

COLABORADORES

BRONZE

STORZ
KARL STORZ — ENDOSKOPE

ResearchGate
SCIENTIFIC NETWORK

Cluster de la Salud

EXCELENTÍSIMO AYUNTAMIENTO CÁCERES PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD CONCEJALÍA DE TURISMO

CÁCERES
corazón monumental
25 AÑOS PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

ÍNDICE DE SESIONES

Sesión: Bioinstrumentación Interfaces Hombre-Máquina 1

Efecto de la corriente transitoria de potasio Ito sobre el fenotipo electrocardiográfico del Síndrome de Brugada 3

Prótesis visuales basadas en interfaces adaptativos neuronas – silicio 7

Desarrollo de un sistema de multiplexado para la realización de medidas multiparamétricas en cultivos microbiológico en laboratorio 11

Sistema De Entrenamiento Digital y Biomecánica para Prótesis Mioeléctrica 15

Análisis de la Wii Balance Board para su uso como plataforma de fuerza en estudios ergonómicos durante procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos 19

Diseño de un mango para instrumental de cirugía laparoscópica mediante CAD avanzado y técnicas de prototipado rápido. 23

Sesión: Procesamiento de Señal 1 27

Comparación de Mediciones de Resistencia de la Vía Respiratoria Superior mediante la Relación de Presión Esofágica/Flujo Respiratorio durante el Sueño 29

Análisis de un Algoritmo para la Clasificación Semiautomática de Latidos en ECG 33

Mapa de relación causal: una nueva metodología para la identificación de patrones fibrilatorios jerárquicos 37

Análisis de la despolarización en isquemia de miocardio mediante la evaluación de las pendientes del QRS 41

Estudio Sobre la Evolución de la Organización en Episodios Consecutivos de Fibrilación Auricular Paroxística 45

Sesión: Imágenes Biomédicas 1 49

Desarrollo y resultados de aplicación de una herramienta de ayuda al diagnóstico de patologías nodulares en imágenes de ecografía de la mama 51

Construction of a high quality mesh for myocardial material point tracking based on a cylindrical geometry assumption 55

Nueva propuesta de compresión para el almacenamiento de pruebas ecocardiográficas 59

Detección automática del disco óptico mediante la transformada watershed estocástica 63

Clustering leader-follower para la segmentación automática de estudios PET cardíacos. 67

Segmentation and parcellation of spinal cord from diffusion weighted images: Application to patients with hereditary spastic paraplegia disorder 71

Sesión: Biomecánica y Biomateriales 75

Parámetros geométricos simples vs biodeterminantes geométricos como predictores de la tensión de pared en aneurismas de aorta abdominal (AAA) 77

EMG Signal Smoothing Using Singular Spectrum Analysis 81

Evaluación experimental de un nuevo diseño de stent metálico recubierto para el tratamiento del trauma traqueal. 85

Estudio electroquímico sobre el efecto bactericida residual de la aleación Ti6Al4V tras una irradiación UV-C 89

Caracterización de biomateriales basados en colágeno para experimentos tridimensionales in-vitro 93

Sesión: Sistema de evaluación y diagnóstico 97

Herramienta Software para la Detección de Cáncer en el Cerebro mediante Espectroscopia por Resonancia Magnética de Multivoxel 99

Estudio del efecto de la densidad BI-RADS en un sistema CAD utilizando la base de datos DDSM 103

Aplicación de móvil para el registro de la actividad física y el estado psicológico en pacientes con fibromialgia 107

Clasificación Automática de la Densidad del Parénquima Mamario Integrada en un Sistema CAD 111

Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales 115

Análisis de la actividad MEG en enfermos con Alzheimer y deterioro cognitivo leve mediante la turbulencia espectral 119

Sesión: Ingeniería de la Rehabilitación 1 123

Modelado de Procesos de Neurorrehabilitación 125

A Powered Lower Limb Orthosis to Assist the Gait of Incomplete Spinal Cord Injured Patients 129

Diseño de un sistema de rehabilitación virtual para patología escapulohumeral y su protocolo de validación 133

Escalada de Conciencia Virtual: Sistema de rehabilitación neuropsicológica para pacientes con Daño Cerebral Adquirido 137

Validación del módulo de rehabilitación del equilibrio mediante alcances de BioTrak en pacientes con daño cerebral adquirido 141

Análisis comparativo de algoritmos de aprendizaje para predecir la evolución de pacientes con Daño Cerebral Adquirido 145

Sesión: Informática Médica 149

Herramientas semánticas orientadas al ciudadano para el control de acceso a sus recursos sanitarios 151

Implementación de un sistema de control de ejercicios físicos a distancia de bajo coste 155

Sistema basado en dispositivos móviles y tecnología RFID para la gestión del mantenimiento de equipos de electromedicina. 159

Caracterización y análisis de las interacciones de regulación entre los factores de transcripción y los genes 163

Algoritmo de búsqueda de secuencias cis-regulatorias basado en el análisis del incremento de la información mediante la divergencia de Rényi 167

Sesión 2: Procesamiento de señal 2 171

Efecto del filtrado de la interferencia debida a la resucitación cardiopulmonar en los predictores de desfibrilación exitosa 173

Clasificación bayesiana de sujetos roncadores con Síndrome de Apnea ipoapnea del Sueño mediante un método Kernel 177

Un algoritmo de inteligencia artificial para la detección automática de nivel de intensidad y mecanismo metabólico predominante durante la actividad física mediante acelerometría multiaxial y ritmo cardíaco 181

Generación de la señal toco-like a partir del registro electrohisterograma 185

Análisis de la actividad MEG espontánea en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad mediante la entropía difusa 189

Análisis HRV en la Detección de Somnolencias en Conductores 193

Sesión: Imágenes Biomédicas 2 197

SATURN2: An Improved Software Tool for Neuroimaging Analysis 199

Detección automática de puntos singulares en imágenes de resonancia magnética cerebral. 203

Algoritmo Level-Set para Segmentación Hepática en TAC con Restricciones de Curvatura Local 207

Transmurality Maps in Late Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging by a New Radial Fast Marching Method 211

Diffusion Weighted MRI Rician Denoising 215

Herramienta software para visualizar el mapa intraglandular del cáncer de próstata 219

Sesión: Modelado 223

Simulación de la actividad eléctrica cardiaca mediante algoritmos de resolución de paso adaptativo para GPU 225

Método Paramétrico de Inicialización en Páncreas Artificial 229

Discriminación de ritmos desfibrilables en pacientes adultos y pediátricos 233

Propagación de luz pulsada en tejidos biológicos mediante teoría de la difusión y diferencias finitas en el dominio del tiempo 237

Aplicabilidad de la supercomputación al modelado de sistemas biomédicos 241

Modelo matemático para estimar la temperatura en el tejido cardíaco durante la ablación por radiofrecuencia: una prueba de concepto basado en un modelo de elementos finitos 245

Sesión: Telemedicina 1 249

Servicio basado en telemedicina para el soporte de un programa de alta precoz hospitalaria de pacientes EPOC 251

Una solución SNMP para la gestión técnica de dispositivos médicos ISO/IEEE 11073 255

Diseño y Simulación de Antenas Energéticamente Eficientes para Redes de Sensores Corporales 259

Habilitadores para aplicación de teleconsulta sobre IP multimedia subsystem 263

Propuesta de Nueva Especialización ISO/IEEE11073 para Dispositivos ECG Avanzados 267

Aportaciones a la implementación de algoritmos en sistemas embebidos en tiempo real 271

Sesión: Ingeniería de la Rehabilitación2 275

Efectos de la estimulación neuroprotésica sobre la regeneración funcional de nervio periférico seccionado. 277

Entornos virtuales de vídeo interactivo para neurorrehabilitación cognitiva 281

Entorno de monitorización de la atención visual para rehabilitación cognitiva 285

Sistema de reahabilitación de miembros superiores mediante interfaz tabletop tangible 289

Resolución del problema cinemático inverso mediante Redes Neuronales Artificiales para Neurorrehabilitación funcional de extremidad superior 293

Minería de Datos usando Metaplasticidad Artificial en la Rehabilitación Cognitiva de Pacientes con Daño Cerebral 297

Sesión: Cirugía guiada por imagen 301

THEMIS: sistema de navegación quirúrgica en cirugía laparoscópica del hígado 303

Implementation of a cooperative human-robot system for transpedicular fixation surgery 307

Estudio de la Viabilidad de la Integración de un Sistema de Posicionamiento Óptico en el Entorno de la Radioterapia Intraoperatoria 311

Plataforma de navegación quirúrgica basada en realidad virtual para el guiado de cateterismos aórticos 315

Sesión: Imágenes biomédicas 3 319

Cuantificación de la insuficiencia mitral funcional mediante el tensor de esfuerzo y la velocidad del miocardio 321

Aportaciones del análisis de imagen en el estudio del carcinoma de recto mediante imágenes de resonancia magnética 325

Unión automática de imágenes microscópicas de alta resolución 329

Bi-clustering Olfactory Images Using Non-negative Matrix Factorization 333

Sesión: Sensores biomédicos 337

Estudio Experimental y Teórico de un Electrodo Bipolar Internamente Refrigerado para Coagulación de Tejido Hepático mediante Corrientes de Radiofrecuencia 339

Intra Heartbeat Variability as a Tool for Cardiovascular Diagnosis and Monitoring 343

Desarrollo de un biosensor electroquímico para la detección de endotoxinas 347

Diseño de un bioMEMS con un sensor magnetorresistivo integrado 351

Análisis de la actividad muscular en la espalda y antebrazo durante la cirugía laparoscópica: influencia del instrumental y de la experiencia del cirujano 355

Registro del potencial laplaciano del electrohisterograma 359

Sensor Inteligente para la Monitorización de la Actividad Física y la Estimación del Gasto Metabólico en Mayores 363

An Integrated Platform Enabling Theranostic Applications at the Point of Primary Care (TheraEDGE) 367

Sesión: Procesamiento de señal 3 371

Selección de características espectrales procedentes de la señal de flujo aéreo en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño 373

Análisis espectral de la señal de presión intracraneal recogida durante estudios de infusión en pacientes con hidrocefalia 377

Estudio de la Morfología del Ciclo Respiratorio mediante el Análisis de Componentes Principales en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica 381

Medición del contenido Nodipolar en registros BSPM de pacientes con Síndrome de Brugada 385

Clasificación de registros de mapeado cardíaco en fibrilación ventricular 389

Generación de Series Realistas de Intervalos Auriculares durante Fibrilación Auricular 393

Validación de Estimadores No Invasivos de Organización en Fibrilación Auricular Mediante Electrogramas Unipolares 397

Sesión: Simulación y Planificación Quirúrgica 401

Evaluación de habilidades motoras en cirugía de mínima invasión basada en el análisis del vídeo laparoscópico 403

Sistema de seguimiento de instrumental laparoscópico basado en marcas artificiales: pruebas iniciales 407

HepaPlan: Planificador Hepático 411

Generación Automática de Modelos de Aneurismas Aórticos Abdominales y Trombos Intraluminales basados en Mallas Hexaédricas 415

Simulación híbrida laparoscópica. Validación del LapPlate®: Dispositivo electrónico para entrenamiento en laparoscopia 419

Estudio de la interacción mano-instrumental ergonómico de cirugía laparoscópica mediante herramientas CAE 423

Towards a Multimodal Neurosurgery Simulator: Drilling Simulation and Visualization Using Real Patient Data 427

Ablación por Radiofrecuencia empleando Catéteres Colocados en los Lados Opuestos de la Pared Ventricular: Comparativa entre el Modo Bipolar y Secuencial Unipolar mediante Modelado Computacional 431

Sesión: Miscelánea 1 435

Corrección empírica de primer y segundo orden del artefacto de endurecimiento de haz en imágenes de micro-TAC 437

Groupwise myocardial alignment in magnetic resonance perfusion sequences 441

Priorización mejorada de genes candidatos usando información de interacción entre proteínas 445

Microgravedad simulada mediante Head-Down-Bed-Resting y su influencia en la dinámica del QT/RR 449

Evaluación de la eficiencia de los músculos respiratorios durante un test de flujo incremental progresivo 453

Uso del método de Split Bregman para la resolución del problema de compressed sensing en imagen de resonancia magnética dinámica cardiaca para pequeño animal 457

Sesión: Miscelánea 2 461

Estudio de Simulación de los Mecanismos Electrofisiológicos del Fenotipo de Insuficiencia Cardíaca 463

Herramienta de planificación quirúrgica para la intervención de pacientes con lipodistrofia facial 467

Emisiones radioeléctricas de electrobisturíes durante las intervenciones quirúrgicas 471

Cuantificación de la recurrencia en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco y la duración del ciclo respiratorio en pacientes en proceso de extubación 475

Sesión: Telemedicina 2 479

Prototipo para la comunicación con glucómetros según la norma IEEE11073-10417 481

Autocontrol tutelado del tratamiento de anticoagulación oral mediante un servicio de telemedicina 485

Paradigma de interoperabilidad SOA basado en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de las Islas Baleares 489

Extensión de seguridad del protocolo SCP-ECG mediante perfiles de acceso y almacenamiento 493

eCONSULTA: Integración de un Sistema de Videoconsultoría Web entre Asistencia Primaria y Atención Especializada 497

Implantación de un Sistema de Teleconsulta vía Web 501

Sesión: Posters 1 505

Modelo 3D basado en agentes del crecimiento del páncreas endocrino y su interacción con el sistema inmunológico 507

Modelado de la movilidad celular dependiente de un gradiente quimiotáctico en un volumen tridimensional 511

Comparación de modelos de predicción de glucosa: redes neuronales vs. tasa de variación de la glucemia 515

Interfaz de usuario para la adquisición de datos, calibración y reconstrucción de imagen para tomógrafo SPECT de animales de laboratorio 519

Comparación del movimiento de alcance entre sujetos Sanos y Patológicos en Neurorrehabilitación Funcional de Extremidad Superior 523

Evaluación comparativa de tres localizadores externos para “gating” y “tracking” respiratorio 527

E-servicio para el seguimiento del curso clínico de pacientes de EPOC avanzada (CEPA-2) 531

Estado del arte de los sistemas de navegación en cirugía hepática 535

Selección y validación de parámetros de control glucémico para generar alarmas automáticas con un sistema de telemedicina 539

Cuestionario Automatizado para la detección temprana de Exacerbaciones (CAEE) de EPOC 543

Herramienta de autoría de contenidos didácticos multimedia para entorno de formación colaborativo en cirugía de mínima invasión 547

Diseño de herramientas de seguimiento de instrumental laparoscópico basadas en vídeo para la evaluación de las habilidades quirúrgicas 551

Efectos de la radiación de telefonía móvil GSM en la actividad alfa de pacientes hipersensibles a los campos EM y controles mediante magnetoencefalografía (MEG) 555

Detección y Cancelación de Actividad Ventricular Ectópica en Registros de Fibrilacion Auricular Mediante Amilisis de Componentes Principales 559

Métodos de segmentación y seguimiento de estructuras para vídeo laparoscópico 563

La relevancia de las métricas de movimiento en la evaluación objetiva de habilidades motoras en cirugía laparoscópica 567

Augmented Reality Books: software educational tool for surgeons in trainin 571

Un nuevo algoritmo para el análisis de estudios de nutrimetabolómica basados en LC-MS 575

Metafenotipos: una herramienta para estudios de asociación genética en contextos multifenotípicos 579

Flow cytometry applied to the characterization and study of porcine mesenchymal stem cells 583

Electromedicina e Ingeniería Clínica en España: valoración sobre encuesta realizada a ingenieros y sanitarios 587

Evaluación de técnicas para su aplicación en sistemas de ayuda a la decisión clínica 591

Diseño y puesta en marcha de habitaciones de hospitalización para pacientes en terapia metabólica con radiofármacos 595

Simulación y planificación del tratamiento de cirugía no invasiva mediante ultrasonidos guiados por resonancia magnética (MRgFUS) 599

Reconstrucción de Tomografía Óptica Difusiva por Fluorescencia usando Compressed Sensing Split Bregman 603

Modelado Estadístico de Señales fotopletismográficas para la Construcción de Atlas Poblacionales Orientados a la Evaluación y Seguimiento del Remodelado Cardiovascular 607

Registro Phantom-Paciente mediante Diffeomorphic Demons aplicado a dosimetría 611

Aplicación de herramientas online para la valoración de la satisfacción del alumnado de cursos de cirugía laparoscópica 615

Estudio de las Propiedades Ópticas de los tejidos con el método de Monte Carlo. 619

Aplicación de funciones de base radial para la cancelación de latidos ectópicos en registros de ECG 623

Sesión: Posters 2 627

Comparación de métodos de compresión aplicados a electrocardiogramas 629

Sistema de análisis de señales electroencefalográficas integrado con módulo de control XBee 633

Antonio Cibat Arnautó (1770-1811) cirujano, médico y físico. Precursor de la investigación interdisciplinar en ingeniería biomédica. 637

Discriminación de ritmos desfibrilables en pacientes adultos y pediátricos 641

Características de los potenciales epicárdicos de pacientes con síndrome de Brugada: aplicación del problema inverso 645

Sleep Dynamics Analysis as a Source of a Reliable Sleep Quality Assessment 649

Ronquidos no-regulares como herramienta de screening de severidad de SAHS 653

Modelado de la degradación de fluorescencia del fotosensibilizador durante la Terapia Fotodinámica 657

Implementación modular en GPU de un algoritmo de reconstrucción basado en FDK para tomografía de rayos X 661

Comparativa de métodos de registro para estudios de resonancia magnética en pacientes con daño cerebral adquirido. 665

Entorno colaborativo de edición de Tareas en Neurorrehabilitación cognitiva 669

Validación Concurrente y Discriminativa de un Simulador para Formación en Microcirugía Vascular 673

Avances tecnológicos en la generación de entornos virtuales de simulación médica 677

Recomendaciones de uso y diseño de instrumental laparoscópico 681

Detección de ritmos desfibrilables basada en el dominio de la pendiente para pacientes adultos y pediátricos 685

Modelo paramétrico de la aorta para sistemas de navegación en cirugía vascular 689

Preservación de la fertilidad tras tratamiento de miomas con Cirugía No Invasiva mediante Ultrasonidos Focalizados guiados por Resonancia Magnética (MRgFUS) 693

Módulo de informes para evaluación de terapias y del uso de la plataforma de telerrehabilitación PREVIRNEC 697

Detección y seguimiento de objetos en vídeos de actividades de vida diaria para rehabilitación de pacientes con daño cerebral adquirido 701

Entorno tecnológico de visualización tridimensional de imágenes anatomo-radiológicas 705

Design and Prototyping of a Portable, Measurement System of Wrist Angular Deviation in Dynamic Testing 709

Optimización del rendimiento de un sistema CAD para detección temprana de cáncer de mama 713

WIDGET de Historia de Salud: Gestor genérico de avisos clínicos en pacientes crónicos de EPOC de les Illes Balears 717

Servicio uSalud para la Monitorización de Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica 721

Herramienta para la segmentación de estructuras óseas de embriones de ave in ovo en imágenes de CT 725

Plataforma de Autocontrol del INR basada en ISO/IEEE 11073-10418, dotada con capacidad de Gestión Local y Remota de Dispositivos y construida sobre Tecnologías Web 2.0 729

Un algoritmo de compresión de señales de ECG basado en un modelo de síntesis. Análisis comparativo. 733

Comparación de la simulación física y virtual para el desarrollo de la coordinación entre manos en cirugía laparoscópica 737

Diseño de una plataforma experimental para estimulación magnética en ratones 741

Evaluación de la función de coherencia basada en los métodos ARM y MUSIC para la aplicación en señales del EEnG 745

Registro electrónico para pacientes de EPOC hospitalizados por exacerbación de su enfermedad 749

Jornadas REDINBIO 753

Seminario RETADIM 757

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Bioinstrumentación. Interfaces Hombre-Máquina

Moderadores: Sergio Arana, Francisco Javier Rosell
Aula B: Philips

ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL

Salvar vidas, un valor para tu empresa

El futuro de millones de niños depende del acceso a las vacunas. Por eso, "la Caixa" y su Obra Social, a través de su programa de Cooperación internacional, colaboran con GAVI Alliance en la lucha contra la mortalidad infantil.

Tu empresa puede adherirse a esta iniciativa solidaria sumándose a la ***ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL***. "la Caixa" garantiza que todas las aportaciones se destinarán íntegramente a la vacunación de niños.

Una acción de responsabilidad social corporativa con mucho futuro. El futuro de millones de niños.

Obra Social
Fundación "la Caixa"

UNICEF Etiopía / Indiras Getachew

Alianza Empresarial para la Vacunación Infantil · Una iniciativa de "la Caixa"
GAVI ALLIANCE
"la Caixa"

Participa con tu empresa.
Infórmate en el 902 22 30 40,
en cualquier oficina de "la Caixa"
o en www.laCaixa.es/ObraSocial

Efecto de la corriente transitoria de potasio I_{to} sobre el fenotipo electrocardiográfico del Síndrome de Brugada

C. Rojas Sánchez[1], M.S. Guillem[1], J. Millet[1], J.M. Ferrero (Jr)[2], A.M. Climent[1]

[1] BioITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, cristina.rojas.sanchez@gmail.com

[2] I3BH, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

Resumen

El Síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad hereditaria que causa arritmias ventriculares y muerte súbita en adultos jóvenes. Se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales del ECG y una alta incidencia de muerte súbita. En el presente trabajo se han utilizado modelos matemáticos celulares para estudiar el papel que juega la corriente transitoria de potasio (I_{to}) en la aparición de las manifestaciones electrocardiográficas del síndrome de Brugada. Para ello se ha simulado la mutación del gen SCN5A identificada en los pacientes con SBr mediante una disminución en la corriente de sodio (I_{Na}). Los resultados unicelulares obtenidos demuestran que las células con mutación en I_{Na} pierden el potencial de acción (PA) con un incremento menor de I_{to} que en las células no mutadas. En los pseudoECGs calculados a partir de fibras celulares 1D se ha logrado caracterizar los fenotipos electrocardiográficos del SBr. Con estos resultados, se ha demostrado como la variación en la corriente I_{to} provoca modificaciones significativas sobre la morfología y duración de los PA, generando distintos gradientes de voltaje transmurales que pueden desencadenar los efectos transitorios del trastorno electrocardiográfico durante SBr.

1. Introducción

El Síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad hereditaria que causa arritmias ventriculares y muerte súbita en adultos jóvenes con corazones estructuralmente sanos [1]. Esta enfermedad se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales del ECG y una alta incidencia de muerte súbita [2]. Sin embargo, la manifestación clínica del SBr es dinámica, con normalizaciones transitorias del ECG o conversión a un patrón con forma de joroba [3].

El SBr se transmite a través de un patrón de herencia autosómica dominante, la primera mutación asociada a esta enfermedad fue encontrada en el gen SCN5A, el cual codifica los canales iónicos de sodio en el corazón. Según estudios experimentales, la mutación del gen SCN5A identificada en los pacientes con SBr está asociada con una disminución en la corriente de sodio (I_{Na}). Pese a que dicha disfunción sobre los canales de sodio no es directamente incompatible con la vida, esta puede llevar a un desequilibrio entre corrientes de entrada positivas y corrientes de salida al final de la fase 1 del potencial de acción (PA) [4]. La existencia de desequilibrios de este tipo predispone al tejido cardiaco para la aparición de procesos arrítmicos que pueden desencadenar en un episodio de muerte súbita.

A pesar de los diversos estudios que se están llevando a cabo durante los últimos años para elucidar los mecanismos causantes de la aparición de episodios de muerte súbita en pacientes con SBr, existen numerosas cuestiones controvertidas. En concreto, los experimentos sobre animales o humanos no han sido capaces de dilucidar los mecanismos causantes de la aparición del fenotipo electrocardiográfico del SBr y las razones de su transitoriedad.

En el presente trabajo se han utilizado modelos matemáticos de tejido cardiaco con el objetivo de evaluar una de las hipótesis planteadas en la literatura para explicar la aparición transitoria de las ondas J sobre el ECG. En concreto se ha estudiado el papel que juega la corriente transitoria de potasio (I_{to}) en la aparición del patrón electrocardiográfico durante SBr. Dicha corriente I_{to} se ve altamente influenciada por factores moduladores como la temperatura o el sistema nervioso y, por tanto, un desequilibrio entre I_{Na} e I_{to} podría explicar el carácter transitorio de las manifestaciones electrocardiográficas del síndrome de Brugada.

2. Métodos

Para evaluar el efecto de la interacción entre las corrientes I_{Na} e I_{to} sobre el fenotipo electrocardiográfico de SBr se ha utilizado un modelo matemático multicelular simplificado de una dimensión. En concreto se implementó un modelo matemático canino programado en lenguaje C utilizando la dinámica de Hund-Rudy (HRD) [5].

La longitud utilizada para las fibras fue de 1.65 cm. Cada fibra se compuso por 165 células HRD incluyendo células de endocardio (1-60), midmiocardio (61-105) y epicardio (106-165) (Figura 1). Dado que el modelo HRD únicamente describe las ecuaciones diferenciales de células del epicardio, se han modificado algunos parámetros del modelo epicárdico HRD basándose en publicaciones de otros experimentos caninos [6] para obtener modelos electrofisiológicos de las distintas células y lograr una diferencia transmural. En concreto, la conductancia máxima (G_{max}) de la corriente lenta de sodio (I_{NaL}) se aumentó un 15% en endocardio y 70% en midmiocardio respecto a la del epicardio; la G_{max} de I_{to} se disminuyó un 50% en endocardio y un 5% en midmiocardio respecto al epicardio; la G_{max} de la corriente lenta de potasio (I_{ks}) se disminuyó un 10% en endocardio y un 70% en midmiocardio respecto al

epicardio, por último, la G_{max} de la corriente Sodio-Calcio (I_{NaCa}) se disminuyó un 10% en endocardio y se aumentó un 30% en midmiocardio respecto al valor de epicardio[6]. Además, la corriente transitoria de Potasio (I_{to}) fue modificada para obtener un pico de corriente de 30pA/pF en respuesta a una tensión de despolarización de +40 mV basándose en datos experimentales de I_{to} en células epicárdicas del ventrículo derecho mediante patch-clamp [7].

La estimulación del modelo se realizó mediante la aplicación de un estímulo a la célula 1 para iniciar la propagación del potencial de acción (PA) del endocardio al epicardio. Sólo se consideraron las células 16-150 para minimizar los efectos de bordes [8]. La velocidad de conducción fue fijada de forma homogénea a través de la fibra aproximadamente en 50cm/s [9], con excepción de la región de transición de midmiocardio a epicardio (células 104:107) que se redujo a una quinta parte [8].

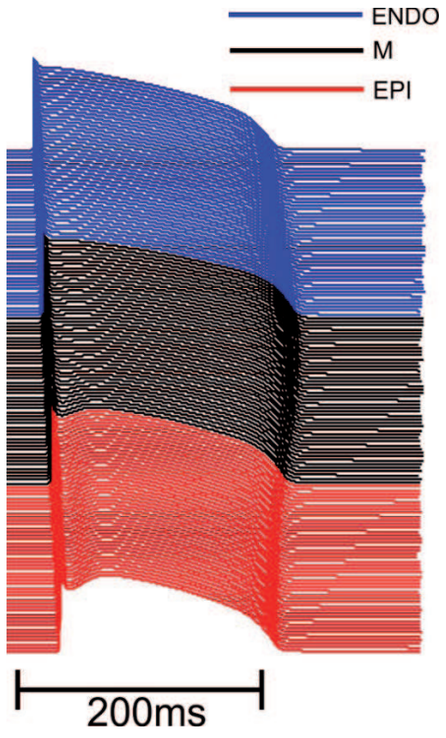


Figura 1. *Fibra celular sana de 135 células (azul=endocardio 1-45, negro=midmiocardio 46 -90 y rojo=epicardio 91-135)*

2.1. Simulación de la mutación sobre el gen SCN5A

Para simular las modificaciones iónicas que causa la mutación del gen SCN5A relacionada con el SBr, se redujo la conductividad del canal iónico de sodio (G_{Na}) a 50% de su valor original en todas las células de la fibra [10].

2.2. Simulación de las heterogeneidades de I_{to}

Para lograr una variación realista de la corriente I_{to} en las células del epicardio, se introdujo un gradiente sobre la conductividad de I_{to} (G_{to}) en cada célula [9] de acuerdo con la ecuación:

$$G_{to}(x) = \frac{G_{to,Proximal} - G_{to,Distal}}{1 + e^{(x - x_{1/2})/s}} + G_{to,Distal} \qquad (1)$$

donde $G_{to,Proximal}$ y $G_{to,Distal}$ es igual al valor de G_{to} de los extremos proximal y distal de la fibra, respectivamente, x es igual al número de célula a lo largo de la fibra ($1 \leq x \leq 165$), $x_{1/2}$ es igual a 82 y $s = 5$.

Para simular las posibles variaciones sobre I_{to} producidas por factores moduladores como la temperatura o el sistema nervioso, se aplicaron 3 gradientes distintos: 1º) $G_{to,Proximal}$ 0.38mS/µF a $G_{to,Distal}$ 0.475mS/µF, 2º) $G_{to,Proximal}$ 0.437mS/µF a $G_{to,Distal}$ 0.456mS/µF y 3º) $G_{to,Proximal}$ 0.437mS/µF a $G_{to,Distal}$ 0.475mS/µF.

2.3. Potencial extracelular

Se calcularon pseudo-ECGs (Φ_e) generados por las fibras modeladas en un medio extenso de conductividad (σ_e) a partir del potencial de membrana V_m mediante la siguiente ecuación [8]:

$$\phi_e(x', y', z') = \frac{a^2 \sigma_i}{4\sigma_e} \int (-\nabla V_m) \cdot \left[\nabla \frac{1}{r} \right] dx \qquad (2)$$

$$r = \left[(x - x')^2 + (y - y')^2 + (z - z')^2 \right]^{1/2} \qquad (3)$$

donde ∇V_m es el gradiente espacial de V_m, a es el radio de la fibra, σ_i es la conductividad intracelular, y r es la distancia del punto de origen (x,y,z) a un punto destino (x',y',z'). El Φ_e es calculado con un "electrodo" situado a 2 cm del epicardio.

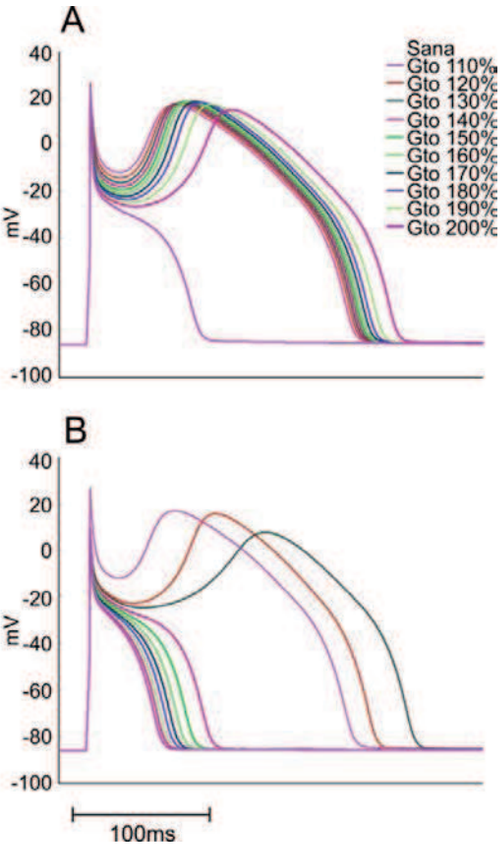


Figura 2. *Variaciones en la morfología de los potenciales de acción en función de la conductancia G_{to} para modelo unicelulares. En el panel A ejemplos sobre célula sana, en el panel B resultados sobre célula mutada (i.e. G_{Na} 50%)*

3. Resultados

3.1. Unicelulares

En la figura 2 se muestran resultados para simulaciones sobre modelos matemáticos unicelulares. En el panel A se pueden apreciar las variaciones en la morfología de los PA en función de G_{to} para una célula sana. Corroborando los experimentos realizados in-vitro, en el modelo matemático la modificación de la densidad de I_{to} provoca la aparición de un notch más pronunciado en la fase 1 del PA, hasta llegar al punto de perdida de la fase de meseta para valores de G_{to} de 0.38mS/µF. En el panel B se pueden observar las variaciones del PA también en función de G_{to}, pero para una célula que presente la disminución en la corriente de sodio asociada a la mutación de SBr. Se puede apreciar como el aumento del notch y la perdida de la meseta aparecen para valores de G_{to} menores que en el caso de la célula sana.

3.2. Fibra de Células

En la figura 3 se ilustran las variaciones producidas por cambios en la interacción entre I_{Na} e I_{to} sobre la morfología de un registro electrocardiográfico.

En el panel 3.A se muestra el registro ECG calculado a partir de una simulación de cable unidimensional sano. Sobre el pseudoECG se puede apreciar como la onda T es positiva y aparece una pequeña onda J. En el panel 3.B, se muestran los resultados para un cable al cual se le introdujo la mutación sobre el canal de sodio (i.e. G_{Na} reducida en un 50%) pero donde los valores de G_{to} se mantuvieron en valores control. Se puede apreciar como, pese a la disminución en la corriente de sodio el pseudoECG no presenta cambios significativos respecto al caso sano (Fig. 3.A). En las simulaciones mostradas en el panel 3.C, además de la mutación sobre el canal de sodio se simuló un ligero aumento en la conductancia de I_{to} (i.e. $G_{to,Proximal}$ 0.38mS/µF a $G_{to,Distal}$ 0.475mS/µF). Puede apreciarse como la morfología del PA epicárdico presenta un notch más pronunciado y una disminución en la duración del potencial de acción (DPA). Por su parte sobre el pseudoECG se observa una ligera elevación sobre la onda J, aunque la onda T sigue mostrando una morfología positiva. Se aprecia como entre la onda J y la onda T se ha formado una especie de hendidura, similar a la morfología de "silla de montar" aparecida en algunos pacientes con SBr. En el ejemplo del panel 3.D se muestran los resultados cuando se aumenta un poco más el valor de la conductancia G_{to} (i.e. $G_{to,Proximal}$ 0.437mS/µF a $G_{to,Distal}$ 0.456mS/µF). En este caso se aprecia un considerable pronunciamiento del notch sobre los PA epicárdicos y un aumento en la DPA, teniendo una duración mayor que la del PA endocardio. Estas características en los PA se ven reflejadas en un pseudoECG el cual ha sufrido una gran elevación del segmento ST con una inversión de la onda T. Esta morfología electrocardiográfica es muy similar a la "aleta de tiburón" descrita como característica en los pacientes con SBr. Por último, en el panel 3.E se muestran los resultados tras aumentar de forma significativa la conductancia G_{to} (i.e. $G_{to,Proximal}$ 0.437mS/µF a $G_{to,Distal}$ 0.475mS/µF). En este caso, el pronunciamiento del notch aumenta gradualmente desde midmiocardio hasta epicardio, llegando a desaparecer la fase de meseta para las últimas células epicárdicas. Esta morfología se refleja sobre el pseudoECG como una gran elevación del segmento ST y la desaparición completa de la onda T, formando una morfología de "cueva".

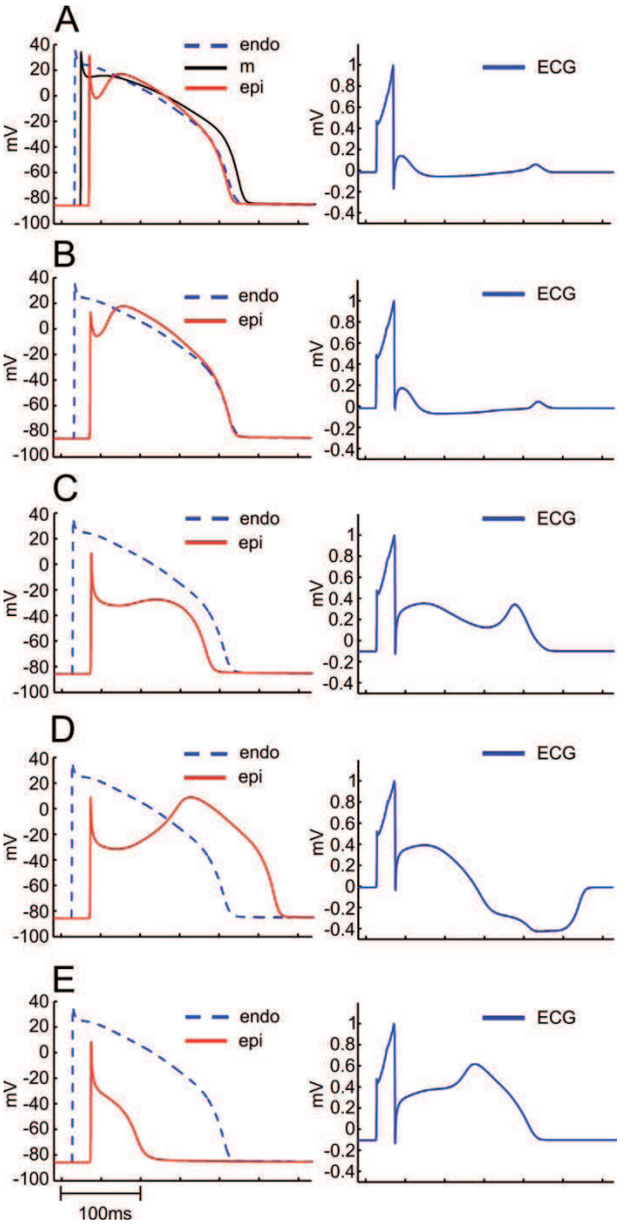


Figura 3. *PseudoECGs. En los paneles izquierdos se representan los potenciales de acción para una célula endocardica (endo) y para una célula epicárdica (epi). En los paneles de la derecha se muestran los pseudoECGs calculados a partir de la simulación mostrada en el panel izquierdo. Panel A resultados para cable sano. Panel B resultados con mutación GNa (50%) y Gto basal. Panel C resultados con mutación GNa(50%) y Gto (200-250%). Panel D resultados para GNa(50%) y Gto (230-240%). Panel E resultados para GNa(50%) y Gto (230-250%).*

4. Discusión

En el presente trabajo se ha evaluado, mediante la utilización de modelos matemáticos, el efecto de la corriente transitoria de potasio I_{to} sobre el fenotipo

electrocardiográfico del Síndrome de Brugada. Nuestros resultados han ilustrado la estrecha relación que existe entre las corrientes I_{Na} e I_{to} y la aparición transitoria de las manifestaciones electrocardiográficas de SBr. Estos resultados corroboran algunas de las hipótesis planteadas en la literatura [2,7,11].

Los resultados obtenidos en este estudio sobre modelos unicelulares demuestran que las células con mutación en I_{Na} pierden el PA con un incremento de I_{to} menor que en las células no mutadas. En los pseudo-ECGs calculados a partir de las simulaciones sobre fibras unidimensionales se han caracterizado los fenotipos electrocardiográficos del SBr, en los cuales los PA coinciden con las hipotésis que se habían planteado en la literatura [11], pero que no han sido demostradas ni a nivel experimental ni de simulación.

Se ha mostrado como las morfologías de los pseudoECGs obtenidas a partir de fibras completamente sanas y a partir de fibras mutadas en I_{Na} pero que presentaban valores bajos de I_{to} no muestran diferencias significativas. Esto podría explicar por qué un paciente con SBr puede presentar una actividad eléctrica cardiaca aparentemente normal a pesar de tener esta mutación. De acuerdo con nuestros resultados, se ha demostrado que la corriente I_{to} es uno de los mecanismos capaces de desencadenar los efectos transitorios del trastorno electrocardiográfico durante SBr, dado que pequeñas variaciones de la conductancia G_{to} provocan modificaciones significativas sobre la morfología y duración de los PA, generando distintos gradientes de voltaje transmurales que pueden llevar a la aparición del fenotipo electrocardiográfico de SBr. Se ha demostrado que una mayor densidad de corriente transitoria de potasio (I_{to}) en el epicardio provoca un notch más prominente que en el endocardio, produciendo un gradiente de voltaje transmural durante la activación ventricular que puede provocar la elevación de la onda J y la modificación en la morfología de la onda T sobre los registros electrocardiográficos [2].

El presente estudio se ha realizado sobre un m odelo unidimensional, en el cual los resultados obtenidos demuestran que la relación entre I_{Na} e I_{to} juega un importante papel en la aparición del fenotipo SBr, aunque para corroborar estos resultados sería necesario evaluar estos mecanismos iónicos sobre un modelo de corazón 3D con una geometría realista.

Por otra parte, en el presente trabajo se han utilizado modelos matemáticos caninos. Los datos de investigaciones experimentales que estudian la relación entre los mecanismos iónicos y el ECG característico del SBr en humanos son aún muy limitados. En la literatura la gran mayoría de los estudios experimentales se han realizado sobre modelo canino, por lo que se optó en este estudio en particular utilizar un modelo matemático canino (HRD) [5]. Pese a que los resultados obtenidos no pueden ser directamente extrapolables a humanos, sí nos permiten ilustrar uno de los posibles mecanismos que explicaría la manifestación clínica del SBr.

En definitiva, la biología computacional es una herramienta poderosa para elucidar mecanismos de arritmogénesis a nivel celular, donde las complejas interacciones entre los procesos iónicos determinan su comportamiento [5] y donde la realización de experimentos in-vitro o in-vivo presentan importantes limitaciones técnicas. El presente trabajo muestra la capacidad de estos modelos matemáticos para explicar los mecanismos durante SBr, y podría servir como apoyo en la búsqueda de terapias para prevenir los efectos moduladores sobre I_{to} y, por tanto, reducir el número de episodios de muerte súbita en los pacientes con SBr.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio Educación y Ciencia español bajo el proyecto TEC2009-13939 por la Universitat Politècnica de Valencia a través de su programa de investigación PAID y por la Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana dentro de su programa de fomento de la investigación.

Referencias

[1] Brugada P, Brugada R. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome a multicenter report. J Am CollCardiol, vol. 20, 1992, pp. 1391-1396.

[2] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrythmogenesis Associated With ST-Segment Elevation. Circulation, vol. 100, 1999, pp. 1660-1666.

[3] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada Syndrome: from cell to bedside. CurrProblCardiol, vol. 30, 2005, pp. 9-54.

[4] Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada Syndrome. Rev EspCardiol, vol. 62, 2009, pp. 1297-315.

[5] Hund T, Rudy Y. Rate Dependence and Regulation of Action Potential and Calcium Transient in a C anine Ventricular Cell Model. Circulation, vol. 110, 2004, pp. 3168-3174.

[6] Benson A, Aslanidi O, Zhang H, Holden A. The canine virtual ventricular wall: A platform for dissecting pharmacological effects on propagation and arrhytmogenesis. Progress in Biophysics and Molecular Biology, vol. 96, 2008, pp. 187-208.

[7] Dong M, Niklewski P, Wang HS. Ionic mechanisms of cellular electrical and mechanical abnormalities in Brugada syndrome. Am J Physiol Heart CircPhysiol, vol. 300, 2010, pp.H279-H287.

[8] Gima K, Rudy Y. Ionic Current Basis of Electrocardiographic Waveforms: A Model Study. Circ Res, vol. 90, 2002, pp. 889-896.

[9] Maoz A, Krogh-Madsen T, Christini D. Instability in action potential morphology underlies phase 2 reentry: A mathematical modeling study. Heart Rhythm, vol. 6, 2009, pp. 813-822.

[10] Xia L, Zhang Y, Zhang H, Wei Q, Liu F, Crozier S. Simulation of Brugada syndrome using cellular and three-dimensional whole-heart modeling approaches. PhysiolMeas, vol. 27, 2006, pp. 1125-1142.

[11] [Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. Basis Res Cardiol, vol. 96, 2001, pp. 517-527.

Prótesis visuales basadas en interfaces adaptativos neuronas - silicio

F. Panetsos[1], A. Sanchez-Jimenez[1], C. Herrera-Rincon, E. Diaz-de Cerio[1], I. Diaz-Guemes [2], F. Sanchez[2]

[1] Grupo de Neurocomputación y Neurorobótica, Universidad Complutense de Madrid, España, fivos.panetsos@opt.ucm.es

[2] Centro de Cirugía de Mínima Invasión "Jesus Uson", 10071 Caceres, España, msanchez@ccmijesususon.com

Resumen

Hasta hoy la mayoría del trabajo realizado sobre neuroprótesis visuales se ha centrado en el desarrollo e implantación de dispositivos retinianos y corticales en pacientes ciegos. Desafortunadamente la aplicación de las prótesis retinianas está limitada tanto por las estructuras de la retina y el nervio óptico como por problemas relacionados con los implantes en si mismos. Por otro lado, las prótesis corticales presentan varias limitaciones técnicas y fisiológicas. En el caso en que los implantes retinianos no son viables en lugar de utilizar un dispositivo cortical puede ser implantada una neuroprótesis en el núcleo geniculado lateral del tálamo, siendo este la estación de relevo intermedia de la información visual desde la retina a la corteza. Aquí determinamos los tipos de estímulos artificiales que deben ser inyectados al tálamo para poder generar repuestas fiables de las neuronas corticales similares a las obtenidas cuando el ojo percibe una imagen visual. En este trabajo: (i) caracterizamos las respuestas corticales; (ii) exploramos experimentalmente la dependencia de las respuestas corticales a parámetros de estimulación y determinamos sus rangos para generar la actividad cortical deseada; y (iii) modificando los distintos parámetros de la estimulación eléctrica, conseguimos generar respuestas corticales artificiales similares a las provocadas bajo estimulación visual natural.

1. Motivación

La pérdida de visión es uno de los mayores retos para la ciencia. Alrededor de 124 millones de personas padecen baja visión y 37 millones son ciegos (World Health Organization 2003). Esas personas son muy vulnerables, normalmente desempleadas o pobres, educación limitada, protección social baja o inexistente, con problemas en el transporte, el acceso a edificios, la percepción del entorno, etc. La gravedad de la comprometida calidad de vida de los ciegos ha hecho que el desarrollo de prótesis visuales sea una prioridad de la Ingeniería Biomédica.

La ceguera es resultado bien de la incapacidad del sistema visual para traducir la energía luminosa en una señal eléctrica, o bien de un fallo de transmisión de la señal eléctrica para llegar a estaciones de relevo superiores de la vía visual [1]. Ingenieros y neurocientíficos se han centrado en crear dispositivos electrónicos y neuro-electrónicos para reemplazar los segmentos dañados del ojo y/o la vía visual [1][2]. Sin embargo la extrema complejidad de los problemas a resolver hacen que actualmente este reto sea uno de los más complicados para la ciencia.

El objetivo del presente trabajo, referido a la viabilidad de prótesis visuales implantadas en el tálamo, es obtener pruebas electrofisiológicas directas que las sensaciones visuales generadas por imágenes naturales, pueden ser generadas también por estimulación artificial del núcleo geniculado lateral del tálamo (NGL). Nuestros datos confirman que es posible inducir actividad en la corteza visual primaria (V1) a través de la estimulación eléctrica del NGL y que esta actividad puede ser controlada variando los parámetros de la estímulación [3].

2. El sistema visual

Un principio básico de la organización de todo el sistema nervioso central (SNC) es que la información sensorial es procesada en una secuencia de pasos cada vez más complejos, llevados a cabo a través de una jerarquía de núcleos neuronales que, en el caso del sistema visual son retina, tálamo y corteza [4].

La retina es la capa interna del globo ocular, donde la luz del entorno que entra el ojo proyecta una "imagen" del mundo exterior. Estas proyecciones consisten en continuos estímulos multidimensionales formados por patrones espaciotemporales y de intensidad de distintas longitudes de onda de la luz. Una hoja de fotorreceptores como los pixeles de una cámara CCD, transforma este patrón a otro, también multidimensional, pero esta vez compuesto por patrones espaciotemporales y de intensidad de señales eléctricas. Todavía en la retina, estos patrones son procesados por una red de células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares, que procesan y extraen características espaciales, temporales, cromáticas y de intensidad de la señal. El nervio óptico, los axones de las células ganglionares, transmite esta información al NGL. En el NGL la entrada visual es procesada realizando una extracción de características de mayor nivel. A través de las radiaciones ópticas, las neuronas del NGL envían sus axones directamente a V1, principal estación de la percepción visual. La salida de V1 se dirige hacia regiones superiores de la corteza visual para un posterior procesamiento, pero también con feedback al NGL [4].

La percepción visual es por lo tanto el resultado de una cascada de patrones de actividad eléctrica. Sin embargo, se pueden generar percepciones visuales (sensaciones de puntos de luz llamados fosfenos) por microestimulación eléctrica de las estructuras neuronales visuales [5]. En efecto, la base biofísica para las prótesis visuales es la generación de fosfenos coherentes que el cerebro perciba como representaciones del mundo externo [1][5].

3. Procedimiento experimental

Para determinar las coordenadas estereotáxicas para los electrodos y luego estimar los parámetros de estimulación necesarios para la activación ortodrómica de las neuronas individuales de V1, se registraron sistemáticamente las respuestas de NGL y V1 a los estímulos visuales y se crearon modelos 3D que reflejan las características electrofisiológicas de sus neuronas. A continuación, mediante registros simultáneos, correlacionamos las respuestas de las neuronas de NGL y V1 provocadas por diferentes patrones. Finalmente, estimamos los rangos de los parámetros de estimulación eléctrica que provocaban respuestas útiles de las neuronas de V1, inyectando diferentes estímulos en el NGL mientras registrábamos las respuestas corticales. Los datos fueron obtenidos de ratas Wistar adultas albinas de ambos sexos, con pesos entre 200 y 240g, anestesiadas con uretano (1.5g/Kg. i.p, n=121) y sodio pentobarbital (35mg/Kg. i.p., n=27) además de cuatro conejos adultos anestesiados con propofol y desfluorano. La manipulación de los animales, el mantenimiento, la cirugía y la eutanasia se realizaron de acuerdo con la legislación nacional (R.D 1201/2005) y las Directivas de la UE (86/609/EC).

Para muestrear las respuestas en NGL y V1 se introdujeron electrodos de tungsteno (2.0 MΩ, WPI). Al mismo tiempo y en los mismos lugares, luego implantamos grupos de multielectrodos para estimulación y registros: electrodos de 4 a 6 puntas de FHC (2,0 MΩ) o tetrodos artesanales (0,5 - 0,8 MΩ) fabricados con hilo de tungsteno de 50 - 125 micras de diámetro recubiertos con 4 capas de teflón según Neuralynx (www.neuralynx.com). El muestrario de las respuestas neuronales fue obtenido de puntos separados por 200 µm de profundidad a lo largo de los ejes rostrocaudal y mediolateral mientras se estimulaba a los animales con un flash presentado al ojo (Grass PS33, 1Hz stimuli). Para las correlaciones NGL-V1 usamos figuras geométricas estáticas en blanco y negro: círculo, anillo luz, cruz en blanco sobre fondo negro, cruz de color negro sobre fondo blanco, rayas horizontales, verticales, etc. La estimulación eléctrica se realizó mediante inyecciones de corriente a través de la punta de los tetrodos implantados en el NGL por medio de unidades de aislamiento del estímulo (WPI, A365 y A360 SIUs) controlados por el software Spike2 a través de una unidad de adquisición de datos Micro 1401 mkII.

4. Resultados

Para mapear las respuestas neuronales se usaron 38 ratas y 2 conejos. Para cada punto de registro, consideramos la densidad de espigas, latencias inicial y máxima, así como la duración de la respuesta tras la estimulación con flash. Las neuronas del NGL (n = 1303) disparan 0.2 ± 0.09 espigas/ms por cada estímulo, con una latencia inicial de 43.8 ± 8.9 ms y una latencia de respuesta máxima de 62.0 ± 19.2 ms (µ ± D.E.). Las respuestas de V1 (n=1189) se mantienen bastante más que las de LGN: 153± 68.7 ms tras la aplicación del estímulo. Una vez mapeados dichos núcleos, la siguiente tanda de experimentos se centró en obtener la respuesta característica de las neuronas a los estímulos de figuras geométricas.

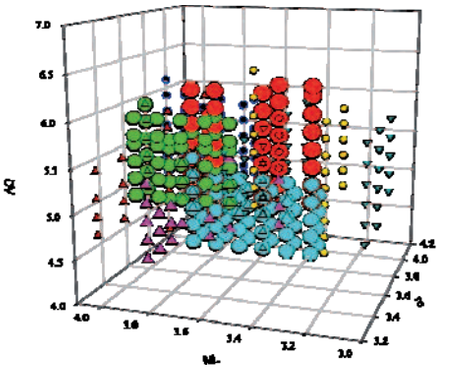


Figura 1. *Localizaciones de 9 registros superpuestos en el tálamo visual. Se denotan las penetraciones y las coordenadas estereotáxicas. DV: dorsoventral, ML: mediolateral, RC: rostrocaudal con respecto al bregma y a la superficie del craneo. Estimulación con flash.*

Para la determinación de los parámetros de estimulación necesarios para la activación ortodrómica de neuronas corticales se utilizaron 74 ratas para determinar cómo depende la respuesta en V1, de los diferentes parámetros de la estimulación eléctrica en NGL. Comenzamos con pulsos simples de intensidad creciente entre 100 y 600 µA y duración también creciente entre 50 y 100 µs. y después seguimos con trenes de pulsos de estímulos eléctricos. En todo momento se determinó la intensidad mínima necesaria para provocar respuestas simples ortodrómicas. Las respuestas de V1 se vieron principalmente afectadas en términos de su duración y tasa de disparo.

Para los patrones coincidentes en la señal cortical generada visualmente y eléctricamente se usaron treinta y seis ratas más (216 registros) y dos conejos con electrodos implantados crónicamente con el siguiente paradigma experimental: (i) implantar multielectrodos en LGN y V1; (ii) presentar una serie de estímulos visuales {Si} a un ojo y registrar las respuestas neuronales {Rthi} y {Rcxi} del NGL y V1 contralateral; (iii) analizar las respuestas y crear un estímulo artificial {Rthi*} que imite las {Rthi} registradas durante la estimulación natural del ojo, {Rthi*}≈{Rthi}; (iv) inyectar {Rthi*} en NGL y registrar las respuestas corticales {Rcxi*}. Finalmente (v) ajustar los parámetros del patrón eléctrico hasta obtener la mayor correspondencia entre {Rcxi} y {Rcxi*}.

Para caracterizar las respuestas corticales, se consideraron las distribuciones de: (i) densidad de espigas, (ii) duración de la respuesta e (iii) intervalos interespiga, y se compararon los patrones de distribución observados tras la estimulación eléctrica del tálamo con los obtenidos tras la estimulación visual del ojo. Para las dos primeras variables, las comparaciones se realizaron mediante el t-

test y la prueba de ANOVA, mientras que para comparar las distribuciones de los intervalos interespiga se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Todos los casos en los que no se detectaron diferencias significativas en las distribuciones, se describen como similares. Siempre que las respuestas corticales cumplieron los tres criterios se asumió que estas eran provocadas por percepciones visuales similares.

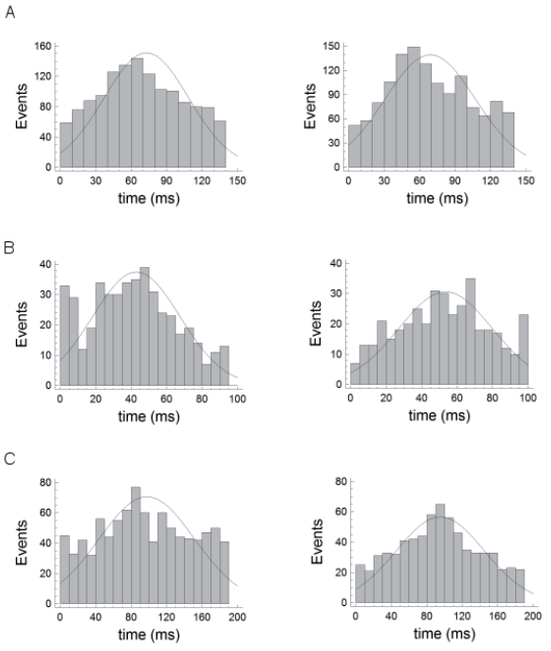


Figura 2. *Histogramas periestímulo de las respuestas de la corteza visual. Izquierda: distribución de frecuencias de las respuestas a tres estímulos visuales registrados por una de las puntas de un tetrodo cortical. Derecha: distribuciones de frecuencias de las respuestas corticales a la estimulación eléctrica del tálamo. Los patrones de estimulación talámica se ajustaron para imitar la actividad del tálamo durante la presentación de los estímulos visuales, y para obtener la mejor respuesta cortical posible. Los estímulos corresponden a un punto negro sobre un fondo blanco (a), barras verticales en blanco y negro de 0,15 ciclos / º (b) y, barras verticales en blanco y negro de 0,05 ciclos / º (c).*

El test de la ANOVA reveló diferencias significativas entre todas las distribuciones, excepto entre las respuestas a los estímulos visuales y sus correspondientes de la estimulación eléctrica del NGL, de forma que los patrones de respuesta de la estimulación eléctrica se consideran similares. En general, la estimulación eléctrica del NGL generó las respuestas V1 deseadas (similares a las generadas por los estímulos visuales) sólo cuando la distribución de los estímulos eléctricos se acercó a la distribución de la actividad multiunitaria registrada en el NGL bajo estimulación visual.

Discusión

Aunque la factibilidad de las prótesis talámicas ha sido probada y aunque la arquitectura de los núcleos talámicos esté bien establecida y las propiedades funcionales de sus neuronas han sido ampliamente estudiadas, "a priori" no es predecible el tipo ideal de estimulación, y los parámetros de estimulación deben ser variados en un proceso heurístico, a través de un procedimiento de ensayo y error. Por otra parte, el resultado de la variación sistemática de estos factores también dependerá de la localización de los electrodos implantados. Así, las estrategias de codificación de la información deben ser desarrolladas para transformar la información visual de cámaras CCD en señales eléctricas que luego puedan ser inyectadas en estructuras profundas del cerebro. A su vez, cada una de estas señales debe provocar fosfenos específicos y bien localizados, la suma de los cuales tendrá que ser interpretado por el SNC, como representación del mundo exterior. También sería un avance bienvenido el ajuste automático de los parámetros de estimulación para cada electrodo implantado. Estos aspectos no son desventajas que se limiten al tálamo, sino que pueden extenderse a los nervios corticales y visuales desde que, desde un punto de vista del procesamiento y codificación de la información, la entrada de la información visual al tálamo es similar a la entrada recibida por el nervio óptico y la corteza.

En este contexto, una cuestión importante que hay que resolver es el número de electrodos necesarios para introducir información visual útil en el tálamo. Las estrategias “ad hoc” de procesamiento y codificación de la información reducirán las dimensiones de las entradas talámicas. Por otro lado, la miniaturización de los dispositivos aumentará el número de micro electrodos que podrán ser implantados en el tálamo. Las prótesis talámicas también podrían beneficiarse de enfoques alternativos como el uso de los neurotransmisores, para estimular las neuronas del tálamo, en lugar de (o además de la actividad) eléctrica directa y/u otras características tecnológicas de los dispositivos de estimulación.

Agradecimientos

Financiado por Fundación MAPFRE Medicina y O.N.C.E. (Organización Nacional de Ciegos Españoles).

Referencias

[1] Thanos S, Heiduschka p and Stupp T. Implantable visual prostheses. *Acta Neurochir*. Suppl., vol. 97, 2007, pp. 465-472.

[2] Tehovnik EJ and Slocum WM. Phosphene induction by microstimulation of macaque V1. *Brain Res. Rev.*, vol. 53, 2007, pp. 337-343.

[3] Mason C and Kandel ER. Central visual pathways. in *Principles of Neural Science*, E. R. Kandel, J. H. Schwartz and T. M. Jessell, Ed. New York: Elsevier, 1991, pp. 421-439.

[4] Panetsos F, Sanchez-Jimenez A, Diaz-de Cerio E, Diaz-Guemes I, and Sanchez FM. Consistent phosphenes generated by electrical microstimulation of the visual thalamus. An experimental approach for thalamic visual neuroprostheses. Front. Neurosci. 5:84., 2011, doi: 10.3389/fnins.2011.00084

[5] Brindley GS and Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J. Physiol*., vol. 196, 1968, pp. 479-493.

Desarrollo de un sistema de multiplexado para la realización de medidas multiparamétricas en cultivos microbiológicos en laboratorio

S. Becerro Martínez, A. Benavente Babace, J. Paredes Puente, S. Arana Alonso

CEIT y Tecnun (Universidad de Navarra), Manuel de Lardizábal 15, 20018 San Sebastián, España {sbecerro, abenavente}@ceit.es

Resumen

Se ha diseñado un sistema de automatización de la toma de datos en cultivos microbiológicos en el laboratorio. Este sistema permite realizar medidas de forma automatizada simplificando la tarea del investigador. De esta manera, se evitan posibles errores humanos y se consigue un elevado grado de repetitibilidad en los experimentos. Se ha desarrollado tanto la parte hardware como el software del sistema. Este último, no sólo permite la monitorización en tiempo real del experimento, sino que basado en el concepto de instrumentación virtual, es el encargado de controlar el multiplexor y el equipo concreto de medida. Aunque todo el sistema se ha fabricado para una aplicación concreta, gracias a este desarrollo paralelo y propio del hardware y del software, éste es totalmente versátil y escalable a todo tipo de aplicaciones.

1. Motivación

La investigación en el campo de la bioingeniería y en especial en la microbiología, requiere una gran cantidad de experimentos y mediciones con fines estadísticos. Por este motivo, la automatización de los procesos de adquisición de datos en laboratorio es un factor clave para optimizar los ensayos realizados.

El problema reside en que muchos de los equipos de medida existentes en el mercado sólo permiten trabajar con una muestra cada vez. Esto es extremadamente ineficiente y no resulta viable para el grupo investigador. Este tipo de pruebas requiere una gran cantidad de mediciones durante toda la duración del experimento; las medidas se toman al comienzo y después en intervalos de varias horas o incluso días. Sin una forma automática de hacerlo, existe una gran variabilidad en los ensayos ya que la necesidad de manipular el experimento repetidas veces aumenta la probabilidad de error y de contaminación de las muestras. A esto, además, hay que añadir la imposibilidad de reproducir con exactitud las mismas condiciones de contorno.

La solución generalmente adoptada es la automatización de todas estas medidas mediante el uso de un **multiplexor** [1]. Aunque existen numerosos multiplexores comerciales disponibles, analizando la problemática concreta existente en los ensayos microbiológicos llevados a cabo en laboratorio, se concluye que no existe ningún sistema comercial con todos los requerimientos necesarios. Por ello, la realización de un diseño propio que reúna características como programabilidad, flexibilidad y adaptabilidad a un coste competitivo resulta la mejor solución. Con ello, se consigue disponer de un sistema flexible y adaptable al gusto del usuario y de la aplicación en cuestión. Esto es, un sistema en el que se puede elegir el número de canales a tener, así como las características de operación que se ajusten al máximo al rango específico de trabajo requerido.

Por último, cabe destacar la versatilidad y el potencial de este sistema. Pese a haberse diseñado pensando en una aplicación específica como es la microbiología, y en concreto, para la realización de medidas impedimétricas por medio de sensores interdigitados en cultivos microbiológicos en laboratorio, es posible utilizarlo para cualquier otro tipo de ensayo que necesite un dispositivo de multiplexado (véase Figura 1).

2. Materiales y métodos

El hecho de diseñar un multiplexor conlleva dos tipos de tareas paralelas, por un lado la fabricación del **hardware** y por otro el desarrollo del **software**, en este caso, un programa de instrumentación virtual que facilite el control automático del propio multiplexor y del equipo de medida a controlar. Una vez fabricado e integrado todo el sistema, éste ha de ser validado y testeado.

2.1. Hardware

Para la fabricación del multiplexor se busca implementar un diseño simple que se adapte a los requisitos específicos de este trabajo [2]. En este caso se necesita un multiplexor con 25 canales y capaz de trabajar en el mismo rango de frecuencias del analizador utilizado para realizar las medidas impedimétricas de los sensores a estudio.

Se necesitan 25 relés de láminas BE12-1A74-M (Meder) que posibilitarán la apertura y cierre del canal deseado, 25 LEDs rojos L-813SRD-D (Kingbright) de 10 mm de diámetro y 10 mA de intensidad, 25 transistores bipolares 2N222A (STMicroelectronics), 25 resistencias de 20 KΩ, 25 diodos 1N4148 (NXP), un interruptor E101SYZQE (C&K) y un LED verde DLC2/6SGD (Kingbright).

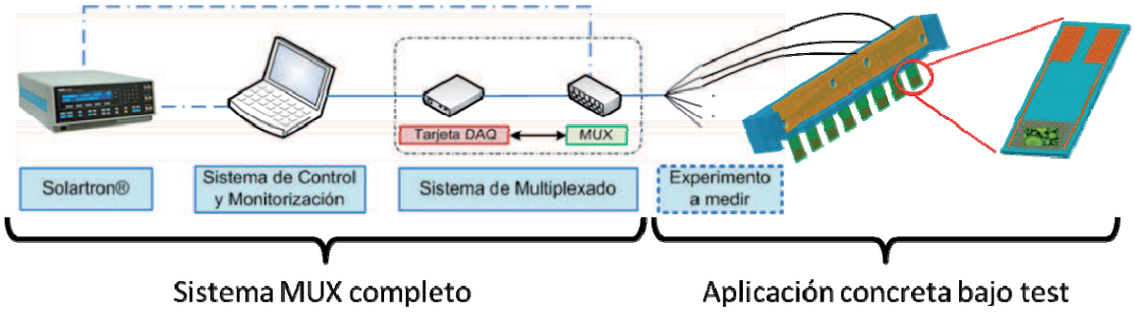


Figura 1. *Setup experimental del sistema*

Además, se dispone de una tarjeta de adquisición de datos KUSB-3160® (Keithley) [3] para la posterior conexión del sistema diseñado y de un analizador de impedancias (en este caso, el dispositivo utilizado es el Solartron 1260® (Solartron Analytical)) [4]. Este último permite realizar medidas mediante barridos de frecuencia desde 1 Hz hasta 1 MHz. Las señales de excitación utilizadas se encuentran en el rango de 0 a 200 mV.

2.2. Requisitos e Implementación del Software

El software ha de permitir una monitorización y un control a largo plazo del sistema completo de medida para, de este modo, optimizar el trabajo de los investigadores y ofrecer nuevas oportunidades de experimentación. Además, es conveniente que el programa posea una interfaz gráfica simple y fácil de utilizar para el usuario final.

Teniendo en cuenta estos requerimientos, el programa se ha implementado en NI LabVIEW (National Instruments, Austin, TX, USA) [5,6] y se ha adaptado específicamente para controlar simultáneamente el multiplexor fabricado y el analizador de impedancias específico de este estudio. Esta plataforma o lenguaje de programación ofrece la posibilidad de desarrollar un software basado en el concepto de instrumentación virtual, lo que permite al usuario definir la funcionalidad y "apariencia" del sistema de multiplexado. De esta manera, la funcionalidad del instrumento puede ser definida fácilmente una y otra vez por el usuario dotando de una gran versatilidad al sistema completo.

2.3. Setup experimental y preparación del sistema

Tras la realización tanto del hardware como del software del sistema y la posterior integración de ambos, se dispone de un sistema completo y totalmente automatizado de medida. El setup experimental se muestra en la Figura 1. El sistema global se compone de un elemento de control, un sistema multiplexor, el equipo de medición y los cultivos o componentes a medir.

El **sistema de control y monitorización** puede ser un simple portátil que controle el multiplexor (MUX) y el equipo específico de medida mediante el software desarrollado y la tarjeta de adquisición de datos (DAQ). Esta última, es la encargada de controlar a los diferentes relés que componen el multiplexor a través del envío de una señal analógica.

El **multiplexor** hace posible que varias señales compartan un dispositivo o recurso. En este caso, se pueden medir las diferentes muestras alternativamente sin necesidad de que un investigador tenga que cambiar los sensores/electrodos de forma manual.

Las **muestras biológicas o componentes a medir** pueden variar en función de la aplicación concreta**.**

Por último, el **Solartron®** es el equipo de medida encargado de realizar, en este estudio concreto, las medidas de tipo impedimétrico.

Es importante ver que esta estructura permite el conexionado de cualquier sistema que se quiera utilizar para realizar las medidas en laboratorio. De esta manera, se podrían conectar placas de pocillos mediante arrays de sensores, diversos componentes electrónicos, CDC Reactores, etc. siendo un equipo totalmente versátil.

2.4. Caracterización y validación del sistema

Para la correcta caracterización del sistema se han conectado diversos componentes electrónicos para comprobar que las medidas conseguidas se ajustan al comportamiento real de éstos. Concretamente, los componentes utilizados han sido diversas resistencias, condensadores e inductancias.

Una vez realizada esta tarea, se valida el sistema mediante la conexión de varios arrays de sensores (véase Figura 2) para realizar medidas en placas de 96 pocillos. Este paso se realiza mediante unas pruebas rutinarias con líquidos habituales en cultivos microbiológicos. Concretamente, se utilizan los siguientes medios: aire, H_2O, H_2O milliQ, etanol, PBS (con pH 7,4), medios de cultivo (BHI y TSB con glucosa) y por último suero fisiológico.

Figura 2. *Sensores interdigitados utilizados para las medidas*

Para la realización de todos estos ensayos es necesario generar una señal sinusoidal de entrada de 50 mV y realizar un barrido de frecuencias entre 1 Hz y 1 MHz. El tiempo total de medida varía entre 24 y 48 horas en función del experimento realizado y el intervalo entre medidas elegido es de 30 minutos.

Con respecto a la calibración del sistema, cabe puntualizar que esta sólo es necesaria en el equipo de

medidas utilizado, el Solartron®, dispositivo ya calibrado por el proveedor del mismo.

Por último, para la correcta validación de este nuevo sistema de medida se han de realizar ensayos con y sin multiplexor para poder comprobar que el uso de éste no afecta a los resultados obtenidos.

3. Resultados

3.1. Hardware

El diseño final utilizado para la realización del multiplexor se observa en el esquema de la Figura 3.

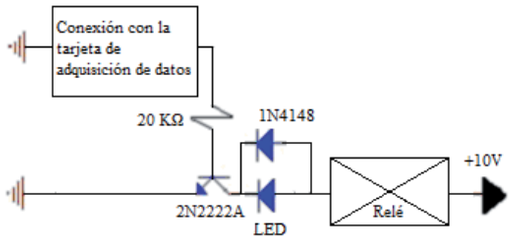


Figura 3. *Circuito final*

El circuito mostrado se corresponde con un canal. Para poder obtener los 25 canales deseados, se deben integrar 25 circuitos similares en una misma placa. En la Figura 4 se puede observar el sistema final conseguido.

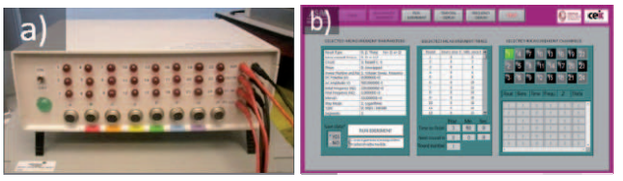


Figura 4. *a) Parte anterior del multiplexor diseñado. b) GUI (Graphic User Interface) del software*

3.2. Software desarrollado

El software desarrollado es capaz de controlar simultáneamente el sistema de multiplexado fabricado y el Solartron®. De esta manera se consigue un control unificado que, no sólo facilita y compatibiliza el uso de los equipos evitando el uso de un software específico para cada uno de ellos, sino que también reduce tanto el espacio como el número de equipos para el control y la monitorización del ensayo.

El software diseñado permite realizar un ensayo totalmente configurable, seleccionando diferentes canales a medir, tiempos, tipo de medida, etc. También ofrece la posibilidad de efectuar un seguimiento en tiempo real del experimento monitorizando diversas variables del ensayo (véase Figura 4-b). Una vez realizado el proceso es posible analizar los datos obtenidos mediante gráficas, estadísticas, etc. o exportarlos para tratarlos de forma externa.

Además, el programa desarrollado consta de un interfaz gráfico práctico y fácil de usar. Gracias a este GUI, cualquier usuario, incluyendo aquellos sin conocimientos informáticos, podrá familiarizarse con su uso sin necesidad de invertir demasiado tiempo en ello.

Gracias al desarrollo de un software propio es muy fácil agregar e implementar nuevas aplicaciones y optimizar las ya existentes en caso de ser necesario. De esta forma, se consigue un sistema completo totalmente versátil y potencialmente adaptable a diferentes requerimientos.

3.3. Validación y eficiencia del sistema

A continuación, se procede a explicar los resultados obtenidos, tanto en la caracterización con componentes físicos como en las medidas con distintos medios.

Caracterización mediante componentes electrónicos

En las gráficas siguientes, Figura 5 y Figura 6, se puede observar una comparativa entre las medidas obtenidas con y sin multiplexor para el caso de algunos componentes electrónicos.

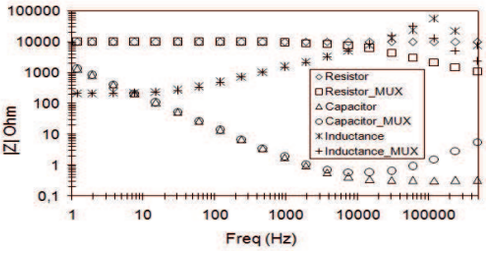


Figura 5. *Magnitud de las medidas realizadas para la caracterización del sistema*

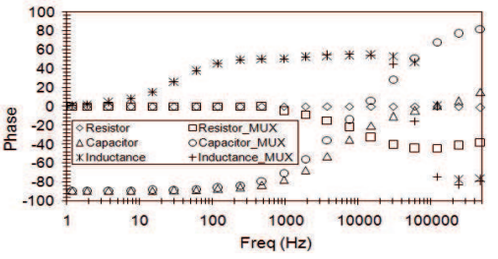


Figura 6. *Fase de las medidas realizadas para la caracterización del sistema*

Como se puede comprobar, es en la medida puramente resistiva en la que existe un mayor error. Sin embargo, hasta una frecuencia de aproximadamente 2 KHz, el comportamiento resistivo es el mismo con y sin multiplexor. No obstante, a partir de esa frecuencia aparecen diversas variaciones debidas a efectos parásitos indeseados. Con respecto a los comportamientos inductivo y capacitivo, se observa una respuesta idéntica a bajas frecuencias con y sin multiplexor, por lo que se puede deducir que el sistema no afecta a la toma de datos en estas frecuencias. No obstante, se observa una variación de comportamiento a partir de la frecuencia de resonancia debida en gran medida a nuevos efectos parásitos.

Medidas en distintos medios

En la Figura 7 y la Figura 8, se pueden observar dos gráficas con las medidas de módulo y fase obtenidas para los medios utilizados.

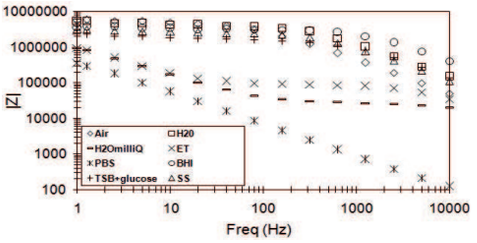


Figura 7. *Magnitud de las medidas realizadas*

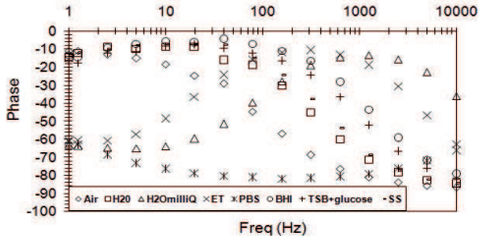


Figura 8. *Fase de las medidas realizadas*

Por otro lado, realizando una comparativa entre un proceso de toma de datos con multiplexor y otro sin multiplexor para algunos de los líquidos utilizados – PBS, Etanol y H2O – (véase Figura 9, Figura 10) se observa que aunque, como se ha visto anteriormente en el caso de componentes electrónicos, el sistema de multiplexado afecta a la toma de datos a partir de ciertas frecuencias, en el caso de medidas con medios de cultivo este comportamiento no se hace visible por lo que se puede concluir que el multiplexor no afecta a las medidas realizadas.

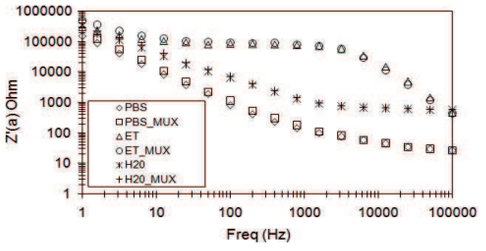


Figura 9. *Z' con y sin multiplexor*

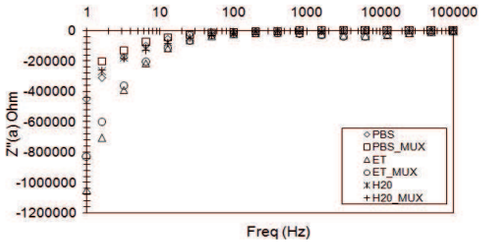


Figura 10. *Z'' con y sin multiplexor*

Por último, es importante destacar que, en posteriores medidas realizadas con el sistema conectado a varios arrays de sensores, se ha comprobado una total repetitibilidad en las medidas. Los ensayos llevados a cabo con 24 sensores introducidos en TSB inoculado con una cepa de *Staphylococcus epidermidis* permiten realizar una comparativa entre las medidas obtenidas por cada uno de estos y las medidas conseguidas en ensayos similares. Se demuestra que los resultados son repetibles y poseen una variabilidad mínima (resultados no mostrados).

4. Conclusiones

Se ha fabricado un sistema de multiplexado desarrollando e integrando tanto el software como el hardware consiguiendo así un equipo totalmente versátil y adaptable a las necesidades del usuario. Este sistema automatiza el proceso de la toma de datos en cultivos microbiológicos en el laboratorio permitiendo un considerable ahorro de tiempo para el investigador y minimizando la manipulación de las muestras sin afectar a las tomas de medidas realizadas.

Las características principales y más destacables de este sistema son su alta fiabilidad y flexibilidad. Además, se ha conseguido un diseño totalmente personalizable y escalable al usuario gracias principalmente a que el software de control se ha desarrollado sobre una plataforma basada en el concepto de la instrumentación virtual. De esta manera depende muy poco de un hardware dedicado y todo puede ser fácilmente actualizado, reconfigurado y adaptado. Así mismo, el número de canales del hardware así como el rango frecuencial elegido puede ser modificado en base a las características deseadas. De este modo, el sistema completo puede ser extendido o transferido a cualquier otro sistema que requiera de un control automático y de la multiplexación de señales, canales o mediciones.

Por último, una vez desarrollado e integrado el sistema global, se han realizado unas pruebas en el laboratorio para caracterizar y validar el sistema. En estos tests se ha verificado el buen funcionamiento del sistema al igual que se ha observado que éste no interfiere con las tomas de datos realizadas.

Agradecimientos

Por último agradecer al Gobierno Vasco por la beca predoctoral para formación y perfeccionamiento de personal investigador concedida a Ainara Benavente.

Observaciones de los autores

Los autores Sheila Becerro y Ainara Benavente han contribuido equitativamente a este artículo.

Referencias

[1] Ryan T.P. & Britt R.H. Computer-controlled temperature multiplexer for thermal dosimetry studies. Journal of Biomedical Engineering, vol 6, issue 4, 1984, pp 302-2.

[2] Meléndez J. & Presa. J. Apuntes de Laboratorio de Componentes Electrónicos de la Escuela Superior de Ingenieros de la Universidad de Navarra. Escuela Superior de Ingenieros de la UNAV, 2004.

[3] Página web de Keithley. http://www.keithley.com/ (Consultada: Enero 2010).

[4] Página web de Solartron Analytical. http://www.solartronanalytical.com/index.htm (Consultada: Enero 2010).

[5] Página web de National Instruments. http://sine.ni.com/np/app/flex/p/ap/global/lang/en/pg/1/docid/nav-77/ (Consultada: Diciembre 2009).

[6] Corporation, National Instruments. LabVIEW Basics Course Manual. 2006

Sistema De Entrenamiento Digital y Biomecánica, Para Prótesis Mioeléctrica

U. Salas Márquez[1], G. Alonso Blancas[1], A.P. Rivera Fernández[1], A. H. Heredia Jiménez[1,2], R.C. Ambrosio Lazaro[3]

[1] Facultad de Electrónica, UPAEP, Puebla, México, usiel.salas@upaep.edu.mx

[2] Posgrado en Ingeniería Biomédica, UPAEP, Puebla, México, aureliohoracio.heredia@upaep.mx

[3] Ing. Eléctrica y Computación, UACJ, Cd. Juárez, Chihuahua, México, rambrosi@uacj.mx

RESUMEN

Introducción: Los objetivos del sistema de entrenamiento digital y biomecánico para prótesis mioeléctrica son el agilizar la preparación física de un individuo que requiera una prótesis mioeléctrica funcional y proporcionar mayor seguridad al usuario previo a adquirir algún tipo de prótesis mioeléctrica.

Desarrollo experimental: El sistema está formado por un circuito de adquisición de datos exclusivo para señales mioeléctricas de desarrollo propio, un sistema biomecánico y un sistema de control computarizado cuya función es procesar las señales mioeléctricas de los músculos. El programa de entorno grafico muestra las señales que provienen de los músculos a entrenar y controla los movimientos del sistema biomecánico.

Resultados y discusiones: El sistema se ha probado en dos personas que no han sufrido amputación alguna, en tales casos se adquirió cierto dominio del sistema biomecánico por medio del entrenamiento de los músculos de miembros superiores e inferiores, consiguiendo controlar las articulaciones principales del prototipo.

Conclusiones: El sistema se realizo con un costo mucho más bajo que un entrenador que pudiera existir en el mercado. A pesar de tener esta ventaja, se está trabajando para poder emigrar el monitoreo de las señales mioeléctricas a un ambiente de programación más amigable, económicamente hablando. Y permitir obtener un beneficio aun más provecho para aquellas personas que han padecido la perdida de algún miembro funcional.

Palabras clave: *prótesis, mioeléctrica, Biomecánica, servomotores*

1. INTRODUCCIÓN

Existen diversos tipos de amputaciones en miembros superiores como son: muñeca, antebrazo, brazo y hombro [1]. Al realizarse una amputación se pierden algunos movimientos articulares que realiza el ser humano.

Con el avance tecnológico y más específicamente en el área de la robótica y la electrónica, se han logrado desarrollar prótesis mejoradas en sus sistemas de control y adaptación hasta lograr una prótesis controlada con impulsos musculares, a la cual se le da el nombre de prótesis Mioeléctricas (mio = musculo, eléctrica = electrónica), [2].

Actualmente existe en el mercado una variedad de prótesis mioeléctricas con un costo que supera el ingreso per cápita promedio de la mayoría de los habitantes que han sufrido alguna amputación, además se necesita un entrenamiento previo para la adaptabilidad de estas. Con desmesurada frecuencia la adaptabilidad del usuario con una prótesis adquirida es demasiado baja debido a la adecuación del control de un miembro artificial al cual no se ha estado acostumbrado, por consecuencia este procedimiento lleva una duración prolongada y tediosa.

Como solución a la necesidad de adaptabilidad del usuario con la prótesis se ha desarrollado un sistema de entrenamiento a un costo asequible capaz de agilizar la preparación física para el empleo de una prótesis mioeléctrica, utilizando sistemas computarizados. El sistema se asemeja demasiado a lo que sería una prótesis mioeléctrica real (prototipo de prótesis mioeléctrica) con movimientos básicos que proporcionan mayor seguridad al usuario ante la opción de obtener algún tipo de miembro artificial. El sistema también monitorea por medio de un software los cuatro canales de las señales que provienen de los diversos músculos. También se puede estimar que el sistema de entrenamiento es capaz de proporcionar al usuario un mejor tiempo de adaptación a cualquier prótesis que pretenda adquirir.

2. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Se explica cada parte del sistema de adaptación para una prótesis mioeléctrica incluyendo el monitoreo del software y algunas consideraciones que se deben tomar en cuenta para la comprensión del proceso.

Estructura del sistema de adaptación

El prototipo está formado por las siguientes partes para su funcionamiento:

- laptop
- circuito amplificador de 4 canales
- microcontrolador PIC18F4550
- Cables
- Electrodos
- Prototipo de estructura biomecánica (Incluyen 4 servomotores)
- controlador de Servomotores USB

Conformando todos estos materiales, el sistema de adaptación está constituido por 5 etapas, Figura 1:

- Detección
- Amplificación
- Adquisición de datos
- Procesamiento
- Adaptabilidad

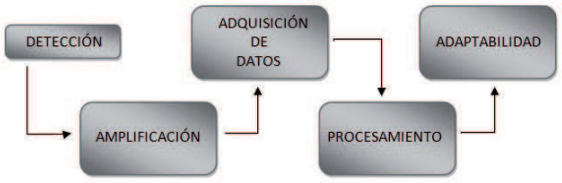


Figura 1. *Diagrama a bloque del sistema de adaptación para prótesis mioeléctrica.*

2.1. Detección

En esta primera parte empezaremos a ex plicar cómo es que los músculos generan la diferencia de potencial, que no es más que un voltaje que nos ayuda como parámetro para el movimiento de las articulaciones de cada extremidad de la estructura. Dentro de términos médicos se podría decir que el voltaje detectado, es la capacidad de responder a los estímulos, estos son los cambios bruscos del ambiente. Si los cambios son graduales se produce un fenómeno que va en contra de la excitabilidad que es la adaptación, por eso tiene que ser un cambio brusco que no permita la adaptación. El pulso natural llega al músculo a través del Sistema Nervioso.

Los neurotransmisores son las sustancias que están presentes en las vesículas sinápticas (acetilcolina y la noradrenalina), cuando el neurotransmisor llega a la membrana muscular produce un cambio en la permeabilidad y va a generar un fenómeno tipo eléctrico, ese cambio va a al terar el comportamiento eléctrico del músculo porque el músculo va a pasar del potencial de reposo al potencial de acción. El de reposo marca que el exterior del músculo es eléctricamente positivo y el interior del músculo es negativo, este generalmente mide -90 mV. Cuando llega el neurotransmisor y se pone en contacto con la membrana muscular se produce un cambio en la permeabilidad de la membrana y va a producir un ingreso masivo de iones, por consecuencia, va a cambiar a u na diferencia de potencial de -90mV a +50mV, dependiendo de la fuerza que se le aplique [3].

Sin embargo la amplitud de una señal mioeléctrica superficial, es decir la detección de una señal en la superficie de la piel, está en el rango de 0 a 10mV [3]. Esto conlleva a utilizar un tipo de electrodos (sensores) [4] que serán capaces de recolectar las señales eléctricas del cuerpo humano, en este caso se adquieren las señales de cualquier musculo que se pretenda ejercitar y/o entrenar, Figura2.

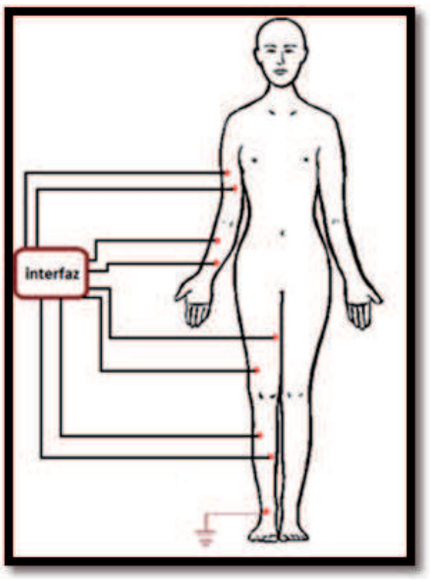


Figura 2. *Zonas de colocación de los electrodos.*

2.2. Amplificación

Una vez detectada la señal proveniente de los músculos se ha continuado con la presente etapa, en la cual se amplifica la diminuta señal mioeléctrica superficial que detectan los electrodos.

Considerando las características de los diversos tipos de amplificadores [5] de instrumentación, se opto por elegir un amplificador de instrumentación creado a partir de amplificadores operacionales y diseñados para tener una alta impedancia de entrada y un a lto rechazo al modo común (CMRR) [6]. El amplificador de instrumentación que se eligió para la elaboración del sistema nos ofrece muy poco ruido en la mayoría de las aplicaciones. Ruido de baja frecuencia es de aproximadamente 0.2µVpp midiendo de 0.1 a 10Hz (G > = 100) [7].

Por lo tanto se usaron cuatro integrados INA128 para los cuatro canales respectivamente, cada amplificador operacional entrega una amplificación necesaria y significativa para que el microcontrolador pueda detectar y procesar la señal.

La configuración que se realizó es una configuración básica para cualquier tipo de equipo biomédico que requiera de una señal amplificada, Figura3. El cálculo de la amplificación se ha obtenido de la siguiente fórmula que nos recomienda la hoja de especificaciones del integrado:

INA 128:

$$G = 1 + \frac{50\ k\Omega}{Rg} \qquad (1)$$

Ecuación 1. *Calculo de la ganancia que se requiere para la amplificación*

La ganancia va a d epender de la resistencia (Rg) que se elija para la amplificación. La resistencia que se eligió fue de 5Ω debido a que esta nos proporcionó mayor sensibilidad.

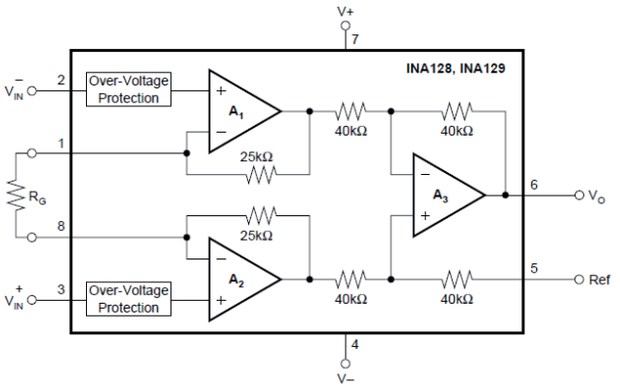


Figura 3. *Configuración básica de un amplificador de instrumentación INA128.*

2.3. Adquisición de datos

Los microcontroladores están concebidos fundamentalmente para ser utilizados en aplicaciones puntuales. En estas aplicaciones, el microcontrolador ejecuta un programa almacenado permanentemente en su memoria, el cual trabaja con algunos datos almacenados temporalmente e interactúa con el exterior a través de las líneas de entrada y salida de que dispone[8].

En la presente etapa se utilizo un microcontrolador PIC18F4550 el cual tiene un modulo de reconocimiento USB [9] cuya función es mantener una comunicación con la laptop. El dispositivo PIC18F4550 se programo con el fin de recibir las señales que provienen de los amplificadores de instrumentación, por lo tanto la programación fue diseñada para adquirir cuatro señales analógicas de entrada, estas a su vez son procesadas por el programa del microcontrolador que no es más que una autorización para dejar pasar la información de los músculos a la computadora. Estas señales o información vuelven a ser procesadas por un software que permite elaborar programas de entorno grafico (Labview), [10].

2.4. Procesamiento

Se trata de la etapa en la cual finalmente se hace uso de la información adquirida [11] de la persona que esté realizando algún tipo de entrenamiento para usar una prótesis.

Labview es un software que contiene un sin número de aplicaciones las cuales permiten el procesamiento de medidas desde varios dispositivos, analizar datos conforme son adquiridos entre otras [10]. Sin embargo, a pesar de su gran aplicación en distintas áreas, solo se ha pensado utilizar para el monitoreo de la información, Figura4, y aprovechando el fácil manejo dentro del entorno, es aquí donde se lleva a cabo el procesamiento de las señales mioeléctricas.

Una vez que se ha programado en tan ventajoso instrumento, se puede inferir que dependiendo de las variables de entrada tendremos una respuesta a la cual llamaremos variables de salida. Al utilizar las variables de entrada estamos adquiriendo numerosas alternativas de obtener variables de salida debido a la programación realizada.

Se han aprovechado las características de las señales mioeléctricas cuya energía que se usa está limitada a un rango de frecuencias que va de 0 a 500 Hz [12]. Al ser señales que varían con el tiempo, el programa que se ha realizado tiene la capacidad de tomar muestreos de estas para poder obtener señales continuas de cada canal. La nueva información que se ha obtenido es la que sirve para poder activar contadores del programa los cuales, dependiendo del valor de cada uno tendremos una respuesta en los servomotores que conforman la estructura.

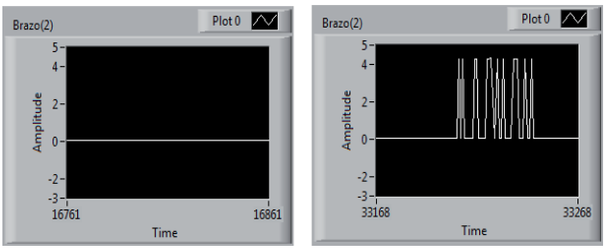


Figura 4. *Señal de reposo y señal de contracción de un musculo.*

2.5. Adaptabilidad

Los servomotores de corriente continua son pequeñas maquinas especialmente diseñadas para control de posicionamiento y su forma constructiva está adaptada a obtener un comportamiento dinámico rápido y estable y un par de arranque importante [13].

Las variables de salida de la etapa de procesamiento (valor de cada contador) se convierten ahora en las entradas de un servo controlador. Este dispositivo es una pequeña tarjeta de adquisición de datos que sirve para controlar un determinado número de servomotores, dependiendo de las características del dispositivo se tienen los canales a controlar. El dispositivo que se ha adquirido posee seis canales, sin embargo para esta aplicación solo se necesitan cuatro canales para el control de los servomotores que dirigen la flexión de las articulaciones principales. Cabe mencionar que la capacidad de movilidad del sistema Biomecánico del miembro superior e inferior es de un grado de libertad, Figura5.

La estructura física del prototipo que consta de cuatro servomotores, Figura6 es capaz de flexionar por cada estimulo. Cuando el musculo esta en relajamiento los servomotores regresan a su estado de posición inicial.

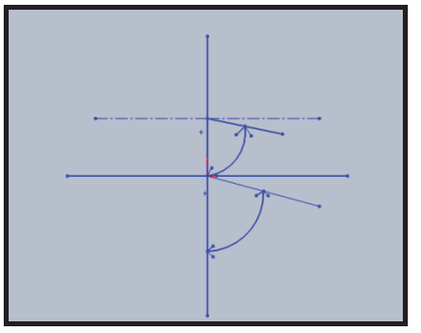


Figura 5. *Imagen que muestra los grados de libertad del sistema Biomecánico del miembro superior e inferior.*

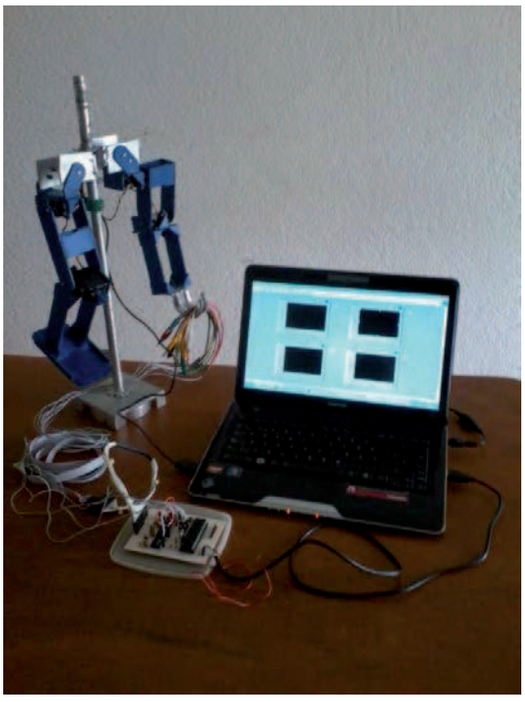


***Figura 6**. Prototipo del sistema completo sistema Biomecánico, interfaz digital, laptop.*

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

El propósito del prototipo no es analizar la señal mioeléctrica con exhaustivo detalle, si no obtener una señal aprovechable con la cual se pueda realizar una interacción hombre-máquina, por consiguiente, lo interesante del presente ejemplar es que a p esar de omitirse una etapa de filtrado se ha logrado el objetivo deseado, pues bien se ha podido controlar el sistema biomecánico por medio de señales mioeléctricas provenientes de una persona. Esta señal genera movimiento en los servomotores del sistema biomecánico bajo la estimulación de los músculos inspeccionados.

El prototipo se ha probado en dos sujetos que no han sufrido alguna amputación y en ambos casos se logro el aprendizaje esperado. Fue posible controlar las articulaciones principales del prototipo por medio de músculos de miembros superiores e inferiores en un tiempo promedio de 30 minutos aproximados.

El sistema está en fase de prueba y obtener los mejores resultados para mejorarlo y poder reducir el costo en general para su posible producción en un futuro.

4. CONCLUSIONES

A pesar de que el sistema en su totalidad se realizo con un costo mucho más bajo que un entrenador que pudiera existir en el mercado, la única desventaja que pudiera estar obstaculizando la rentabilidad del sistema de adaptación para una prótesis mioeléctrica es, que el software utilizado no se trata de un software libre y por tanto se requiere de una licencia para su uso. Debido a que el sistema se ha realizado dentro de una institución, fue sencillo obtener una licencia del tipo educativa. Sin embargo a pesar de la mencionada desventaja, se está trabajando en emigrar el monitoreo de las señales mioeléctricas a u n ambiente de programación libre para que los beneficios que se han conseguido sean del todo rentables y provechosos para las personas que hayan sufrido de una lamentable amputación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al departamento de investigación de la UPAEP, por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo y también a los anteriores comités organizadores del CASEIB por su amabilidad al permitirnos usar sus guías de estilo como referencia para la realización de este documento.

REFERENCIAS

[1] Miralles Marrero Rodrigo C. Valoración del daño corporal en el aparato locomotor, Primera Edición, MASSON, 2001, (ISBN: 84-458-1081-2).

[2] Página web de Avances Tecnológicos Blog informstibo de nuevas tecnologías de la computación y sus avances(Mano biónica2010). http://avancestecnologicobaky.blogspot.com/2010/05/mano-bionica.html (Consultada: Julio 2011).

[3] Rodríguez Martín. Electroterapia en Fisioterapia, Segunda Edición, Panamericana, 2004, (ISBN: 978-84-7903-753-6)

[4] Ramón Pallás Areny. Sensores y Acondicionadores de Señal, Tercera Edición, Alfaomega, Marcombo, 2000, (ISBN: 970-15-0577-8)

[5] Charles K. Alexander, Matthew N. O. Sadiku, Fundamentos de Circuitos Electrónicos, Primera Edición, McGraw-Hill, 2002, (ISBN: 970-10-3457-0)

[6] Robert F. Coughlin, Frederick F. Driscoll. Amplificadores operacionales y circuitos integrados lineales, Quinta Edición, Prentice Hall, 1999, pp 222-229 (ISBN: 970-17-0267-0)

[7] Página web de Especificaciones de datos (Datasheet Catalog2011). http://www.datasheetcatalog.org/datasheet/texasinstruments/ina128.pdf (Consultada: Febrero 2011).

[8] Fernando E. Valdes Perez, Ramon Pallas Areny. Microcontroladores: Fundamentos y Aplicaciones con PIC, Primera Edición, MARCOMBO, 2007, (ISBN: 84-267-14XX)

[9] Página web de Especificaciones de datos (Datasheet Catalog2011). http://www.datasheetcatalog.org/datasheet/microchip/39617a.pdf (Consultada: Febrero 2011).

[10] José Rafael Lajara Vizcaíno, José Pelegrí Sebastiá. LabVIEW Entorno gráfico de programación, Primera Edición, MARCOMBO, 2007 (ISBN: 84-267-1426-9)

[11] Lonnie C. Ludeman. Fundametals of D igital Signal Processing, First Edition, Wiley, 1986, (ISBN: 0-471-60363-5)

[12] John G. Webster, Editor. Medical Instrumentation, Third Edition, Wiley, 1998, (ISBN: 0-471-15368-0)

[13] Josep Balcells, José Luis Romeral. Autómatas Programables, Primera Edición, MARCOMBO, 1997 pp136-138 (ISBN: 84-267-1089-1)

Análisis de la Wii Balance Board para su uso como plataforma de fuerza en estudios ergonómicos durante procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos.

J.M. Repilado Regodón[1], J.B. Pagador Carrasco[2], M. Lucas Hernández[2], F.M. Sánchez Margallo[4], J. Moreno del Pozo[3]

[1] Escuela Politécnica, Universidad de Extremadura, Cáceres, España, jrepilad@alumnos.unex.es

[2] Unidad de Bioingeniería y Tecnologías Sanitarias, Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {jbpagador,mlucas}@ccmijesususon.com

[3] Laboratorio de Robótica y Visión Artificial, Universidad de Extremadura, Cáceres, España, josemore@unex.es

[4] Dirección Científica,Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, msanchez@ccmijesususon.com

Resumen

El estudio de la ergonomía es tremendamente importante para facilitar la tarea de los cirujanos y diseñar herramientas de trabajo más adecuadas o, en definitiva, modificar el entorno de trabajo para obtener un mayor rendimiento y evitar repercusiones físicas.

Los instrumentos empleados en dichos estudios suelen tener un coste muy elevado, por ello, se hace necesario estudiar nuevos sistemas más económicos que permitan llegar a resultados similares.

En este estudio se analiza la Wii Balance Board como plataforma de fuerza de bajo coste para la realización de dichos estudios mediante la toma de datos en distintas posiciones y con distintos pesos, con objeto de determinar el error que comete con respecto a la variación en el peso y a la variación espacial.

Para el estudio se han empleado una plataforma con distintos pesos, una plantilla de papel milimetrado para posicionar dicha plataforma sobre la tabla y un software desarrollado específicamente para la toma de estas medidas.

Los resultados obtenidos indican que la Wii Balance Board puede ser una herramienta útil para los estudios ergonómicos en este campo.

1. Introducción

Debido a sus múltiples ventajas, la cirugía de mínima invasión (MIS) se ha consolidado en los últimos años como técnica de referencia en diferentes disciplinas quirúrgicas. Sin embargo, el proceso formativo y su evaluación continúan siendo largos y costosos [1].

Un aspecto práctico de crucial importancia para la correcta praxis de cualquier actividad profesional es la formación y entrenamiento en ergonomía [2]. Aunque antes de formar nuevos cirujanos y diseñar equipamiento e instrumental ergonómica y funcionalmente eficiente, se hace imprescindible un profundo estudio del quirófano actual y de los cirujanos con experiencia [3].

La mayoría de estudios en MIS se han centrado en el tren superior [4], pero existen algunas experiencias que analizan el tren inferior con plataformas de fuerza [5][6][7]. Estos estudios generalmente analizan parámetros como el *centro de presión* (COP) y el *rango de movimientos* (ROM) de éste.

La Wii Balance Board (WBB®) es un dispositivo diseñado por Nintendo© como periférico de la consola de videojuegos Wii® que tiene ciertas similitudes, en cuanto a la posibilidad de realizar medidas ergonómicas, con las plataformas de fuerza y con un coste sensiblemente inferior a 100 €.

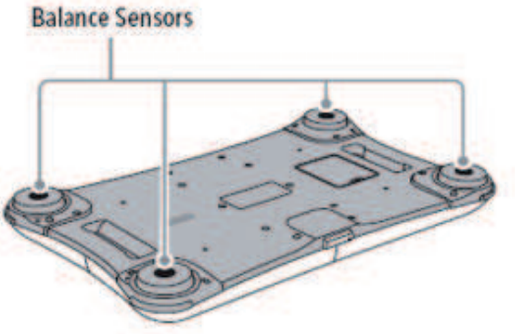


Figura 1. Disposición de los sensores de la WBB®

La WBB® consiste en una superficie rectangular sobre la que se sitúa el sujeto y que alberga 4 sensores de presión situados en los vértices (Figura 1).

La recepción de datos desde la WBB® se realiza mediante un dispositivo de comunicación Bluetooth® lo cual hace relativamente sencilla su conexión con otros dispositivos como ordenadores personales o teléfonos móviles.

Como en el propio juego "WiiFit®", desarrollado por Nintendo©, es posible conocer, haciendo uso de la WBB®, el COP y el peso que soporta la tabla. Esto ha llevado a usar la WBB® en aplicaciones sanitarias e inmersivas como estudios sobre el equilibrio y distribución del peso[7] o como dispositivo de navegación en entornos de realidad virtual[8].

Este estudio pretende discernir la precisión de la WBB® y analizar la viabilidad de su uso como plataforma de fuerza de bajo coste controlada por software para la realización de medidas ergonómicas destinadas a la evaluación del entrenamiento quirúrgico.

2. Metodología

La información que la WBB® ofrece es la presión ejercida sobre cada uno de sus cuatro sensores y, mediante esta información, es posible calcular el peso total y el centro de presión (COP[1]) atendiendo a l as siguientes ecuaciones:

$$TW = TLW + TRW + BLW + BRW$$

$$COPx = \frac{((TRW + BRW) - (TLW + BLW)}{TW} \times \frac{HSBS}{2}$$

$$COPy = \frac{((TLW + TRW) - (BLW + BRW)}{TW} \times \frac{VSBS}{2}$$

Donde:

TW: Peso total que soporta la tabla.

TLW: Peso ejercido sobre el sensor superior izquierdo.

TRW: Peso ejercido sobre el sensor superior derecho.

BLW: Peso ejercido sobre el sensor inferior izquierdo.

BRW: Peso ejercido sobre el sensor inferior derecho.

HSBS: Distancia horizontal entre sensores (43.1 cm).

VSBS: Distancia vertical entre sensores (23.6 cm).

Como paso previo al estudio de la ergonomía por medio de la WBB® en las actividades quirúrgicas, es obligado realizar un estudio estadístico que determine y acote los errores cometidos por la metodología global (WBB® y software de cálculo).Para ello se realizó el siguiente procedimiento:

A) Diseñar una plantilla de papel milimetrado, que contenía un enrejado de 264 celdas (22 columnas y 12 filas) de 2x2cm. que se colocó sobre la tabla de forma que quedaran distribuidas por la misma centradas conforme a la cruceta que divide a la tabla en 4 partes.

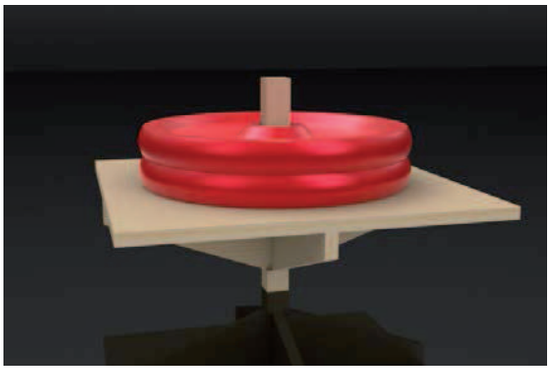


Figura 2. Plataforma de calibración configurable.

B) Adicionalmente se diseñó y construyó una plataforma de calibración configurable para albergar varias pesas, de manera que el peso se concentrara sobre una superficie de 2x2cm (Figura 2) igual al tamaño de cada celda.

La plataforma de calibración fue construida utilizando tableros de DM con una superficie superior de 30x30cm donde descansan las pesas.

C) Para la toma de datos se implementó una aplicación capaz de conectar con la tabla y realizar las lecturas. Esta aplicación (Figura 3) se desarrolló utilizando el lenguaje de programación C++ y consta principalmente de tres clases:

- La clase *Board* es la encargada de gestionar la comunicación con la WBB® y hace uso de la librería *cwiid*[10].
- La clase *BoardData* se usa para el intercambio de los datos leídos por la clase *Board* y para calcular el peso total y el COP conforme a las fórmulas citadas anteriormente.
- La clase *BoardDataGrid* es la encargada de almacenar todos los datos leídos y volcarlos a ficheros csv para su análisis.

D) Con estos materiales y us ando un ordenador portátil convencional dotado de un dispositivo de comunicaciones Bluetooth® se realizaron 3 mediciones con 3 pesos distintos. Las mediciones se llevaron a cabo realizando un barrido de izquierda a derecha y de arriba abajo por cada una de las celdas de la plantilla. Las configuraciones de la plataforma de calibración fueron: peso en vacío, 2 kg y 4 kg.

E) Calcular los errores cometidos tanto en la variación del COP como en el peso leído. Para ello, se utilizaron distintas medidas del error, principalmente el error relativo en el peso (porcentaje de error respecto al peso impuesto a la tabla) y el error absoluto cometido en el COP.

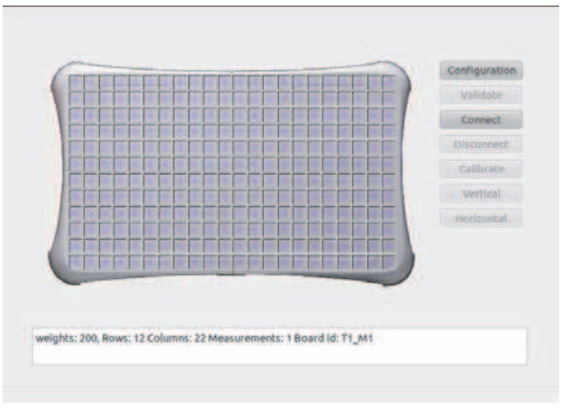


Figura 3. Aplicación desarrollada para el estudio.

Como la WBB® no ofrece una medición estable sino que en cada lectura se obtienen pequeñas variaciones con respecto a l a lectura anterior, se ha tomado la media aritmética de 20 lecturas en cada celda para cada medición con objeto de eliminar el ruido.

Otro aspecto a considerar es que la WBB® nunca devuelve un valor de 0 kg en sus sensores cuando no se

[1]Todas las siglas que aparecen en este trabajo provienen de los términos en inglés. Center Of Pressure (COP), Centre Of Mass (COM), Total Weight (TW), Top Left Weight (TLW), Top Right Weight (TRW), Bottom Left Weight (BLW), Bottom Right Weight (BRW), Horizontal Space Between Sensors (HSBS), Vertical Space Between Sensors (VSBS), Minimally Invassive Surgery (MIS).

encuentra ningún objeto encima debido al propio peso de la tabla y al nivelado de la superficie sobre la que se apoya.

Para afrontar este problema, antes de cada medición, se realizó un proceso de *compensación* consistente en la toma de 50 lecturas y el cálculo de una media aritmética, que se restará al valor de los sensores durante el proceso de toma de datos del estudio para obtener el valor real.

3. Resultados

En las figuras 4, 5 y 6 se muestra el error cometido por la WBB® junto con el software desarrollado en la lectura del COP.

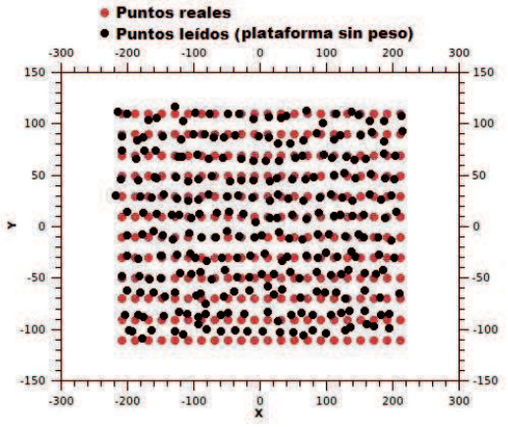


Figura 4. Error en el COP (plataforma en vacío)

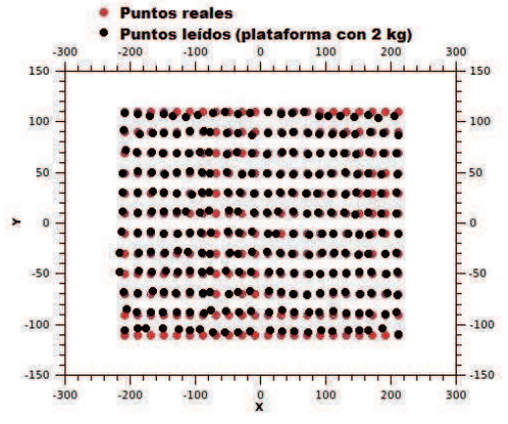


Figura 5. Error en el COP (plataforma con 2 kg)

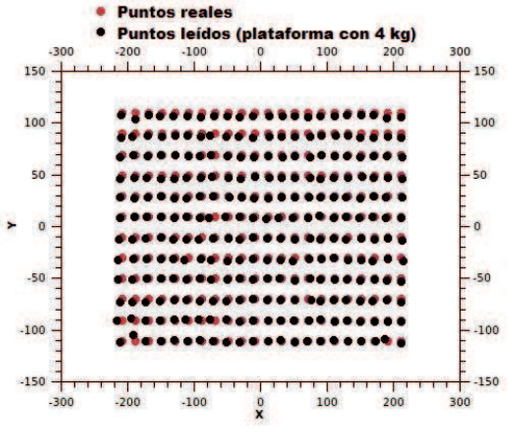


Figura 6. Error en el COP (plataforma con 4 kg)

En estas gráficas la escala se encuentra representada en milímetros y el error cometido sería la distancia entre los puntos reales y los leídos por el sistema desarrollado.

Por otro lado, las figuras 7, 8 y 9 muestran los resultados obtenidos en el cálculo del peso, en concreto, el error relativo cometido en cada celda, teniendo en cuenta que las celdas crecen de arriba abajo y de izquierda a derecha y que la celda (0,0) se encuentra en la esquina superior izquierda de la WBB®.

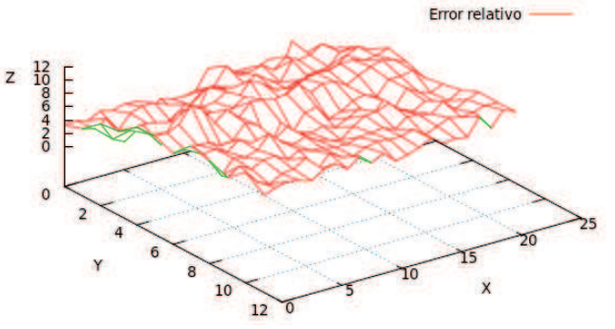


Figura 7. Error relativo (%) en el peso (plataforma en vacío).

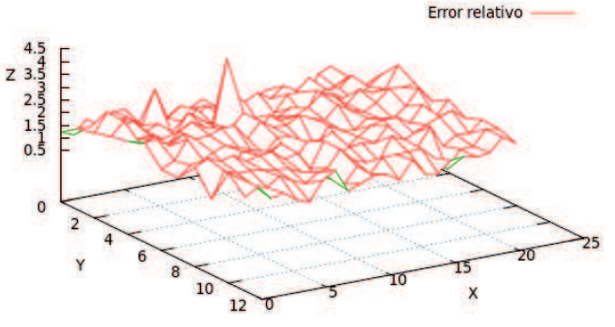


Figura 8. Error relativo (%) en el peso (plataforma con 2 kg)

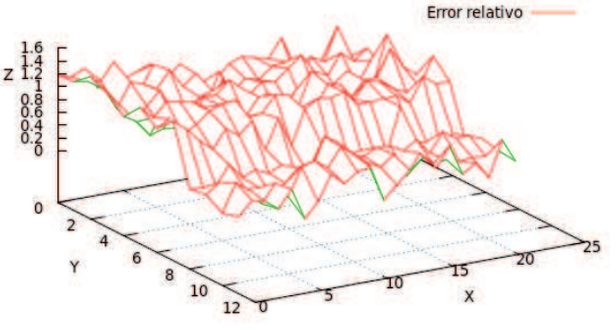


Figura 9. Error relativo (%) en el peso (plataforma con 4 kg)

En estas gráficas el eje Y representa las filas y el eje X las columnas de la plantilla del experimento, mientras que en el eje Z se muestra el porcentaje de error respecto al peso impuesto a la tabla.

4. Discusión

Tradicionalmente, las plataformas de fuerza eran el único método para evaluar la estabilidad postural, según Lee y Park [6], pero los resultados de este estudio revelan que la WBB® se muestra como una alternativa fiable de bajo coste. En este sentido, las figuras 4-9 muestran la

precisión del dispositivo y presentan resultados prometedores para la utilización de la WBB® en el estudio y la formación de la ergonomía en MIS.

El error absoluto cometido en los sensores apenas varía conforme a los aumentos de peso durante el estudio, esto lleva a que el error relativo disminuye cuando aumenta el peso (Figuras 7-9). Por otro lado, el error cometido en el cálculo del COP también disminuye con el aumento del peso (Figuras 4-6). Será necesario pues, realizar estudios adicionales con cirujanos para comprobar los indicios que presumen una disminución del error relativo con el aumento de peso. Además, los experimentos demuestran una distribución del error prácticamente uniforme, salvo en ciertas zonas bien delimitadas que se corresponden con algún relieve en la superficie de la WBB®, que modifica la estabilidad de la plataforma de calibración y distorsiona las mediciones.

Según Lee et al. [5] la ejecución poco ergonómica de un procedimiento quirúrgico no tiene por qué afectar al rendimiento del cirujano e incluso, a veces, se utiliza como un elemento estratégico para conseguir el objetivo. Para nosotros, este hecho tan sólo denota una grave deficiencia en los modelos formativos a nivel ergonómico que debe ser resuelta. Aunque en ocasiones, además de formación adicional, se requiere el rediseño del material tradicional[4].

Por otro lado, Gillette et al. [3] demuestran que el COP puede utilizarse como una medida consistente del nivel de dificultad percibido por el cirujano en una tarea quirúrgica, pero no podemos saber si el cirujano: 1) considera la tarea como difícil porque la ejecución es poco ergonómica o 2) tiene que forzar las posturas porque la tarea es complicada. Esta sutil diferencia puede derivar en la necesidad de modificar la estrategia y/o el instrumental para afrontar dicha tarea en el segundo caso, o simplemente aumentar la destreza del cirujano con más y/o mejor formación en el primero.

Como principal ventaja, la WBB® presenta su portabilidad y funcionamiento inalámbrico, que permiten una fácil utilización en el entorno quirúrgico, además de su bajo coste. Una posible debilidad podría ser la baja frecuencia de muestreo (20Hz) en relación con las plataformas de fuerza (100-1000Hz), aunque pensamos que la dinámica del tren inferior durante los procedimientos mínimamente invasivos es lo suficientemente *tranquila* como para obtener unos resultados aceptables. De hecho, algunos estudios [3][6] aplican filtros paso bajo para reducir el ruido introducido por las altas frecuencias de muestreo.

5. Conclusiones y trabajos futuros

A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que la WBB® se puede considerar un instrumento útil y económico para estudios ergonómicos en MIS.

Para poder realizar estudios realistas, se considera necesario desarrollar un sistema dual que permita la captura independiente de cada pie, utilizando para ello dos WBB®. Esta configuración nos permitirá obtener información más detallada como, por ejemplo, el ratio de peso soportado por cada pierna [8]. Para que el sistema sea útil en la formación de cirujanos, además será necesaria la creación de nuevas métricas para la evaluación postural del cirujano.

Referencias

[1] Dennis L Fowler. Enabling, implementing, and validating training methods in laparoscopic surgery. World J Surg, 34(4):621–4, April 2010.

[2] Robertson MM. Training System Development in Ergonomics. International Encyclopedia of Ergonomics and Human Factors (2nd Edition) - 3 Volume Set. Edited by Waldemar Karwowski. University of Louisville, Kentucky, USA. 2006. CRC Press.

[3] Gillette JC, Quick NE, Adrales GL, Shapiro R, Park AE. Changes in postural mechanics associated with different types of m inimally invasive surgical training exercises. SurgEndosc (2003) 17:259-263.

[4] Lucas M; Sánchez FM; Pagador JB; Pérez FJ; Sánchez JA; Castelló P; Oltra A; González A; Benito A. Ergonomics of a New Handle Design for M inimally Invasive Surgery. HEPS 2011, pag. 349-352

[5] Lee G, Kavic SM, George IM, Park AE. Postural instability does not necessarily correlate to poor performance: case in point. SurgEndosc (2007) 21:471-474.

[6] Lee G, Park AE. Development of a more robust tool for postural stability analysis of l aparoscopic surgeons.SurgEndosc (2008) 22:1087-1092.

[7] Lee G, Lee T, Dexter D, Godinez C, Meenaghan N, Catania R, Park AE. Ergonomic risk associated with assisting in minimally invasive surgery. SurgEndosc (2009) 23:182-188.

[8] Clark RA, McGough R, Paterson K. Reliability of a n inexpensive and portable dynamic weight bearing asymmetry assessment system incorporating dual Nintendo Wii Balance Boards. Gait & Posture 34 (2011) 288-291.

[9] Hilsendeger A, Brandauer S, Tolksdorf J, Fröhlich C. Navigation in Virtual Reality with the Wii Balance Board.

[10] http://abstrakraft.org/cwiid/wiki/libcwiid (última consulta: 2 de Septiembre de 2011)

Diseño de un mango para instrumental de cirugía laparoscópica mediante CAD avanzado y técnicas de prototipado rápido

A. González González[1], D. Rodríguez Salgado[2], L. García Moruno[3], M. Lucas Hernández[4], F.M. Sánchez Margallo[4], J.B. Pagador Carrasco[4]

[1] Centro Universitario de Mérida, Universidad de Extremadura, Mérida, Españaagonzalez@edu.juntaextremadura.net

[2] Departamento de Ingeniería Mecánica, Energética y de los Materiales, Universidad de Extremadura, Badajoz, España drs@unex.es

[3] Departamento de Expresión Gráfica, Universidad de Extremadura, Mérida, lgmoruno@unex.es

[4] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España {mlucas,msanchez, jbpagador}@ccmijesususon.com

Resumen

Las técnicas de cirugía de mínima invasión (CMI) se han introducido rápidamente en la práctica quirúrgica habitual y cada vez es más frecuente el desplazamiento de las técnicas de cirugía tradicional por la CMI debido a las ventajas que tiene para el paciente, tanto durante la cirugía como en su recuperación postoperatoria.

En los últimos años la investigación dirigida a este tipo de intervenciones se ha basado en el perfeccionamiento de la técnica y en la evaluación de la relación entre coste-efectividad. Sin embargo, son conocidos los problemas sufridos por los cirujanos por fatiga muscular e incluso parestesia relacionados con la deficiencia en la ergonomía del instrumental que utilizan.

El presente trabajo recoge el proceso realizado en el proyecto ERGOLPAP, para generar el conocimiento necesario para establecer los requisitos de diseño del instrumental de cirugía laparoscópica desde el punto de vista de la ergonomía, y desarrollar diseños conceptuales de distintos tipos de instrumental que aumenten el confort y el control de los cirujanos, con la finalidad de mejorar sus condiciones de trabajo.

1. Introducción

En los últimos años, se ha producido un progresivo incremento en el número de servicios y profesionales de las diferentes especialidades médicas que utilizan técnicas de cirugía mínimamente invasiva, y se prevé que este crecimiento se mantenga o incluso amplíe con la búsqueda de una mayor eficacia y perfeccionamiento de las técnicas existentes.

Los primeros estudios dedicados a la CMI se centraron básicamente en la relación coste-efectividad de la cirugía laparoscópica, comparando sus resultados con los de las técnicas convencionales. Pero no es hasta hace muy poco tiempo cuando comenzaron a plantearse cuestiones relacionadas con el diseño del instrumental laparoscópico y su ergonomía.

Así, un estudio realizado en 1998 por Berguer [1] ponía de manifiesto que el instrumental laparoscópico tenía un diseño inadecuado, lo que se traducía en un incorrecto manejo debido a la transmisión de fuerza a su extremo, y como consecuencia en problemas habituales como la presencia de fatiga muscular, disconfort e incluso parestesias en los cirujanos. Entre un 8-12% de los cirujanos reconocía tener dolor en cuello y extremidades asociado a las tareas de intervenciones por cirugía laparoscópica [2]. Asimismo quedó patente que las maniobras de agarre del instrumental suponen un gran esfuerzo muscular con respecto a las de apertura y cierre con sistema hemostático [3].

El presente trabajo de investigación tiene por propósito recoger el proceso desarrollado para la obtención de los conocimientos necesarios para la creación de criterios de diseño para instrumental quirúrgico bajo un punto de vista ergonómico, y aplicado a la cirugía de mínima invasión. De este modo se pretende optimizar la práctica clínica de estas técnicas quirúrgicas, y mejorar la calidad asistencial de los pacientes intervenidos mediante este tipo de técnicas.

La generación de los criterios de diseño y del EOEL (normas de diseño objetivas de ergonomía laparoscópica) se basó en estudios realizados sobre una muestra de cirujanos sobre la que se trabajó para definir las necesidades de este sector.

En términos generales, se determinó que era posible cubrir el proceso completo de diseño y desarrollo de un producto o de un sistema industrial con un esquema de trabajo que incluye las siguientes cinco fases [4], de las cuales la incorporación de criterios ergonómicos es especialmente relevante en las tres primeras:

- **Planificación**. Incluye estudios de mercado, análisis de los perfiles de los potenciales usuarios, la evaluación de productos competidores, una revisión bibliográfica tanto de normativa como de patentes, investigación ergonómica, análisis funcional, determinar los objetivos de diseño, establecer las restricciones de diseño y elaborar un documento de requisitos de diseño.
- **Diseño**. Incluye la asignación de funciones y tareas, el análisis de tareas, la incorporación de criterios ergonómicos a las especificaciones técnicas y la realización de un diseño preliminar (maquetas, modelos, etc.).

- **Ensayo y verificación**. Incluye la elaboración de un borrador del manual de usuarios, la construcción de prototipos, las pruebas de usuarios con prototipos, las pruebas de verificación y una revisión del manual de usuarios.
- **Producción**. Incluye la maquinaria y utillajes, el montaje del producto y su documentación.
- **Marketing y evaluación**. Incluye la distribución y venta, y las revisiones del producto o sistema.

2. Objetivos

La hipótesis de partida propuesta por el proyecto ERGOLAP se basó en un adecuado conocimiento del modo de uso y de la actividad muscular de los cirujanos durante una intervención con técnicas de cirugía laparoscópica, y el desarrollo de una serie de reglas de diseño, que bajo el punto de vista de la ergonomía, permitiría tener los criterios adecuados según los cuales se debe diseñar instrumental para cirugía que optimice las condiciones de trabajo de los cirujanos, reduciendo su fatiga y aumentando así las posibilidades de éxito de la intervención.

Por tanto el objetivo inicial del proyecto fue la evaluación de las condiciones de trabajo de los cirujanos que utilizan técnicas de cirugía laparoscópica y así obtener reglas de diseño para instrumental quirúrgico desde un punto de vista ergonómico. Como resultado se ha propuesto el diseño conceptual de distintos tipos de instrumental para cirugía laparoscópica y cuyos beneficios han sido validados posteriormente mediante técnicas de evaluación en simulaciones reales de uso.

Para garantizar el éxito del proyecto se constituyó un consorcio de tres centros de investigación altamente cualificados. El Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV) que cuenta con una amplia experiencia en el desarrollo de implantes e instrumental quirúrgico, así como en la evaluación ergonómica tanto de herramientas como de puestos de trabajo. El Centro de Cirugía de Mínima Invasión (CCMI), que es un centro de referencia en España en la investigación y el perfeccionamiento de nuevas técnicas de cirugía de mínima invasión, y que cuenta además con una dilatada experiencia en proyectos de investigación, tanto nacionales como europeos. Y por último, el Grupo de Diseño Industrial (GDI) de la Universidad de Extremadura, que ha reforzado el consorcio aportando su amplia experiencia en el diseño y desarrollo de productos, así como con sus conocimientos en técnicas de fabricación que deben ser consideradas desde las fases más incipientes del desarrollo del producto para asegurar un diseño final viable, tanto técnica como económicamente.

3. Metodología

La metodología propuesta en este trabajo se apoya en el análisis en primer lugar de la documentación sobre ergonomía tanto a nivel antropométrico como la existente sobre cirugía laparoscópica. Los resultados más significativos se recogen en la tabla 1.

En el ámbito de la cirugía laparoscópica existen diferentes estudios publicados que estudian la ergonomía de la intervención mediante técnica laparoscópica, entre ellos cabe destacar los trabajos de Berguer [1,3], que plantean el estudio con las siguientes variables: Ergonomía visual, Manipulación ergonómica del instrumental, Ergonomía postural y Exigencias físico-mental del trabajo. Marvik [5] distingue varios tipos de acciones que pueden realizarse con la mano: acciones de agarre, acciones de no agarre y acciones combinadas. Además, todos los autores coinciden en diferenciar entre dos tipos de agarre: de precisión y de fuerza (Figura 1).

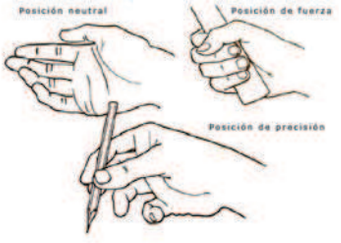


Figura 1. *Posiciones de la mano. Ilustración tomada de Pheasant, 1996.*

La Tabla 1 muestra de forma resumida los criterios enunciados de la documentación analizada que pueden influir en el diseño y desarrollo de este instrumental.

Autor		Criterio
Marvik, R.	1	El instrumental laparoscópico fue adoptado del instrumental utilizado para cirugía abierta sin considerar las diferencias entre los dos tipos de cirugía
	2	La mayoría de los mangos son incómodos de agarrar, pues crean puntos de presión e incrementan la presión en los tendones del antebrazo.
	3	Los dispositivos auxiliares del mango son difíciles de alcanzar, algunos requieren de una fuerza muscular excesiva mientras se utiliza el instrumental y requieren de habilidades motoras añadidas.
	4	No se ofrece variedad en tallas y formas de mango que permitan adaptar los diferentes tamaños de mano y preferencias del cirujano.
Berguer, R.	1	La posición de la pantalla de video en relación con los ojos del usuario es casi sistemáticamente ignorada en VES (Video endoscopic surgery).
	2	Se ha demostrado que se requieren de 4 a 6 veces más fuerza para abrir el instrumental en esta técnica por las posturas a adoptar durante la intervención.
	3	La postura es casi estática, posiciones corporales incómodas.
	4	Aumento de exigencias psicológicas.

Tabla 1. *Criterios que pueden influir en el diseño del instrumental laparoscópico.*

A partir de estos estudios previos se combinaron tanto los métodos científicos y prácticos de las áreas de la Ergonomía y del Diseño Asistido por Ordenador (DAO), generando un amplio número de nuevas propuestas por

parte del GDI de diferentes mangos (Fig. 2 y 3), que fueron analizadas y revisadas en un c ontinuo feedback entre los diferentes grupos participantes, siendo unos de los filtros más importantes las propuestas de correcciones y comentarios por parte de los cirujanos participantes del CCMI.

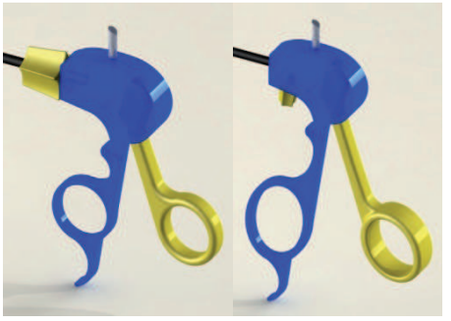


Figura 2. *En esta figura se ofrece un primer acercamiento tomando como base fundamental la pinza tipo Maryland analizada.*

Estas propuestas generaron a su vez otras alternativas nuevas basada en el flujo de información generada entre los diferentes grupos.

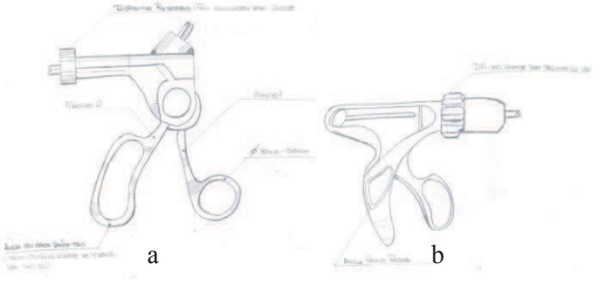


Figura 3. *Prototipos de diseño de pinza propuestos.*

En la propuesta (a) de la Figura 3 la aportación de mejora era la ampliación de l a anilla de mayor diámetro para posibilitar el agarra con cuatro dedos, mientras que en el caso (b) las aportaciones fueron:

- La forma del diseño de disector, que permitía que el trabajo se realizase en una posición neutra, permitiendo que la muñeca no trabaje permanentemente flexionada compensando el centro de gravedad del disector (más cercano al centro de gravedad de la mano).
- Se añadió un dispositivo rotatorio más grande y más cercano, para facilitar su manipulación. Hay que tener en cuenta que los dispositivos auxiliares como en este caso el rotatorio, son difíciles de alcanzar y requieren de habilidades motoras añadidas.
- Anilla para el pulgar integrada en el mango.
- A partir de este boceto se pensó que lo idóneo sería que el disector tuviera forma de pistola (Figura 4) para conseguir un mejor apoyo y así mejorar las transmisiones de fuerzas y un mejor control de precisión. Además, al tener esta forma, eliminaríamos las anillas, y con ello evitamos también presiones en el pulgar durante un período de tiempo prolongado causante de la compresión del nervio digital lateral.

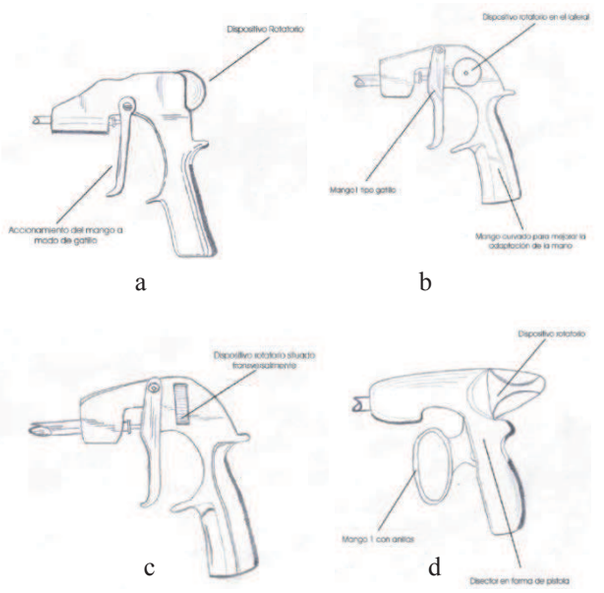


Figura 4. *Prototipos de diseño de disector propuestos.*

En el caso de la propuesta (a) de la Figura 4 las aportaciones eran la minimización del movimiento de la mano y mantenimiento de la muñeca en posición neutra, en el caso de la (b) se introdujo el mango curvo para que se adaptara mejor la posición de la mano. En todas las propuestas se adoptó el mango en forma de pistola ya que hace que las presiones se repartan entre la palma de la mano y los dedos evitando así la extensión de la muñeca y los tendones.

4. Resultados

Considerando las aportaciones ergonómicas hechas por los autores citados anteriormente y las aportaciones a las alternativas propuestas, se diseñó un instrumental (Figura 5) que cumple buena parte de dichas recomendaciones.

Figura 5. *Prototipo diseñado siguiendo criterios ergonómicos*

Este prototipo, según los cirujanos, mejora la postura a la hora de manipular el instrumental, ya que es la posición natural de la mano. Otro resultado destacado por los cirujanos que evaluaron este instrumental fue el interés de tener un apoyo palmar, para que no toda la tensión recaiga en los dedos.

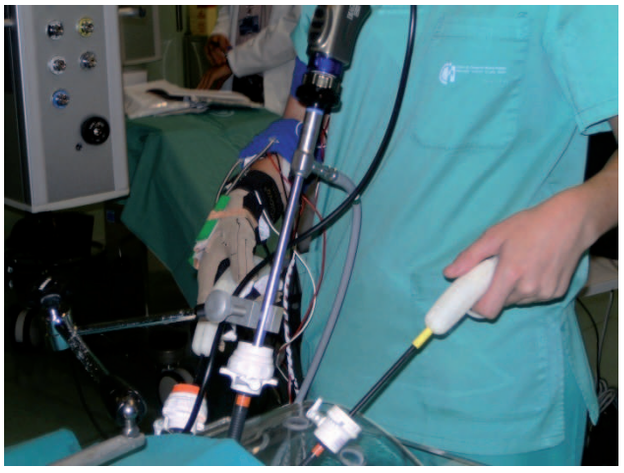


Figura 6. *Evaluación del prototipo diseñado siguiendo criterios ergonómicos*

Hay que resaltar también el ángulo de utilización del instrumental que muestra este prototipo (Figura 6) ya que es el deseado por los cirujanos, y fue una de las críticas que se hizo a la alternativa (b) del diseño de pinza (Figura 3).

5. Conclusiones

Tras mostrar la evolución en el estudio del diagnóstico y varios posibles tratamientos mediante la modificación del diseño de las pinzas, se propone como diseño final el mango que podemos ver en la Figura 7.

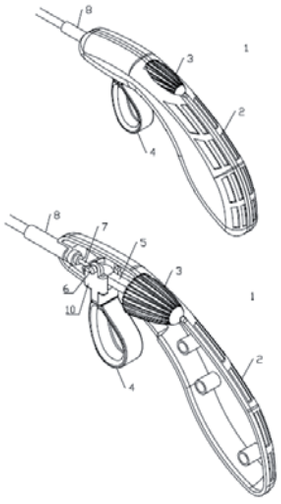


Figura 7. *Prototipo del diseño final.*

No obstante, siempre hay que considerar cualquier reflexión o diseño mostrado en las alternativas anteriores que pudiera enriquecer el resultado final. Estas últimas alternativas de diseño nos proporcionaron:

a) Existe mayor flexibilidad de uso, al tener forma de pistola y no de anillas como ocurre en el actual disector, ya que dependiendo del grosor de los dedos las anillas ejercerán mayor o m enor presión sobre éstos, evitando así presiones sobre el pulgar, que es lo que produce la fatiga muscular y parestesia.

b) Se evitan áreas de presión, ya que el nuevo diseño del mango hace que las presiones se repartan entre la palma de la mano y los dedos evitando así la extensión de la muñeca y los tendones.

c) El dispositivo rotatorio, encargado del giro de 360º sobre su eje, está colocado en una posición más retrasada, para poder ser manipulado por el pulgar, lo que permite que el instrumental se adapte mejor a los diferentes tamaños de manos y evitando así la extensión forzada del dedo índice.

d) Se consigue que el cirujano trabaje en una posición más neutra al minimizar el movimiento de la mano.

e) La forma del nuevo mango maximiza el área de contacto entre la palma y el agarre, lo que se traduce en la eliminación de presiones sobre el dedo pulgar, que era una de las causas de las patologías. A su vez, con el disector en forma de pistola, eliminamos el ángulo de inclinación con respecto al antebrazo, que es el causante de posturas forzadas.

Agradecimientos

El presente estudio contiene resultados procedentes de los subproyectos DPI2007-65902-C03-01, DPI2007-65902-C03-02 y DPI2007-65902-C03-03 del Plan Nacional de I+D+i 2004-2007, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Referencias

[1] Berguer R. *Surgical technology and the ergonomics of laparoscopic instruments*. Surgical Endoscopy Vol 12 1998 pp.458-462, ISSN-0930-2794

[2] Hemal AK, Srinivas M, Charles AR. Ergonomic problems associated with laparoscopy. *J Endourol*, vol 15, 2001, pp 499-503.

[3] R. Berguer, D.L. Forkey, W.D. Smith. Ergonomics problems associated with laparoscopic surgery. Surgical Endoscopy, vol. 13, 1999, pp 466-8 (ISSN-0930-2794)

[4] Cushman, W.H.; Rosenberg, D.J. Human factors in product design. Elsevier, 1991(ISBN 0-444-89031-9).

[5] Marvik R, Nerbakken R, Lango T, Yavuz Y, Vanhauwaert Bjelland H, Ottermo M.V. y Stavdahl, O. Ergonomics design criteria for a novel laparoscopic tool handles with tactile feedback. *Minerva Chirurgica,* vol 61, 2006, pp. 435-44 (ISSN: 0026-4733).

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Procesamiento de Señal 1

Moderadores: Raimon Jané, José Joaquín Rieta
Aula C: HP

La RM Molecular simultánea de cuerpo entero ya está aquí.

La tecnología más avanzada en RM de 3T y la última generación de Imagen Molecular se integran por primera vez en un escáner con adquisición simultanea: Biograph mMR. A día de hoy, sólo Siemens puede ofrecer un sistema tan innovador, que redefine la visualización de imagen clínica, el diagnóstico, tratamiento y gestión de la enfermedad. El potencial de este equipo sin precedentes abre nuevas vías de investigación y facilita extraordinarias aplicaciones clínicas. Para aumentar nuestra comprensión de la vida e impactar en la provisión sanitaria. ¿Qué vas a hacer? **www.siemens.com/mMR**

Answers for life.

Comparación de Mediciones de Resistencia de la Vía Respiratoria Superior mediante la Relación de Presión Esofágica/Flujo Respiratorio durante el Sueño

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

[1] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España {cmorgenstern,rjane}@ibec.pcb.ub.es

[2] MCC GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania

[3] Klinikum Bethanien, Solingen, Alemania

[4] Inst. de Ing. Biomédica, Universidad de Karlsruhe (TH), Karlsruhe, Alemania

Resumen

La medición de la resistencia de la vía respiratoria superior es de interés en los trastornos respiratorios del sueño para la estimación del calibre de la vía respiratoria. La resistencia se suele calcular mediante las señales de flujo respiratorio y de presión esofágica (Pes). Sin embargo, no existe un consenso en cómo medir la resistencia de la vía respiratoria superior. Este estudio propone un nuevo método comparativo para evaluar objetivamente los diferentes métodos de medición de resistencia respiratoria mediante la diferenciación entre inspiraciones con limitación de flujo inspiratorio (alta resistencia) y sin limitación de flujo (baja resistencia). La resistencia se midió en pico-Pes, pico-flujo, en la porción lineal de una ecuación polinómica, como comparativa de áreas y como resistencia media de una inspiración. Un total de 20 pacientes fueron analizados mediante medición sistemática de Pes (el gold-standard) y el flujo respiratorio y 109,955 inspiraciones fueron extraídas y evaluadas. También se evaluaron los valores de resistencia relativos en relación a una referencia obtenida durante el estado despierto. El método pico-Pes obtuvo el índice de separación más alto mostrando diferencias significativas ($p < 0.001$) con los otros métodos, seguido por la comparativa de áreas y el método de pico-flujo. La resistencia media fue, como era esperado, significativamente más baja ($p < 0.001$) para el grupo con limitación de flujo que para el que no estaba limitado. Recomendamos, por tanto emplear el método de pico-Pes para la estimación más fiable de la resistencia de la vía respiratoria superior.

1. Introducción

Tras el comienzo del sueño, la pérdida del tono muscular en los músculos faríngeos conlleva una oclusión de la vía respiratoria superior (VRS), lo cual conlleva un incremento de la resistencia de la VRS. Es por ello que la Resistencia de la VRS es medida frecuentemente durante el sueño para obtener información sobre los cambios en el diámetro de las VRS y la obstrucción de la VRS. Esto es de suma importancia en los trastornos del sueño respiratorio (TSR), puesto que un incremento en la resistencia de la Resistencia de la VRS durante la fase inspiratoria suele estar relacionada y ayuda a diferenciar apneas/hipopneas obstructivas y centrales, limitación de flujo inspiratorio (LFI) y otros eventos de TSR [1].

La resistencia de la VRS viene definida por

$$R = \frac{P}{\dot{V}} \quad (1)$$

donde P es una medida válida del esfuerzo respiratorio y $\dot{V}$ es el flujo respiratorio. El gold-standard [2] para adquirir el esfuerzo respiratorio es la medición de presión esofágica (Pes), a pesar de ser una técnica compleja e invasiva.

Aún así, no existe un consenso en un método estándar para la medición de la resistencia de la VRS. En estudios anteriores, la resistencia de la VRS se ha calculado en el pico-Pes [3, 4], en el pico-flujo [3, 4], como una resistencia media [4] o incluso con una ecuación polinómica [5]. Por tanto es de interés determinar cuál de estas metodologías representa de manera óptima y más fiable la resistencia de la VRS.

En estudios anteriores [6 – 8] se empleó la relación de flujo-Pes ($P/\dot{V}$) para diferenciar de manera objetiva entre inspiraciones con LFI (altamente obstructivas) y no-LFI (no o poco obstructivas).

En este estudio proponemos un nuevo método de evaluación y comparación de los mencionados métodos de medición de resistencia. El objetivo final es la determinación objetiva del método de medición de resistencia de la VRS que es capaz de separar de manera óptima los grupos de inspiración de alta (con LFI) y de baja obstrucción (sin LFI).

2. Metodología

2.1. Pacientes

Veinte pacientes se sometieron a polisomnografía nocturna (NPSG) con un registrador de 18 canales (Somnolab sleep diagnosis system, Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemania) en los laboratorios del sueño del hospital Klinikum Bethanien en Solingen, Alemania. El protocolo clínico fue específicamente diseñado para este cometido y aprobado por el comité de ética del hospital. Diecisiete pacientes fueron varones y tres mujeres. Ninguno de los pacientes tenía patología pulmonar como

asma o EPOC. Los valores demográficos de los pacientes están detallados en la Tabla 1.

	Media ± StdDev	Rango
Número de pacientes	20	
Sexo (H/M)	3/17	
Edad [años]	48.3 ± 16	23 – 77
Índice-Masa-Corporal [kg/m^2]	28.1 ± 4.3	22 – 37.5
Índice Apnea/Hipopnea [eventos/h]	11.2 ± 10.1	1.1 – 42.8

Tabla 1. *Características del clasificador no-invasivo*

2.2. Adquisición de datos

La señal respiratoria se obtuvo mediante un sistema de cánula nasal/transductor de presión (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany) puesto que están indicados para el reconocimiento de hipopneas y la identificación de LFI [2, 3]. La señal de flujo respiratorio se registró con una frecuencia de muestreo de 32Hz y una resolución de 8 bits. La Pes fue registrada mediante un catéter unidireccional con punta de presión (catéter UniTip de UNISENSOR AG, Attikon, Suiza) que consistía de un sensor de presión piezoresistivo con una precisión de +/- 0.6 mmHg, una sensibilidad de 5 µV/V/mmHg y una resolución típica de [-100,...,+300 mmHg]. Al catéter se conectó un amplificador separado (amplificador ISOPRE-P, Standard instruments GmbH, Karlsruhe, Alemania) con una resolución de [-99 mmHg,...,+200mmHg]. La señal de Pes fue registrada sistemáticamente para cada paciente con una frecuencia de muestreo de 16Hz y una resolución de 12 bits. El catéter fue introducido a través de la narina del paciente después de anestesiarla mediante Xylocaina y posicionado en el tercio inferior del esófago [9].
Otras señales fisiológicas obtenidas fueron la saturación de oxígeno arterial (SpO_2), posición corporal, pulso y pletismografía (cinturones inductivos (ProTech, Services Inc, Mukilteo, WA, EE.UU.) alrededor de la caja torácica), cada una con una frecuencia de muestreo de 32Hz. Igualmente fueron registrados 2 canales de EEG (C3/C4), 2 de EOG (izq./der.), 1 de EMG submentoniano, 1 de EMG de pierna y 1 canal de ECG, cada uno con una frecuencia de muestro de 256Hz.

2.3. Pre-procesado y detección de ciclos respiratorios

La señal de flujo respiratorio contiene ruido y alteraciones fisiológicas (como artefactos causados por la tos o deglución) que necesitaron ser suprimidos. Así, se aplicó un filtro Moving-Average de paso bajo de 5 muestras con una frecuencia de corte de 2.9 Hz a -3 dB [10]. El filtro MA se aplicó en dirección hacia adelante y revertida para conseguir un desplazamiento de fase nula. Las inspiraciones fueron detectadas automáticamente e individualmente extraídas de las señales de flujo respiratorio y Pes [8] para permitir un análisis por separado. Las diferencias de fase entre las inspiraciones correspondientes de flujo respiratorio y Pes fueron compensadas como fue descrito en [8].

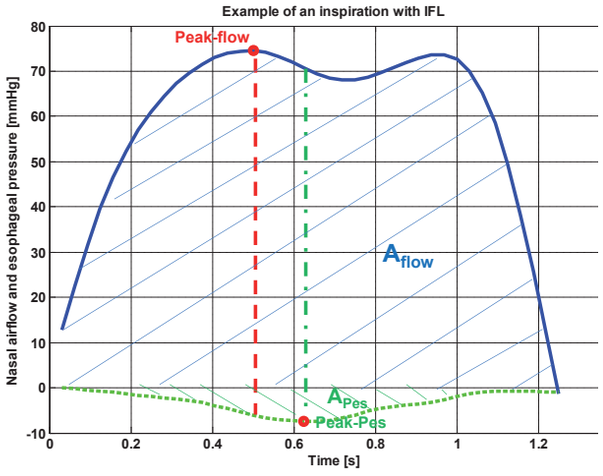


Figura 1: *Ejemplo de una inspiración con LFI con sus señales correspondientes de flujo respiratorio (línea azul sólida) y de Pes (línea verde intermitente). La resistencia pico-flujo se calcula en los valores correspondientes (ver línea roja intermitente). De forma similar se calcula la resistencia pico-Pes (línea verde intermitente punteada). La resistencia de área se calcula mediante las áreas bajo las curvas de flujo (A_{flow}) y el área de las curva de Pes (A_{Pes}), ver las líneas diagonales*

2.4. La relación flujo respiratorio/presión esofágica

Tras el pre-procesado cada par de señales inspiratorias de flujo respiratoria y presión esofágica extraídas de cada paciente fueron ensambladas en un conjunto de inspiraciones disponibles para su análisis.

La relación $P/\dot{V}$ es la metodología gold-standard para obtener LFI [6 – 8]. LFI ha sido formalmente como un descenso mínimo de 1 cmH_2O (0.7356 mmHg) de presión esofágica (intratorácica) sin el correspondiente incremento del flujo respiratorio [6, 7]. Puesto que todos los valores tras el mínimo de presión no c ontienen información relacionada con LFI (Pes en aumento) [6, 7], cada inspiración fue cortada en el valor temporal del mínimo de presión para evitar la histéresis. Se construyó entonces la relación $P/\dot{V}$ [7, 8] para cada par inspiratoria y se analizó si contenía LFI.

2.5. Medición de la resistencia de la VRS

Se midió la resistencia para cada par inspiratorio flujo-Pes utilizando la ecuación (1) con los siguientes métodos:

- **R pico-Pes:** medición de resistencia en el valor pico-Pes, ver fig. 1
- **R pico-flujo:** medición de resistencia en el valor pico-flujo, ver fig. 1
- **R lineal:** la resistencia en el segmento lineal [5] fue calculado con una ecuación polinómica de 3er grado que modela la relación $P/\dot{V}$ de una inspiración. Se utilizaron valores de Pes reales (no absolutos) para construir la relación y se estimaron los coeficientes con un algoritmo de *least-squares*. Finalmente la resistencia se calculó en el segmento lineal como fue descrito en [5].

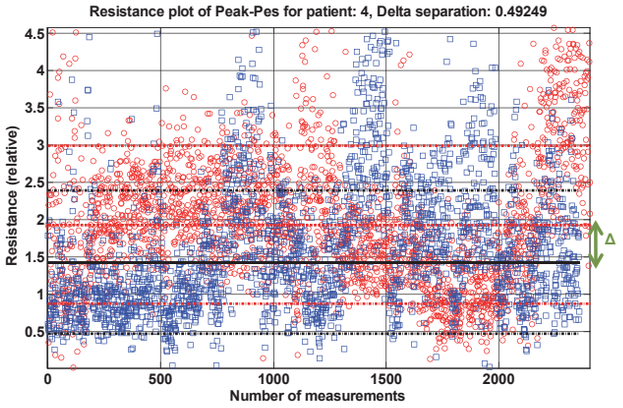


Figura 3: *Ejemplo de valores de mediciones de resistencia calculadas mediante pic_pes para un paciente. Véase la distancia separatoria de las medianas de los valores de resistencia para el grupo LFI (línea punteada, círculos rojos) y el no-LFI (línea sólida, cuadrados azules). El índice de separación Δ está indicado por la felcha en el lado derecho. Las desviaciones estándar se han representado como líneas intermitentes punteadas. El número de mediciones de resistencia es equivalente al número de inspiraciones extraído para ese paciente.*

- **R de área:** en este estudio queremos introducir igualmente un nuevo tipo de medición de resistencia. Proponemos calcular la resistencia von los valores de las áreas bajo las curvas de flujo y Pes respectivamente, ver fig. 1. Si el flujo hubiese sido registrado mediante un pneumotacógrafo (flujo calibrado) el área sería equivalente al trabajo respiratorio realizado por el paciente. A pesar que el flujo aquí fue registrado mediante una cánula nasal, postulamos que este tipo de medición podría ser un buen indicador de resistencia respiratoria.
- **R media:** la resistencia media se calculó como la media de todos los valores de resistencia de los pares flujo/Pes de una inspiración [4].

En algunos casos pueden aparecer valores extremos de resistencia (definidos como valores absolutos que superan la mediana de tres veces el valor de la desviación estándar) debido a artefactos en las inspiraciones extraídas y fueron excluidos del análisis posterior.

El índice de comparación que proponemos para evaluar estas mediciones de resistencia es la distancia de separación entre el grupo de inspiraciones con LFI y las que no tienen LFI. Las inspiraciones con LFI se han correlacionado con una alta resistencia de la VRS [6], mientras que las inspiraciones sin LFI suelen ser eventos de resistencia baja. Por tanto, cuanto mejor sea una medición de resistencia, mayor separación entre ambos grupo debería alcanzar, ver fig. 2. El índice de separación se calculó como

$$\Delta = \left\| \frac{m(R_{IFL}) - m(R_{nonIFL})}{\left(\frac{stdev(R_{IFL}) + stdev(R_{nonIFL})}{2} \right)} \right\| \qquad (2)$$

donde m es la mediana, $stdev$ es la desviación estándar, R_{IFL} las mediciones de resistencia de las inspiraciones con LFI, y R_{nonIFL} las mediciones de resistencia de las inspiraciones no L FI. Se utilizó el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si las series de datos tenían una distribución normal. Para evaluar si los valores calculados para los cinco tipos de medición de resistencia tenían diferencias significativas se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

Dadas las técnicas características de los dispositivos de cánulas nasales, la señal de flujo respiratorio no está calibrada. Por tanto, para poder comparar los valores de las resistencias entre pacientes se tuvo que referenciar cada medición de resistencia de un sujeto a la mediana de la resistencia obtenido durante un periodo de respiración estable durante el estado de despierto como descrito en [3]. Para poder realizarlo, se importó y a nalizó automáticamente el hipnograma generado manualmente de cadapaciente, extrayéndose entonces las señales de flujo y Pes de los segmentos en estado despierto, especialmente al inicio de los registros antes de que el paciente se durmiese.

3. Resultados

Se extrajeron y evaluaron automáticamente un total de 109,955 inspiraciones para nuestros 20 pacientes. Un total de 41,212 inspiraciones (38%) tenían LFI, mientras que

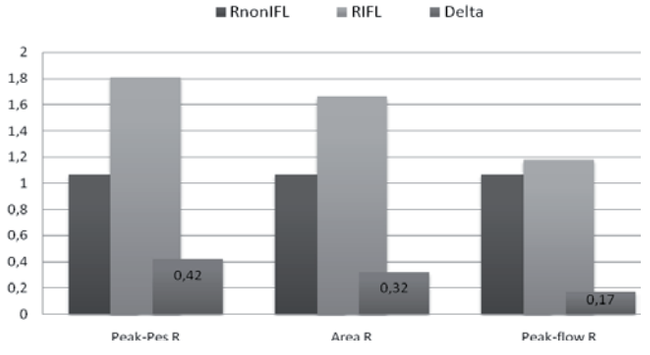


Figura 3: *Visualización de las medianas para 20 pacientes de los valores de resistencia de las inspiraciones no-LFI, de las inspiraciones LFI y la separación delta para los tres tipos de medición que mejores resultados obtuvieron (R pico-Pes, R de área y R pico-flujo).*

	R pico-Pes	R pico-flujo	R lineal	R área	R medio
R_{nonIFL}	1.07	1.07	1.05	1.07	1.03
R_{IFL}	1.81	1.18	1.18	1.66	1.57
Δ	0.42	0.17	0.04	0.32	0.15

Tabla 2. *Resultados generales (mediana) de las mediciones de resistencia para 20 pacientes, $p < 0.001$*

68,035 inspiraciones (62%) no tenía LFI. Los resultados para todas las mediciones efectuadas se pueden ver en la Tabla 2. El valor máximo para la separación Δ se obtuvo con la medición de resistencia en pico-Pes (0.42), seguido por la medición de áreas (0.32), ver fig. 3. La medición de pico-flujo (0.17) y el de la resistencia media (0.15) obtuvieron un resultado similar. La medición de resistencia lineal (0.04) presentó el valor de **Δ** más bajo en nuestra comparativa. Valores de resistencia similares fueron obtenidos para inspiraciones no LFI para los cinco tipos de medición, estando todos ellos cerca del valor de referencia medido durante el estado de despierto (1.0). Sin embargo, para las inspiraciones con LFI, las mediciones de resistencia de pico-Pes, área y de resistencia media obtuvieron valores significativamente ($p < 0.001$) mayores que las mediciones en pico-flujo y el lineal. Ninguna de estas series de datos estaban normalmente distribuidas. El test de Kruskal-Wallis que se aplicó respectivamente para las series de valores de **Δ**, R_{IFL} y R_{nonIFL} mostraron diferencias significativas ($p < 0.001$) para los valores entre los cinco métodos de medición.

4. Discusión y conclusión

En este estudio hemos propuesto un método nuevo para comparar objetivamente diferentes metodologías de medición de resistencia de la VRS. La señal de flujo respiratorio se obtuvo mediante una cánula nasal, que está indicado por las guías actuales de PSG [1, 11] para la identificación de eventos de TRS y han sido empleadas de forma rutinaria con la señal de Pes para el análisis de LFI [6]. Sin embargo, ya que una cánula nasal no puede ser calibrada, se utilizó una referencia paciente-dependiente como fue descrito en [6] para poder comparar resistencias entre pacientes.

Los resultados obtenidos aquí muestran que la medición en pico-Pes obtiene la separación **Δ** máxima entre los grupos de LFI y no-LFI, siendo además significativamente ($p < 0.001$) mayor que las demás. Cabe destacar que el índice de áreas propuesto aquí por primera vez obtuvo la segunda mayor separación **Δ**. Como se podía esperar, los valores de resistencia para el grupo no-LFI, ver R_{nonIFL} en la Tabla 2, estaban cerca del valor de referencia de 1.0. Esto refuerza la validez de las mediciones realizadas. Los valores para el grupo con LFI, ver R_{IFL} en la Tabla 2, son un múltiplo del valor de referencia (hasta un 81% mayor p.ej. para pico-Pes). Se observa igualmente que los métodos con mayores valores de **Δ** obtuvieron igualmente las mayores medianas de R_{IFL}, ver fig.3 y Tabla 2.

En el pre-procesado se compensaron los cambios de fase entre las señales de flujo y Pes para simplificar, de forma que se trabajó únicamente con la resistencia de la VRS como en la mayoría de otros estudios [3 -5]. Sin embargo el comportamiento de la VRS es dinámico, de forma que nuestro cálculo de resistencia es sólo una representación limitada. La mayoría de modelos de la VRS la representan como un circuito resistencia-capacitivo-inductancia (RCI) [12, 13]. Por tanto se recomienda en un futuro ampliar este estudio comparativo a la medición de la impedancia compleja de la VRS que incluya desvíos de fase.

Aún así este estudio establece por vez primera una referencia objetiva sobre qué método es el más adecuado para medir la resistencia en la VRS. Se recomienda por tanto el uso del método pico-Pes como la mejor alternativa para la medición de resistencia de la VRS.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Ministerio de Ciencia e Innovación bajo el proyecto TEC2010-21703-C03-01.

Referencias

[1] A.I. Pack, “Advances in sleep disordered breathing”, *Am J Respir. Crit Care Med* 172, 7-15, 2006

[2] 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

[3] 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”, *J Appl Physiol* 89:120-130, 2000

[4] A. Kay, J. Trinder, Y. Kim, “Progressive changes in airway resistance during sleep”, *J Appl Physiol,* 1996; 81: 282-292

[5] K. Mansour, M.S. Badr, MA. Shkoukani, J.A. Rowley, “Mathematical determination of inspiratory upper airway resistance using a polynomial equation”, *Sleep and Breathing*, 2003; 4(7), 151 - 158

[6] J. Hosselet, R. Norman, A. Ayappa, D. Rapoport, “Detection of flow limitation with a nasal cannula/ pressure transducer system”, *Am J Respir Crit Care Med,* Vol 157. pp 1461–1467, 1998

[7] 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 Resp Crit Med*, 158, 713-722, 1998

[8] C. Morgenstern, M. Schwaibold, W. Randerath, A. Bolz, R. Jané, “Assessment of changes in upper airway obstruction by automatic identification of inspiratory flow limitation during sleep”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.,* Vol. 56 (8), pp. 2006-2015, 2009

[9] J.O Benditt, “Esophageal and gastric pressure measurements”, *Respir Care*, 50(1):68 –75, 2005

[10] C. Morgenstern, M. Schwaibold, W. Randerath, A. Bolz, R. Jané, “An invasive and a non-invasive approach for the automatic differentiation of obstructive and central hypopneas”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010; Vol. 57 (8), pp. 1927 – 1936

[11] C. Iber , S. Anoni-Israel, A. L. Chesson, S.F.Qua, “The AASM manual for the scoring of sleep and associated events”, *American Academy of Sleep Medicine*, Westchester, IL, 2007

[12] E. Bijaoui, S.A Tuck., J.E Remmers, J.H.T. Bates, “Estimating respiratory mechanics in the presence of flow limitation”, *J Appl Physiol*, 1998; 86: 418-426

[13] Y.C Zhao, S.E Rees, S. Kjaergaard, S. Andreassen, “Simulation of pulmonary pathophysiology during spontaneous breathing”, *Conf. Proc. 27th IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 2005; 6128 - 6131

Análisis de un Algoritmo para la Clasificación Semiautomática de Latidos en ECG

M.Llamedo Soria[1,2,3], J.P.Martínez Cortés[1,3]

[1]Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza, {llamedom, jpmart}@unizar.es

[2]Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires, Argentina

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

Resumen

En este trabajo se presenta un algoritmo para la clasificación de latidos en la señal de ECG, que puede operar tanto de manera automática como asistida. El mismo se compone por un clasificador automático previamente validado, y un algoritmo de clustering. Tanto el clasificador automático como el algoritmo de clustering utilizan características descriptivas del ritmo de los latidos y de su morfología. Mediante la integración de las decisiones de ambos algoritmos, el algoritmo presentado puede desempeñarse de manera automática o con diversos grados de asistencia, dependiendo de la idoneidad del usuario. El algoritmo fue evaluado en la base de datos de arritmias del MIT-BIH con el propósito de comparar su rendimiento. En el modo automático de funcionamiento, el algoritmo propuesto ha obtenido un rendimiento ligeramente superior al clasificador automático original; pero con solo 5 latidos anotados manualmente en 22 registros, se ha obtenido una mejora del 5 % en exactitud (A), sensibilidad (S) y valor predictivo positivo (P^+) globales. Para el modo completamente asistido, este algoritmo ha igualado el rendimiento de referencia con 55 veces menos esfuerzo manual y lo ha superado con 42. Estos resultados representan una mejora en el estado del arte, concluyendo que el rendimiento de un clasificador automático puede mejorarse mediante el uso eficiente de la ayuda provista por un experto.

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son en la actualidad la principal causa aislada de muerte en los países desarrollados de acuerdo con sus agencias de salud. El análisis de la señal electrocardiográfica (ECG) es una técnica de bajo coste y no invasiva para el estudio de la función cardíaca. Un análisis de gran importancia para el estudio de arritmias es la clasificación de latidos. El estudio minucioso cada latido y su ritmo, es una actividad muy demandante incluso para cardiólogos expertos. Por este motivo es de gran importancia la automatización o reducción del esfuerzo que implica clasificar registros ECG de larga duración.

Diversos algoritmos para la clasificación de latidos fueron desarrollados en las últimas décadas (referencias en [1, 2]) utilizando mayormente la base de datos de arritmias del MIT-BIH. Algunas aspectos metodológicos clave para el desarrollo y evaluación han permitido la comparación de resultados entre trabajos [1–3]. Los aspectos más destacados han sido el uso de bases de datos públicas, la cumplimentación de las recomendaciones AAMI [4], la división de datos orientada a pacientes [1] y el estudio de la capacidad para generalizar del clasificador [2]. A pesar de respetar estos aspectos, algunos clasificadores publicados tienen limitaciones en cuanto a su rendimiento, su capacidad de generalización o ambos aspectos. Algunos trabajos han estudiado estrategias para mitigar las limitaciones de rendimiento mediante la asistencia de un experto [5, 6]. De esta manera, los clasificadores son capaces de adaptarse al paciente bajo estudio, mejorando el rendimiento y la generalización, a costa de perder la automaticidad.

El objetivo de este trabajo es el desarrollo y evaluación de un clasificador de latidos, basado en uno automático anteriormente desarrollado [2], capaz de incrementar su rendimiento con la menor asistencia posible, sin resignar la automaticidad. El rendimiento del algoritmo será comparado con otros representativos del estado del arte [1, 2, 5].

2. Metodología

2.1. Bases de datos de ECG

En este trabajo hemos utilizado la base de datos MIT-BIH Arrhythmia [7] tanto para entrenar como para evaluar al algoritmo. Se adoptó la misma división de entrenamiento ($DS1$) y evaluación ($DS2$) utilizada en [1] para facilitar la comparación de resultados. La clase Q ha sido descartada en este trabajo debido a que se encuentra marginalmente representada en ambas bases de datos. Una limitación similar ocurre con la clase F, que está pobremente representada en ambas bases de datos, razón por la cual se planteó un etiquetado alternativo al AAMI (denominado AAMI2 en este trabajo). El mismo consiste en considerar a las clases de fusión (entre un latido normal y ventricular) y ventricular como la misma clase ventricular extendida (V'). La división de los datos y la presencia de clases está resumida en la tabla 1.

	N	S	V	F	#Reg
$DS1$	45673	929	3755	412	22
$DS2$	44053	1833	3202	388	22
Total	88175	1635	7121	822	44

Clases de latidos N: normal, S: supraventricular, V: ventricular y F: fusión.
$DS1$ incluye registros 101, 106, 108, 109, 112, 114, 115, 116, 118, 119, 122, 124, 201, 203, 205, 207, 208, 209, 215, 220, 223, 230.
$DS2$ incluye registros 100, 103, 105, 111, 113, 117, 121, 123, 200, 202, 210, 212, 213, 214, 219, 221, 222, 228, 231, 232, 233, 234.

Tabla 1. *Esquema de la división adoptada en MIT-BIH respecto a los conjuntos de entrenamiento ($DS1$) y evaluación ($DS2$).*

2.2. Clasificación de latidos: clasificadores y características

El algoritmo propuesto esta compuesto por un clasificador basado en funciones discriminantes lineales (LDC) y un algoritmo de clustering basado en estimación-maximización (EMC). El LDC fue desarrollado y evaluado previamente [2]. Las etiquetas de clase obtenidas del LDC, como las de pertenencia a cada cluster del EMC, se integraran mediante un algoritmo de votación de acuerdo al escenario donde se desempeñe el algoritmo, obteniendo como resultado una etiqueta correspondiente a la clase de latido. Este algoritmo contempla 3 modos o escenarios de operación, 1) automático, 2) mínimamente asistido y 3) completamente asistido. Para los 3 modos de operación se realizan los siguientes procedimientos: a) clustering e identificación de centroides (realizado por EMC), b) clasificación automática (mediante LDC) y c) asistencia del experto.

Para el modo 1) se ejecutan los procedimientos a) y b). El resultado de a) es la clasificación de los latidos en K clusters, mientras que el de b) son las etiquetas de los latidos. Para cada cluster, se contabilizan las etiquetas generadas por b) y si son más de la mitad del cluster, todo el cluster es asignado con dicha etiqueta. En caso que no haya mayoría, se conservan las etiquetas del LDC obtenidas en b). El modo 2) de operación es similar al 1), salvo que en caso de no obtener la mayoría, se solicita la asistencia del experto. La asistencia del experto se simula en los experimentos mediante la observación de las etiquetas verdaderas provistas con la base de datos. Para el modo 3) solo se ejecutan los procedimientos a) y c). En este modo el experto será el encargado de clasificar los centroides obtenidos en a), propagándose dicha etiqueta al resto del cluster.

El LDC es utilizado bajo la asunción de características independientes y normalmente distribuidas, utilizando el criterio de máximo *a posteriori* (MAP) obtenemos las conocidas funciones de clasificación cuadráticas. La función discriminante cuadrática para un latido representado por un vector de características $\mathbf{x}$, de la clase i-ésima puede escribirse

$$g_i(\mathbf{x}) = -\frac{1}{2}\mathbf{x}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{\Sigma}_i^{-1}\mathbf{x} + \boldsymbol{\mu}_{\mathrm{i}}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{\Sigma}_{\mathrm{i}}^{-1}\mathbf{x} - \frac{1}{2}\boldsymbol{\mu}_i^T\boldsymbol{\Sigma}_i^{-1}\boldsymbol{\mu}_i - \frac{1}{2}\log(|\boldsymbol{\Sigma}_i|) + \log(P(\omega_i)). \quad (1)$$

La regla de clasificación asigna $\mathbf{x}$ a la clase i que tenga máxima probabilidad *a posteriori* $g_i(\mathbf{x})$. Siendo $\boldsymbol{\mu}_i$, $\boldsymbol{\Sigma}_i$ y $P(\omega_i)$ el vector medio, la matriz de covarianza y la probabilidad *a priori* de la i-ésima clase. Los valores de $\boldsymbol{\mu}_i$ y $\boldsymbol{\Sigma}_i$ se calculan como la media y la matriz de covarianza muestral, mientras que las probabilidades a priori se consideraron iguales para todas las clases. En el caso que la matriz de covarianza $\boldsymbol{\Sigma}$ sea la misma para todas las clases ($\boldsymbol{\Sigma}_i = \boldsymbol{\Sigma}_j = \boldsymbol{\Sigma}$, $\forall i \neq j$), el clasificador discriminante cuadrático (QDC) se convierte en lineal en $\mathbf{x}$ dando lugar al LDC. En este caso $\boldsymbol{\Sigma}$ puede estimarse como la matriz de covarianza muestral pesada

Característica	Descripción
$\ln(RR[i])$	Intervalo RR actual
$\ln(RR[i+1])$	Intervalo RR siguiente
$\ln(RR_1)$	Intervalo RR promedio en el último minuto
$\ln(RR_{20})$	Intervalo RR promedio en los últimos 20 minutos
$\ln(k_Z^1)$	Primer cruce por cero en la secuencia de autocorrelación de la WT derivación 1
$\ln(k_Z^2)$	Primer cruce por cero en la secuencia de autocorrelación de la WT derivación 2
k_M^1	Posición del primer máximo en la secuencia de autocorrelación de la WT derivación 1
k_M^2	Posición del primer máximo en la secuencia de autocorrelación de la WT derivación 2

Tabla 2. *Características usadas por el LDC en [2].*

$$\boldsymbol{\Sigma} = \frac{\sum_{i=1}^{C} w_i \sum_{m=1}^{M_i}(\mathbf{x}_i(m) - \boldsymbol{\mu}_i).(\mathbf{x}_i(m) - \boldsymbol{\mu}_i)^{\mathrm{T}}}{\sum_{i=1}^{C} w_i.M_i}. \quad (2)$$

La posibilidad de asignar más relevancia a algunas clases es de mucha importancia en esta aplicación dado que la clase normal por lo general está al menos un orden de magnitud más representada que el resto.

En trabajos anteriores hemos desarrollado un modelo que incluye características de ritmo y morfología, con buena capacidad de generalización [2]. En este trabajo utilizamos las mismas características descritas en la Tabla 2 para el LDC.

El algoritmo EMC utilizado asume que la información puede ser modelada por mezclas de Gaussianas [8]. Esto consiste en estimar los parámetros de una función densidad modelada por

$$p(\mathbf{x}|\Psi) = \sum_{k=1}^{K} \pi_k \mathcal{N}(\mathbf{x}|\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k),$$

donde K Gaussianas se mezclan mediante el coeficiente π_k de modo de retener lo mejor posible la estructura de la información. Considerando el set de parámetros $\Psi = \{\pi_k, \boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k | k = 1, \ldots, K\}$, una forma de estimar Ψ es mediante el criterio de máxima verosimilitud que maximiza

$$L(X|\Psi) = \ln \prod_{n=1}^{N} p(\mathbf{x}|\Psi),$$

para los N latidos en cada registro llamado $X = \{\mathbf{x}_1, \ldots, \mathbf{x}_N\}$. Como no es posible obtener una expresión

Característica	# caract.	Descripción
$\ln(RR[i-1])$	1	Intervalo RR previo
$\ln(P_{RR})$	2	Prematuridad del latido
$\ln(dRR_L)$	1	Variación local del intervalo RR
$\ln(RR_{1,5})$	2	Intervalo RR promedio en los últimos 1 y 5 minutos
$\ln(\sigma_{RR_{10}})$	1	Desv. estandard del intervalo RR en los últimos 10 minutos
$\ln(QRS_W)$	1	Anchura del QRS medida de según [10]
$\ln(S_{QRS}^{1,2})$	2	Escala promedio del complejo QRS en las derivaciones 1 y 2
$\ln(t_2^1)$	1	Posición del segundo máximo en la cuarta escala de la WT del QRS derivación 1
$W_4x(t_1^{1,2})$	2	Valor del primer máximo en la cuarta escala de la WT del QRS derivación 1 y 2
$r_T(k_M^1)$	1	Valor del primer máximo en la secuencia de autocorrelación de la WT derivación 1 de la onda T
$r_{QRST}(k_M^1)$	1	Valor del primer máximo en la secuencia de autocorrelación de la WT derivación 1 del complejo QRST

Tabla 3. *Características usadas por el EMC.*

exacta para Ψ tras optimizar $L(X|\Psi)$, mediante el algoritmo iterativo de estimación maximización (EM) es posible obtener una expresión para cada parámetro de Ψ [8]. El lector interesado puede consultar [8] para examinar los detalles teóricos y las expresiones exactas. Respecto a la implementación de los algoritmos, se ha utilizado el PRtools toolbox [9] para Matlab (The Mathworks Inc., Massachusetts).

El modelo de características utilizado por el EMC fue obtenido de manera similar a la descrita en [2] para el LDC, por medio de un algoritmo secuencial de búsqueda flotante (SFFS). Sin embargo para este modelo estaremos interesados en encontrar aquellas características con mejor separación intrapaciente, en lugar de las características con mejor generalización buscadas para el LDC. Como resultado se obtuvo un modelo de 15 características, también compuesto por características de ritmo y morfología, como puede verse en la Tabla 3.

Entre las características de ritmo usadas, dos describen la prematuridad del latido

$$P_{RR}^1[i] = \frac{RR[i]}{\sum_{k=i-1}^{i+1} RR[k]}$$

y

$$P_{RR}^2[i] = \frac{RR[i]}{RR[i] + RR_{30s} + \text{máx}_{10s}(RR)}.$$

La primera mide la prematuridad respecto al intervalo anterior y el siguiente, mientras que la segunda lo hace respecto al intervalo máximo en los últimos 10 segundos y el intervalo medio en los últimos 30 segundos. La variación local del intervalo RR se define $dRR_L[i] = \sum_{k=i-1}^{i+1} |dRR[k]|$, siendo $dRR[i] = RR[i] - RR[i-1]$. Una de las características morfológicas es la escala wavelet donde el complejo QRS se proyecta mayormente. Esta característica se calcula como una suma pesada donde

$$A_i = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^{2} |W_i x(t_m)|$$

son la media de las máximas amplitudes absolutas para las escalas $i = 1, 2, \ldots 6$, siendo 2 los máximos calculados por escala en las posiciones t_m. Luego la escala media (S_{QRS}^{lead}) se calcula para cada derivación como

$$S_{QRS} = \frac{\sum_{i=1}^{6} A_i.i}{\sum_{i=1}^{6} A_i}.$$

Otras características morfológicas son las k-ésimas posiciones en la escala 4 de la WT del ECG, derivación 1 (t_k^l), o el valor en dichas posiciones ($W_4x(t_k^l)$). La última característica es el máximo de la secuencia de autocorrelación calculada en la escala 4 de la WT ($r_C(k_M^l)$), similar a $r(k_M^l)$ calculada en [2]. En este trabajo C se refiere a las ondas o complejos T, QRS y QRST; mientras que l es la derivación donde ha sido calculada. Los detalles respecto al cálculo de las características morfológicas puede encontrarse en [2].

La evaluación del rendimiento de este algoritmo se llevó a cabo de manera similar a la descrita en [2]. Dado que la inicialización del algoritmo EMC es aleatoria, los resultados de este algoritmo no son determinísticos. Por este motivo, todas las evaluaciones han sido repetidas 30 veces de manera de calcular media y desvío estándar del rendimiento. También se ha medido para cada evaluación en los modos semiautomáticos la cantidad de asistencia requerida.

3. Resultados

El algoritmo presentado en este trabajo ha sido evaluado en DS2 de la MITBIH para los tres posibles modos de operación. Los resultados de estos experimentos se presentan en la tabla 4 para su comparación con los resultados obtenidos de [2, 5].

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo hemos presentado un algoritmo versátil para la clasificación de latidos en ECG, pudiendo desempeñarse tanto automáticamente, como también de manera asistida. La parte automática del algoritmo se basa en otro clasificador previamente validado respecto a su rendimiento como a su capacidad de generalización [2]. La parte asistida del algoritmo está basada en un algoritmo de clústering, y es la responsable de retener la mayor parte de las características específicas del paciente bajo estudio. Por este motivo la búsqueda de características del EMC se realizó con la finalidad de obtener el modelo que maximice la separación de clases intra-paciente. Este enfoque difiere del utilizado para la búsqueda de características del LDC, en cuyo caso se buscó la mayor capacidad de generalización [2]. Sin embargo, el set completo de características donde se realizó la búsqueda ha sido el mismo que para el LDC, probablemente otras características diseñadas específicamente para la finalidad del EMC redunden en un mejor rendimiento final del modelo.

En modo automático el rendimiento alcanzado por el algoritmo es ligeramente superior al obtenido solo por el LDC [2], de alrededor de 84 % en A, S and P^+ a alrededor de 87 % como puede observarse en la Tabla 4. Esto

Modo de operación	Observación	# Clusters	# MAHB	Normal		Suprav.		Ventricular		Total		
				S	P^+	S	P^+	S	P^+	A	S	P^+
Semiautomatic	de Chazal 2006	–	500	94	89	88	93	95	96	92	92	93
	FA	12	12±0	99±0	86±2	87±3	99±0	95±1	99±0	94±1	94±1	95±1
		9	9±0	99±0	84±4	86±4	99±0	94±1	99±0	93±1	93±1	94±1
	SA	12	0.3±0	97±0	80±2	81±4	96±0	88±3	93±5	89±2	89±2	90±1
		9	0.3±0	97±1	78±3	82±4	96±1	89±3	99±0	89±2	89±2	91±1
Automatic		12	0	97±0	78±3	77±6	95±1	87±3	92±4	87±2	87±2	89±2
		9	0	97±1	73±3	74±6	95±1	84±4	96±1	85±2	85±2	88±1
	Llamedo 2011	–	0	95	79	77	88	81	88	84	84	85

MAHB: latidos anotados manualmente. FA: completamente asistido. SA: levemente asistido.

Tabla 4. *Comparación entre los 3 modos de operación separando las clases AAMI2 (N, S, V') con diferentes grados de asistencia de un experto. Los resultados se han obtenido tras evaluar 30 veces el algoritmo en los 22 registros de DS2. Se muestra la media y desvío estandard del rendimiento donde corresponde.*

significa que por si solo el algoritmo propuesto es levemente beneficioso. Sin embargo con un pequeño grado de asistencia, 5 latidos anotados manualmente (MAHB) en 22 registros, el rendimiento aumenta de alrededor de 87 % a 89 %. Estos resultados evidencian que el algoritmo es capaz de utilizar adecuadamente la asistencia provista por un experto para incrementar el rendimiento. Finalmente, para el modo completamente asisitido el algoritmo necesita de 9 MAHB por registro para obtener un rendimiento comparable al obtenido en [5]. Sin embargo en este trabajo el esfuerzo requerido fue de 500 MAHB, lo que significa una reducción del esfuerzo de 55 veces. Además, con 12 MAHB, este algoritmo es capaz de superar el rendimiento de [5], pero con 42 veces menos esfuerzo. Sin embargo, estos resultados deberían corroborarse en otras bases de datos para evaluar la capacidad de generalización de este algoritmo, como ya se hizo para el LDC en [2].

Estos resultados representan una mejora en el campo de la clasificación automática y semiautomática de latidos en ECG respecto a [2, 5], concluyendo que el rendimiento de un clasificador automático, como el LDC, puede ser mejorado mediante el uso adecuado de la asistencia provista por un experto.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por los proyectos TEC2010-21703-C03-02 de CICYT y GTC T-30 de la DGA. El CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina es una iniciativa de ISCIII.

Referencias

[1] de Chazal P, O'Dwyer M, Reilly RB. Automatic classification of heartbeats using ecg morphology and heartbeat interval features. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2004;51:1196–1206.

[2] Llamedo M, Martínez J. Heartbeat classification using feature selection driven by database generalization criteria. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2011;58:616–625.

[3] Park K, Cho B, Lee D, Song S, Lee J. Hierarchical support vector machine. In Computers in Cardiology 2008, volume 35. IEEE Computer Society Press, 2008; 229–232.

[4] Testing and reporting performance results of cardiac rhythm and st-segment measurement algorithms. American National Standard, ANSI/AAMI/ISO EC57, 1998–(R)2008.

[5] de Chazal P, Reilly RB. A patient-adapting heartbeat classifier using ecg morphology and heartbeat interval features. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2006;53:2535–2543.

[6] Hu YH, Palreddy S, Tompkins W. A patient-adaptable ecg beat classifier using mixture of experts approach. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 1997;44:891–899.

[7] Mark R, Moody G. Mit-bih arrhythmia database. http://ecg.mit.edu/dbinfo.html, 1997.

[8] van der Heijden F, Duin R, de Ridder D, Tax D. Classification, Parameter Estimation and State Estimation. John Wiley & Sons, 2005.

[9] Duin R, Juszczak P, Paclik P, Pekalska E, deRidder D, Tax D, Verzakov S. Pr-tools, a matlab toolbox for pattern recognition, 2008. URL `http://www.prtools.org`.

[10] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha A, Laguna P. A wavelet-based ecg delineator: Evaluation on standard databases. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2004;51:570–581.

Mapa de relación causal: una nueva metodología para la identificación de patrones fibrilatorios jerárquicos

M. Rodrigo Bort, A. Liberos Mascarell, M.S. Guillem, J. Millet, A.M. Climent

BioITACA, Universitat Politecnica de Valencia, Valencia, España, mirodbor@doctor.upv.es

Resumen

La fibrilación cardiaca es una arritmia compleja cuyos mecanismos de inicio, mantenimiento e interrupción no se conocen completamente. Por lo general, los procesos fibrilatorios han sido considerados como fenómenos aleatorios sin ningún patrón coordinado aparente. Sin embargo, estudios desarrollados recientemente tanto en animales como sobre humanos han demostrado que en algunos casos puede existir un patrón jerárquico que define el proceso fibrilatorio. Por tanto el aislamiento eléctrico de la zona dominante puede terminar con la arritmia. En este estudio, se presenta una nueva metodología que permite la identificación de patrones de activación jerárquicos. En concreto, se utilizan las relaciones causales entre nodos vecinos para identificar las direcciones de propagación dominantes. La metodología presentada puede ser de utilidad para identificar las regiones del miocardio que son causa de un proceso fibrilatorio y por lo tanto son objetivo para la interrupción de la arritmia.

1. Introducción

La fibrilación es una arritmia compleja auto-mantenida que convierte el miocardio en totalmente ineficaz en su función mecánica. Esta ineficacia puede provocar serios problemas en caso de llevarse a cabo en las aurículas, y en el caso de la fibrilación ventricular, la arritmia puede provocar rápidamente la muerte de no detenerse a tiempo.

La hipótesis de onda múltiple sugiere que la fibrilación es el resultado de la propagación aleatoria de múltiples frentes de onda a través de las aurículas [1]. Sin embargo, recientes estudios clínicos han confirmado la existencia de una organización jerárquica en la tasa de activación de las diferentes regiones de la aurícula [2]. La identificación de este patrón jerárquico puede permitir identificar las áreas del tejido causantes del inicio y/o mantenimiento de la arritmia. El conocimiento de estos patrones puede ser útil en las terapias de interrupción, tales como la ablación por radiofrecuencia. Además, el análisis de los cambios inducidos por fármacos u operaciones que alteran las propiedades electrofisiológicas del miocardio es de suma importancia para el desarrollo de mejores terapias.

En el presente estudio se ha desarrollado una nueva metodología que permite identificar la existencia de patrones jerárquicos y la zona miocárdica causante de la arritmia. En concreto, se ha utilizado el concepto de relación de causalidad. Una posible definición de la causalidad se debe a C live Granger, Premio Nobel de Economía: "Si una señal x(t) es útil para predecir valores futuros de y(t), entonces x(t) es causa de y(t)". La aplicación del concepto de causalidad a las señales obtenidas del miocardio durante una fibrilación permite establecer la relación jerárquica entre las áreas de donde la señal proviene, y así obtener el patrón jerárquico global.

2. Base de datos

La base de datos utilizada está compuesta por electrogramas calculados a partir de la simulación mediante modelos matemáticos de diversos patrones de propagación. Además, se han utilizado registros reales obtenidos mediante la técnica conocida como Mapeo Óptico en corazones aislados durante fibrilación.

2.1. Modelos matemáticos

El tejido miocárdico fue simulado mediante la utilización de un modelo 2-D de aurícula humana [3] (250x250 células separadas 0.1mm). El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias se resolvió mediante integración de Euler, con un i ntervalo temporal de 0.005ms. Se simularon 4 patrones de propagación diferentes: 1) patrón focal; 2) patrón rotacional; 3) patrón rotacional en tejido no uniforme simulando aurícula derecha e izquierda; 4) y patrón focal aleatorio. En cada simulación se calculó una malla de 11x11 pseudo-electrogramas unipolares, suponiendo un medio homogéneo, sin bordes y quasi-estático, mediante la utilización de la siguiente expresión:

$$Electrograma_unipolar = \sum_{\vec{r}} \left(\frac{\vec{r}}{r^3} \right) \cdot \vec{\nabla} V_m \qquad (1)$$

donde $\vec{r}$ es el vector distancia entre el punto de medida (2.5 µm) y un punto del dominio del tejido (r es el módulo de dicho vector), y $\vec{\nabla}$ denota el operador gradiente. Los electrogramas se calcularon con una frecuencia de almacenamiento de 1kHz.

Finalmente, para validar la metodología propuesta en ausencia completa de relaciones causales, se calculó una batería de electrogramas completamente aleatorios (i.e. ruido blanco).

2.2. Registros de Mapeo Óptico

Los datos de Mapeo Óptico fueron obtenidos sobre un corazón aislado perfundido en un s istema Langerdoff. Una cámara de 14 bits CCD fue dirigida hacia un área de 2x2 cm del ventrículo iluminada por 2 fibras ópticas conectadas con un láser de 532 nm. Se registraron 15 videos de 5-10 segundos, con una resolución de 80x80 píxeles. A estas grabaciones se les aplicó una sustracción

de la luz de fondo, así como un filtro espacio-temporal de promedio con ventanas espaciales y temporales de 3 ms y 5 pixeles respectivamente. Se registraron 3 grabaciones durante estimulación ventricular, 4 grabaciones durante fibrilación, y las 8 últimas grabaciones fueron recogidas después de una inyección de potasio (4-10 mM), que puede incrementar la duración del potencial de acción y en consecuencia aumentar la organización del proceso fibrilatorio [4].

3. Métodos

Las relaciones causales se buscaron entre nodos vecinos situados en una malla ortogonal. Las señales de cada nodo se dividieron en segmentos solapados de una longitud igual a la inversa de la frecuencia dominante. Para evaluar las relaciones causales entre secciones de señales de nodos vecinos se usó el modelo autorregresivo (ARM) y el test de señales sintéticas. Los resultados se resumieron en un mapa de relaciones causales (CRM) y en un índice de organización (OI).

3.1. Modelo Autorregresivo

Cada pareja de señales simultaneas $x_i(t)$ y $x_j(t)$ obtenidas de nodos vecinos se representan mediante un modelo:

$$x_i(t) = \sum_{\tau=t_{\min}}^{t_{\max}} a_\tau \cdot x_j(t-\tau) + \varepsilon_{ij}(t) \qquad (2)$$

donde los factores a_τ son los coeficientes del modelo ARM, y $\varepsilon_{ij}(t)$ es el error en la predicción de x_i a partir de x_j mediante la utilización del modelo, el cual se puede considerar como un proceso de ruido blanco caracterizado por una varianza $\sigma^2_{\varepsilon_{ij}}$. El orden del modelo ARM viene dado por t_{max}-t_{min}, donde $t_{\min} = d / v_{\max}$, $t_{\max} = d / v_{\min}$, d es la distancia entre nodos, y v_{max} y v_{min} son el valor máximo y mínimo de velocidad de conducción respectivamente. Estos valores se definieron a partir de los valores fisiológicos que se pueden obtener en tejidos reales. Los coeficientes del modelo ARM se obtuvieron usando el método de mínimos cuadrados.

3.2. Test de señales sintéticas

La varianza de ruido σ^2_ε obtenida de la aplicación del modelo ARM se usó para establecer el grado de causalidad existente entre la señal origen y la señal destino. Para poder comparar en igualdad de condiciones el grado de causalidad entre las diferentes señales se usó un método estadístico basado en un test con señales sintéticas [5].

El método de señales sintéticas se basa en el cálculo del índice de interés σ^2_ε tanto en la señal original $x_{fuente}(t)$ como en una serie de señales sintéticas $y_s(t)$; $s = 1, \ldots, nS$ donde nS es el número de señales sintéticas creadas. Estas señales sintéticas son señales aleatorias que presentan la misma densidad espectral de potencia que x_{fuente} se obtienen mediante:

$$y_s = FT^{-1}\left(\left|FT\left(x_i\right)\right| e^{j\angle FT(\hat{x}_s)}\right) \qquad (3)$$

donde FT y FT^{-1} denotan el operador transformada de Fourier directa e inversa, $|\cdot|$ y $\angle$ representan los operadores módulo y fase, y $\hat{x}_s$ es una implementación de ruido blanco de la misma longitud que x_{fuente}.

Por lo tanto, definimos la *relación ruido a umbral estadístico* (NSTR), calculada para un par de señales (i,j) en un instante k, como el ratio entre las variancias del error de los modelos ARM ($\sigma^2_{\varepsilon_{ij}}$) y las señales sintéticas ($\sigma^2_{\varepsilon_{is}}$):

$$NSTR_{ij,k} = \frac{\sigma^2_{\varepsilon_{is}}}{\sigma^2_{\varepsilon_{ij}}} \qquad (4)$$

donde $\sigma^2_{\varepsilon_{is}}$ es el percentil p del conjunto de varianzas nS obtenidas al aplicar el modelo ARM para todas las señales sintéticas. El número de señales sintéticas fue elegido de $nS=100$, y el percentil p al 5%.

3.3. Mapa de relaciones causales (CRM) e Índice de organización (OI)

El resultado del método propuesto se puede resumir en un mapa de relaciones causales que define el patrón de propagación de la señal entre los diferentes nodos. El CRM está formado por un vector $\vec{v}_i$ por cada nodo, el cual refleja la dirección y la intensidad de la relación causal en ese nodo. Este vector se calcula como:

$$\vec{v}_i = \frac{1}{nK} \sum_{k=1}^{nK} \vec{s}_{i,k} \qquad (5)$$

$$\vec{s}_{i,k} = \sum_{j=1}^{nJ} NSTR_{ij,k} \cdot \hat{u}_{ij} \qquad (6)$$

donde nK es el número de secciones de tiempo evaluadas, nJ es el número de vecinos de un nodo i, $NSTR_{ij,k}$ se calcula aplicando la eq. 4, y $\hat{u}_{ij}$ es el vector unidad que conecta los nodos i y j.

El Índice de organización es un número entre 0 y 1 que evalúa la estabilidad del patrón de propagación detectado mediante el CRM en todo el periodo de observación. Para cada nodo, se mide la constancia del patrón:

$$OI_i = \left| \frac{1}{K_n} \sum_{k=1}^{nK} \frac{\vec{s}_{i,k}}{\left|\vec{s}_{i,k}\right|} \right| \qquad (7)$$

Con estas medidas locales, podemos construir un mapa de organización que refleja el grado de organización en cada nodo. El índice de organización global puede ser calculado como una media de los factores anteriores, como:

$$OI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} OI_i \qquad (8)$$

donde N es el número de nodos.

4. Resultados

4.1. Modelos matemáticos

La Figura 1 muestra los resultados de tres casos representativos de los modelos de propagación propuestos. En el primer caso, donde solo estaba presente un foco estable, el CRM fue capaz de identificar el proceso jerárquico. Nótese como los vectores del mapa presentan un patrón de propagación coordinado desde el centro hacia las demás partes del tejido. El mapa de organización muestra un nivel máximo en toda la superficie del tejido, excepto en el área del foco, donde no fue posible obtener la dirección de propagación.

En el segundo caso, se presentan dos tejidos diferentes simulando aurícula derecha e izquierda (AD y AI). La AI presenta un rotor estable, mientras que solo algunas de las activaciones de la izquierda son capaces de propagarse a la AD, debido al periodo refractario más largo de la AD (Fig. 2A). Se observa como el CRM es capaz de caracterizar el patrón jerárquico así como de identificar el origen de la arritmia (Fig. 2B). El mapa de organización muestra valores altos en todo el tejido excepto en el foco y en la transición entre AI y AD.

El tercer caso muestra un patrón de propagación focal aleatorio, donde cada frente de onda proviene de un punto diferente. En el CRM se puede apreciar un patrón aparentemente jerárquico proveniente de la región central de tejido hacia los bordes. Sin embargo, el mapa de organización presenta valores bajos (i.e <0.6). Hay que tener en cuenta que, aunque el patrón simulado es aleatorio, es lógico encontrar una organización superior en los bordes, ya que en estos puntos los frentes de onda provenían en su mayoría desde el interior del tejido.

Los índices de organización obtenidos de modelos matemáticos están resumidos en la Tabla 1. Además de las simulaciones iónicas, la tabla muestra los resultados obtenidos al aplicar el método propuesto a un conjunto de señales aleatorias (ruido blanco) con un patrón de distribución de nodos y de velocidades igual que en el ejemplo del foco. Se puede observar como el valor del OI es mayor para aquellos patrones que conllevan más organización (i.e foco, rotor) respecto a los ejemplos más desorganizados (i.e. ruido blanco, focos aleatorios).

Patrón de propagación	IO
Focal	0.99±0.09
Rotacional	0.98±0.05
Rotacional en tejido no uniforme	0.87±0.17
Focal aleatorio	0.45±0.16
Ruido blanco	0.11±0.04

Tabla 1. *Duración de la señal e IO para los modelos matemáticos*

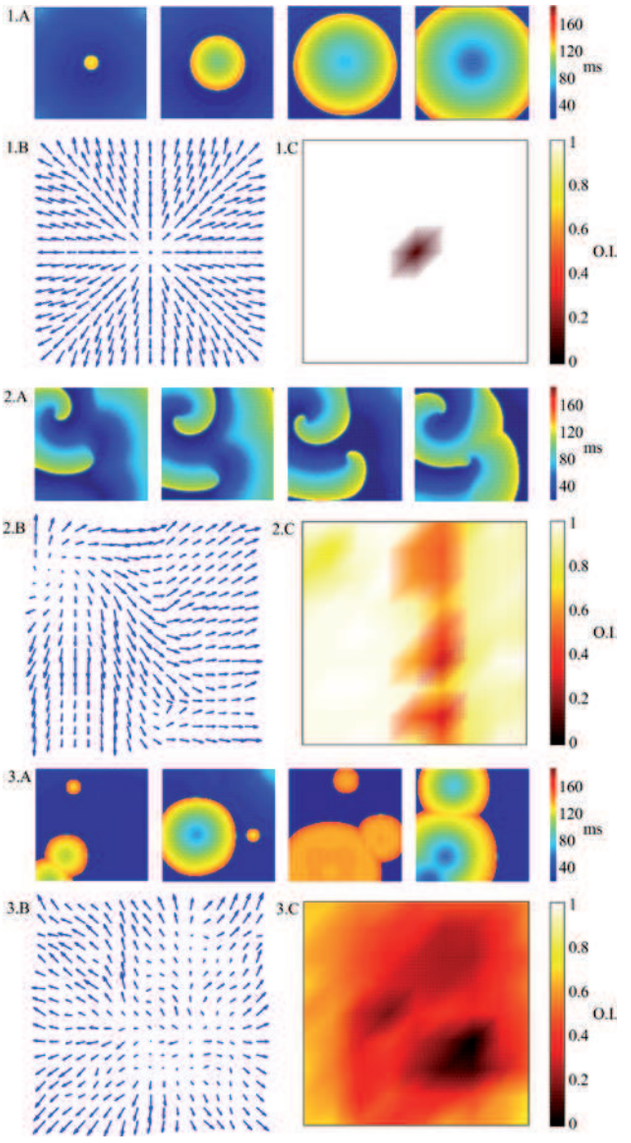


Figura 1. *Imágenes consecutivas del frente de activación (A), CRM (B) y mapa de OI (C) en modelos matemáticos: (1) propagación focal; (2) propagación rotacional en tejido no uniforme; (3) propagación focal aleatoria.*

4.2. Mapeo óptico

Los resultados del análisis de los registros de Mapeo Óptico se muestran en la Figura 2. El primer caso corresponde con un patrón de estimulación desde la parte lateral inferior izquierda. El patrón estimado por el CRM resume este proceso organizado. El valor del OI fue de 0.7±0.05. El segundo caso fue obtenido durante fibrilación ventricular desorganizada. En este caso se obtuvo un patrón caótico, con un O I de 0.27±0.03. El tercer caso ilustrado corresponde con una inyección de potasio, y el OI obtenido fue de 0.44±0.04. En este caso, el CRM mostró un patrón más organizado que en el segundo caso, lo cual es corroborado con un OI mayor (i.e. 0.44±0.04 vs. 0.27±0.03). Además el mapa CRM muestra un patrón de propagación con un mayor grado de uniformidad (Fig. 2. Panel 3.B)

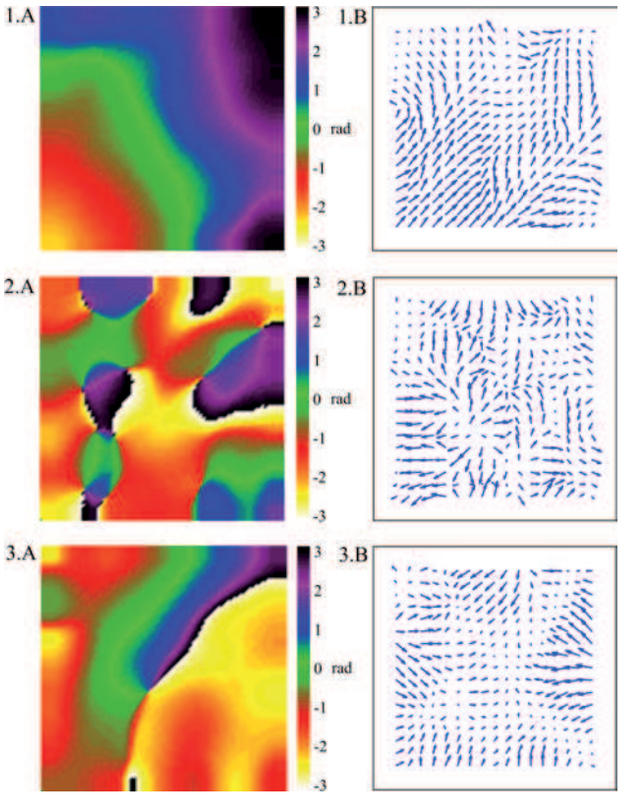


Figura 2.*Mapa de fase (A) y CRM (B) de las señales de Mapeo Óptico: (1) durante estimulación; (2) durante fibrilación; (3) durante inyección de potasio.*

5. Discusión

Este trabajo presenta una nueva metodología para identificar un posible patrón jerárquico que defina la actividad eléctrica del miocardio durante procesos fibrilatorios. El Mapa de Relaciones Causales resume la actividad eléctrica de un tejido durante un periodo de tiempo, y puede resultar útil para localizar áreas del miocardio responsables del inicio o mantenimiento de la arritmia. Además, la metodología presentada permite la evaluación de la complejidad del patrón obtenido mediante la evaluación del grado de organización de una secuencia de señales.

En este trabajo se han usado simulaciones matemáticas con el fin de validar la capacidad del CRM para identificar procesos jerárquicos, así como registros de Mapeo Óptico que se usaron para ilustrar la capacidad de la metodología para estimar el grado de organización de un proceso fibrilatorio real.

Los mecanismos de fibrilación han sido explicados mediante diferentes teorías sobre el estudio de la enfermedad: propagación de diferentes frentes de onda, circuitos de reentrada o patrones de propagación focales o rotacionales [1]. Sin embargo, solo recientemente, los estudios clínicos han demostrado la capacidad de la técnica de ablación para la terminación de la fibrilación en los casos en los que el paciente presenta un gradiente en la frecuencia de activación [1-3]. En estos pacientes, una pequeña región de las aurículas provoca la conducción fibrilatoria hacia el resto de las aurículas. Por lo tanto, tener un proceso para identificar el patrón de propagación jerárquico del miocardio puede ser útil para mejorar la eficacia de los tratamientos de ablación. Nuestros resultados demuestran que la secuencia de activación de un tejido durante varios segundos se puede resumir en un mapa de causalidad individual. Mediante el uso de esta técnica los investigadores y médicos podrían identificar la existencia de patrones jerárquicos y activaciones organizadas de manera rápida.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia con el proyecto TEC2009-13939 y por la Universidad Politécnica de Valencia mediante su programa de iniciación a la investigación.

Referencias

[1] Jalife J. Déjà vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. Cardiovasc Res. 2011 Mar 1;89(4):766-75

[2] Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu LF, Garrigue S, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Scavée C, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Haïssaguerre M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. Circulation. 2005 Aug 9;112(6):789-97

[3] Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernández-Avilés F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. HeartRhythm. 2009 Jan;6(1):33-40

[4] Pandit SV, Warren M, Mironov S, Tolkacheva EG, Kalifa J, Berenfeld O, Jalife J.Mechanisms underlying the antifibrillatory action of hyperkalemia in Guinea pig hearts. Biophys J. 2010 May 19;98(10):2091-101Asdas

[5] Richter U, Faes L, Cristoforetti A, Masè M, Ravelli F, Stridh M, Sörnmo L. A novel approach to propagation pattern analysis in intracardiac atrial fibrillation signals. Ann BiomedEng. 2011 Jan;39(1):310-23

Análisis de la despolarización en isquemia de miocardio mediante la evaluación de las pendientes del QRS

D. Romero[1, 2], M. Ringborn[3], E. Pueyo[1, 2], O. Palhm[3], G.S. Wagner[4], P. Laguna[1,2], P. Platonov[3]

[1] GTC, I3A, Universidad de Zaragoza, España, {daromero,epueyo,laguna}@unizar.es

[2] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Zaragoza, España

[3] Dpto. de Cardiología, Universidad de Lund, Suecia, {pyotr.platonov, olle.pahlm, michael.ringborn}@med.lu.se

[4] Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, galen.wagner@duke.edu

Resumen

En 38 pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) se analizaron los cambios en la pendiente de subida (US) y de bajada (DS) de la onda R en las 12 derivaciones estándares, así como la pendiente de subida de la onda S, TS, en las derivaciones V1-V3. Otros índices convencionales asociados al QRS y al segmento ST fueron también determinados. La isquemia inducida fue cuantificada mediante el análisis de imágenes escintigráficas. Los cambios observados en las pendientes del QRS presentaron una correlación (r) significativa con la isquemia desarrollada (r_E=0.71, p<0.0001 y r_S=0.73, p<0.0001 para la extensión y severidad, respectivamente, ambas vs DS). Los parámetros convencionales que mejor correlacionaron fueron la suma de los cambios en la amplitud de la onda R (r_E=0.63, p<0.0001; r_S=0.60, p<0.0001) y la suma de la elevación del ST (r_E=0.67, p<0.0001; r_S=0.73, p<0.0001). La predicción de la extensión y la severidad de la isquemia se incrementó un 12.2% y un 7.1% cuando se analizaron conjuntamente los cambios en DS y ST. Concluimos que, el índice DS analizado en este estudio presenta una estrecha relación con la isquemia, lo cual podría tener un valor añadido en la estratificación de riesgo si éste se utiliza conjuntamente con el análisis del intervalo ST-T.

1. Introducción

Las pautas para la presentación VD La evaluación clínica del infarto agudo de miocardio (IAM) se realiza hoy en día por medio del análisis del electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones tanto en situaciones pre-hospitalarias como hospitalarias. Además de para la detección de isquemia, el ECG registrado en la fase aguda del infarto de miocardio puede añadir información adicional relacionada con el pronóstico y la estratificación de riesgo del paciente, es decir, nos brinda la posibilidad de mejorar y optimizar el tratamiento con vistas a obtener un mejor resultado. Para alcanzar este objetivo, se necesita evaluar información adicional dentro de la señal ECG además de la que se obtiene a partir del análisis del intervalo ST-T. La isquemia de miocardio también afecta a la fase de la despolarización cuando alcanza estados más severos. Algunos de estos cambios que aparecen en el complejo QRS son potencialmente reversibles, aunque generalmente no están del todo explicados y no s on considerados habitualmente en las decisiones clínicas. Algunos estudios realizados sobre los cambios que se producen en la despolarización durante isquemia inducida por una oclusión coronaria han considerado la prolongación del QRS [1], cambios en la amplitud de las ondas R y S [2], distorsión en la parte final del complejo QRS [3] y cambios en las componentes de alta frecuencia (150-250 Hz) de dicho complejo [4]. Para facilitar la implementación clínica se necesita un método robusto de análisis del complejo QRS que pueda aplicarse en la práctica clínica.

Pueyo *et al.* propusieron en [5] un método para la evaluación de cambios en la despolarización mediante el análisis de las pendientes del complejo QRS: pendiente de subida entre las ondas Q y R (US) y pendiente de bajada entre las ondas R y S (DS). Pueyo *et al.* demostraron que durante oclusión coronaria mediante ICP las pendientes del QRS se volvían menos pronunciadas con respecto al control, en particular DS, como resultado de una combinación de los cambios ocurridos en la amplitud y en la duración del QRS. Este método fue posteriormente mejorado por Romero *et al.*, mostrando una variación intraindividual muy baja en una situación de control aumentando así su sensibilidad a la hora de cuantificar los cambios dinámicos relativos durante la ICP [6]. Además, se introdujo el cálculo de una tercera pendiente (TS) en aquellas derivaciones con presencia de onda S. Sin embargo, en los estudios anteriormente mencionados, los cambios de las pendientes del QRS no fueron correlacionados con el nivel real de la isquemia o comparados con otros índices convencionales de isquemia derivados del ECG.

Los objetivos del presente estudio fueron: a) evaluar los cambios en las pendientes del QRS durante la isquemia inducida por medio de una ICP cuantificada por imágenes de escintigrafía de perfusión miocárdica (EPM); b) investigar si los cambios de las pendientes se correlacionan con la extensión y la severidad de la isquemia, y comparar dicha correlación con la de parámetros convencionales del QRS); c) comprobar si los cambios en las pendientes del QRS añaden información

relevante al análisis convencional del segmento ST en el análisis de correlación con las medidas de extensión y severidad de la isquemia.

2. Materiales y métodos

2.1. Población de estudio

La población del estudio del presente trabajo consta de 38 pacientes admitidos en el Charleston Area Medical Center en West Virginia, EE.UU., para someterse a una ICP (tiempo de oclusión 4.9 ± 0.9 [2.4-7.3] min). El número de pacientes por subgrupo de acuerdo al lugar de oclusión fue: LAD, 8; LCX, 9 y RCA, 21. El inflado del balón se mantuvo durante más de 5 minutos siempre y cuando fuera clínicamente factible. A todos los pacientes se les tomaron además imágenes EPM durante la ICP y también al día siguiente para obtener así una referencia para la cuantificación de la isquemia (control).

Señales ECG: A cada paciente se le registró de forma continua un ECG estándar de 12 derivaciones en posición supina, comenzando antes del inicio de la ICP y hasta aproximadamente 4 minutos después del desinflado total del balón. La porción del registro asociada al período de oclusión fue extraída para su posterior análisis. Todas las señales ECGs fueron registradas mediante un equipo de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia). Se registraron y digitalizaron nueve derivaciones estándares (V1-V6, I, II y III) con una frecuencia de muestreo de 1 kHz y una resolución de 0.6 μV de amplitud. Las derivaciones aumentadas -aVR, aVL y aVF se calcularon a partir de las anteriores para disponer de las 12 derivaciones estándares.

Imágenes EPM: Las imágenes EPMs se tomaron con una cámara gamma giratoria de un solo cabezal (Elscint, Haifa, Israel). Los detalles técnicos de la adquisición se describen en [7]. Para el estudio de la oclusión las imágenes se obtuvieron en las 3 horas posteriores a la finalización de la ICP, habiéndose aplicado una inyección intravenosa (sestamibi) después de alcanzarse la oclusión total de la arteria. Para el estudio de control, se administró una segunda inyección y las imágenes se tomaron 2-3 horas después con la misma cámara gamma y protocolo de adquisición empleado para el estudio de la ICP.

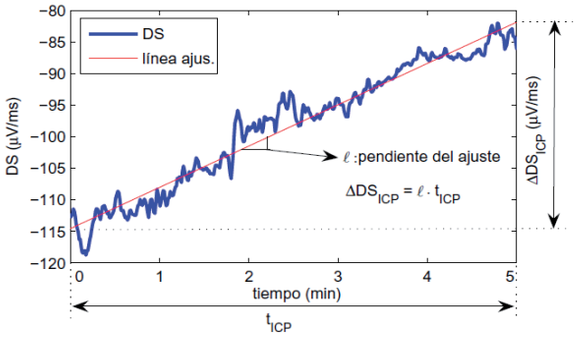


Figura 1. *Cálculo de la ΔDS al final de la ICP.*

Análisis de las imágenes EPM: Para indicar una presencia significativa de hipoperfusión del miocardio se empleó como umbral una reducción en la perfusión ≥ 25%. Esta área fue delineada sobre gráficos del tipo *bull´s eye* como un "mapa de extensión" que recoge todos los segmentos añadidos (o volumen) del miocardio ventricular izquierdo expresado como un porcentaje del ventrículo izquierdo (VI), definiendo así la extensión (*E*) de la isquemia. La diferencia total de píxeles (o pérdidas de perfusión local) entre el estudio de control y de la oclusión en esta área de hipoperfusión, delimitada por el "mapa de extensión", representa la severidad de la isquemia (*S*) y se expresa como un porcentaje del total de píxeles contados en la situación de control dentro de la misma área [7].

2.2. Preprocesado

Todas las señales ECGs involucradas en el estudio fueron previamente preprocesadas: detección de complejos QRS, selección de latidos normales, atenuación de las variaciones en la línea de base mediante interpolación por splines cúbicas, delineación de ondas empleando una técnica basada en la transformada wavelet y normalización dinámica del ECG [5, 6].

2.3. Análisis de la despolarización

Para cuantificar los cambios isquémicos en el QRS se calcularon en primer lugar, para cada latido y cada derivación, los siguientes índices:

- US, DS: pendiente de subida y de bajada de la onda R, respectivamente
- TS: pendiente terminal de la onda S (V1-V3)
- Ra: amplitud de la onda R
- QRSd: duración del QRS (medida global)

Los detalles de la metodología empleada en el cálculo de los tres primeros índices se describen en [6]. El cálculo de Ra se definió como la diferencia entre la amplitud real de la onda R y el segmento isoeléctrico medido en el propio latido durante el segmento P-R. QRSd fue definida como una medida global de las 12 derivaciones estándares de la duración total asociada al proceso de despolarización, aplicándose un método de reglas de detección multiderivacional detallado en [8].

Para cuantificar los cambios totales ocurridos al final del proceso ICP debido a la isquemia inducida en cada uno de los índices anteriores, se calcularon los valores ΔUS, ΔDS, ΔTS, ΔRa en las 12 derivaciones estándares, mientras que el valor de ΔQRSd solo fue calculado para la medida global. En la Figura 1 se muestra una representación gráfica del cálculo de estos parámetros. En resumen, el cambio total al final de la ICP ($\Delta\delta$) se define como el producto entre la pendiente ℓ de la recta ajustada (línea roja) sobre todos los valores del índice δ ($\delta \in$ {US, DS, TS, Ra y QRSd}) y la duración de la oclusión coronaria t_{ICP}, $\Delta\delta = \ell \cdot t_{ICP}$.

2.4. Análisis de la repolarización

Además de las pendientes del QRS y los índices convencionales descritos en 2.3, se calculó el nivel del segmento ST medido en el punto J (ST), tomando como referencia el nivel isoeléctrico medido en cada latido

durante el segmento P-R. Seguidamente se cuantificaron los cambios en ICP (ΔST) de forma idéntica a como se ha descrito en el apartado anterior.

2.5. Análisis estadístico

Debido al reducido número de pacientes en el estudio, se realizaron test estadísticos no paramétricos. Para el análisis de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (r). Para evaluar el valor añadido de los cambios del QRS como complemento a los cambios del ST en la preedición de la isquemia se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple.

3. Resultados

3.1. Cuantificación de la isquemia

La extensión E y severidad S de la isquemia generada por la oclusión coronaria, estimadas a partir de las imágenes de EPM, se presentan en la Tabla 1 pa ra todos los pacientes y subgrupos de acuerdo a l a arteria ocluida. Entre pacientes, la extensión varió entre 0 y 65% del ventrículo izquierdo (media, 20% ± 17%) y la severidad entre 26 y 63% (media, 38% ± 8%).

Arteria ocluida	*E* (% del VI) media ± DS	*S* (% del VI) media ± DS
Total (n=38)	20 ± 17 (0-65)	38 ± 8 (26-63)
LAD (n=8)	43 ± 15 (15-65)	47 ± 9 (33-63)
LCX (n=9)	19 ± 14 (4-45)	35 ±5 (29-43)
RCA (n=21)	12 ± 10 (0.1-32)	35 ± 7 (26-51)

Tabla 1. *Isquemia de miocardio expresada en términos de extensión (E) y severidad (S) en toda la población y en los diferentes subgrupos de acuerdo al lugar de oclusión.*

3.2. Correlación entre la isquemia y los cambios en la despolarización y repolarización

1- Pendientes de la onda R (US y DS): Los cambios en DS al final de la ICP resultaron ser positivos en 299 (66 %) del total de las derivaciones analizadas siendo el valor medio de cambio de 14.8 ± 18.2 (0.1 a 124.9) μV/ms, y negativos en 157 (34 %) derivaciones con un cambio de 8.6 ± 11.2 (0-58.8) μV/ms. En la Tabla 2-A se resumen la distribución cuantitativa del cambio máximo positivo en DS (independientemente de la derivación), de la suma de los cambios positivos en DS, y de la suma total de los cambios independientemente de su signo, respectivamente. En la misma tabla se presentan además las correlaciones entre las diferentes combinaciones de cambios en DS y las características E y S de la isquemia.

Para el caso del índice US, se observó un cambio promedio negativo de 7.6 ± 10.2 (0-94,2) μV/ms en 301 (66%) derivaciones, mientras que en 155 (34%) derivaciones se observó un cambio positivo de 7.8 ± 13.1 (0-94) μV/ms. En la Tabla 2-B se presentan las correlaciones entre las diferentes combinaciones de cambios empleadas para US y los valores de isquemia, así como su distribución cuantitativa. Los resultados obtenidos con TS fueron muy similares a los de DS, tal y como se demostró en [6] con una población más numerosa incluyendo pacientes sin EPM por lo que no lo tendremos en cuenta para el análisis de correlación.

Parámetros del QRS	Media ± DS	*E* (% del VI) *r*	*p*	*S* (% del VI) *r*	*p*
A) ΔDS (uV/ms)					
Camb max pos	35 ± 28	0.60;	<0.0001	0.58;	<0.0001
Sum camb pos	116 ± 97	0.71;	<0.0001	0.73;	<0.0001
Sum tot abs	154 ± 114	0.62;	<0.0001	0.62;	<0.0001
B) ΔUS (uV/ms)					
Camb max neg	15 ± 13	0.50;	<0.0015	0.47;	<0.0032
Sum camb neg	60 ± 60	0.62;	<0.0001	0.55;	<0.0004
Sum tot abs	92 ± 74	0.39;	<0.0155	0.33;	<0.0390
C) ΔRa (uV)					
Camb max neg	701 ± 862	0.41;	<0.0110	0.46;	<0.0040
Sum camb neg	871 ± 811	0.52;	<0.0010	0.45;	<0.0040
Sum tot abs	1574 ± 1377	0.63;	<0.0001	0.60;	<0.0001
A) ΔQRSd (ms)					
Prol QRS (n=24)	8.4 ± 6.6	0.17;	NS	0.30;	NS
Red QRS (n=14)	4.0 ± 5.0	0.39;	NS	0.28;	NS

Tabla 2. *Distribución cuantitativa de los cambios en la despolarización y correlación con la isquemia.. A) cambios en DS, B) cambios en US, C) cambios en Ra, D) cambios en la duración del QRS.*

2- Amplitud de la onda R: La amplitud de la onda R (Ra) medida al final de la ICP disminuyó en 284 (62%) derivaciones en 115.3 ± 128.7 (0.7 a 851.9) μV y aumentó en 120.5 ± 158.8 (0.2 a 866.3) μV en 172 (38%) derivaciones del total analizado. En la Tabla 2-C se presentan los coeficientes de correlación de Spearman obtenidos entre los valores de E y S de la isquemia y los cambios de amplitud de la onda R (suma de los cambios positivos en la onda R, suma de los cambios negativos y la suma total de los cambios en la onda R, respectivamente). Todas las correlaciones fueron significativas, siendo la suma total de los cambios en todas las derivaciones la que mostró el más alto coeficiente de correlación (r = 0.63, p < .0001 y r = 0.60, p < .0001 para E y S, respectivamente).

3- Duración del QRS: La duración del QRS (QRSd) al final de la ICP mostró una prolongación de su valor en 24 pacientes (63%), mientras que 14 pacientes (37%) mostraron una disminución, tal y como se refleja en la Tabla 2-D. Para ambos casos, la correlación entre los cambios en la duración del QRS (ΔQRSd) y el nivel de isquemia no fue significativa.

4- Análisis del segmento ST: La correlación entre la máxima elevación del segmento ST y los valores de E y S de la isquemia fue de r = 0.73 (p < .0001) para ambas medidas, mientras que la correlaciones correspondientes a la suma total de las elevaciones en el ST fueron r= 0.67 (p < .0001) y r =0.73 (p<.0001) para E y S, respectivamente.

3.3. Análisis de regresión múltiple

Para evaluar si los cambios ocurridos en la despolarización proporcionan información adicional al análisis del segmento ST a la hora de predecir los valores de E y S de la isquemia, se llevó a ca bo un análisis de regresión lineal múltiple. Los resultados se resumen en la Tabla 4, donde US y DS mostraron un incremento de

hasta un 14.5% en la correlación por encima del obtenido utilizando solamente el segmento ST.

Variable predictoras	*E* (% del VI) r^2 *p* ↑	*S*(% del VI) r^2 *p* ↑
ST	0.593 (<.0001),	0.665 (<.0001)
ST, US	0.722 (<.0001), 12.9%	0.705 (<.0001), 4.0%
ST, DS	0.715 (<.0001), 12.2%	0.736 (<.0001), 7.1%
ST, US, DS	0.738 (<.0001), 14.5%	0.736 (<.0001), 7.1%
ST, Ra sum pos	0.688 (<.0001), 9.5%	0.693 (<.0001), 2.8%
ST, Ra sum neg	0.593 (<.0001), 0.0%	0.669 (<.0001), 0.4%
ST, Ra sum tot	0.644 (<.0001), 5.1%	0.673 (<.0001), 0.8%

Tabla 3. *Predicción de E y S de la isquemia empleando conjuntamente los cambios en US y/o DS o los cambios Ra, con la suma de las elevaciones del ST. Sum neg/pos/tot significa suma de los cambios negativos/positivos/totales entre derivaciones.*

4. Discusión

En este estudio se aplicó un método robusto para evaluar los cambios en las pendientes del complejo QRS en una situación de isquemia bien definida debido a la oclusión coronaria. En un estudio previo realizado sobre un mayor número de pacientes [6] y bajo el mismo modelo de isquemia demostramos que los cambios en la pendiente de bajada del QRS, DS, fueron más sensibles a la isquemia que los cambios en la pendiente de subida, US. Además, encontramos que la pendiente de subida de la onda S (TS) medida en las derivaciones V1-V3 mostró la misma información que DS. A pesar de que DS medida en diferentes derivaciones representa diferentes instantes durante la fase de despolarización, aquí mostramos su dinámica de cambio como una suma de todas las derivaciones para así poder evaluar su correlación con el nivel de isquemia alcanzado.

El principal hallazgo derivado de nuestro estudio ha sido encontrar que los cambios en DS se correlacionan significativamente tanto con la extensión como con la severidad de la isquemia. El coeficiente de correlación fue superior al obtenido para los parámetros convencionales del QRS y muy similar al de la elevación del segmento ST. La suma de los cambios positivos en DS entre todas las derivaciones mostraron mayor correlación que las otras combinaciones empleadas para las pendientes del QRS. Mediante el análisis de regresión múltiple, encontramos además que el cambio en DS aumentó la predicción de la extensión y severidad de la isquemia, cuantificados por EPM, en un 12% y un 7 %, respectivamente, aunque solamente se observó después de sólo 5 minutos de isquemia. Esto podría suponer que una isquemia de mayor duración podría generar cambios en la despolarización aún más pronunciados, además de los cambios en el ST.

El uso de toda información posible proveniente del ECG estándar de 12 derivaciones es esencial para la detección precoz de la isquemia, la estratificación de riesgo basada en la evaluación de la gravedad de la misma y en la predicción de los resultados. Además de los cambios en el ST-T provocados por la corriente de lesión, el aumento de la severidad de la isquemia afecta a los miocitos y al sistema de conducción, ralentizando la conducción y afectando a la fase de la despolarización en el ECG. Un retardo localizado de la conducción puede llevar a la pérdida de los efectos de cancelación de las fuerzas eléctricas contrarias, alterando las amplitudes de las ondas del QRS y aumentando ligeramente la duración de ´este. Generalmente, los cambios en la despolarización suelen ser más difíciles de medir y cuantificar que los del intervalo ST-T y de ahí la importancia de este estudio.

5. Conclusiones

El análisis de las pendientes del QRS nos permite cuantificar los cambios ocurridos en la despolarización durante la isquemia. La pendiente de bajada de la onda R (DS) mostró que los cambios dinámicos ocurridos durante la oclusión de las arterias coronarias se correlacionan con la extensión y severidad de la isquemia miocárdica, evaluada mediante imágenes EPM. Por otra parte, proporciona información adicional a la obtenida por el análisis convencional del segmento ST, lo que supone un valor potencial en la estratificación de riesgo de pacientes con síndrome coronario agudo.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado a través de los proyectos TEC2010-19410 y TEC2010-21703-C03-02 de MINCIN, España, del proyecto PI144/09 del Gobierno de Aragón, España; y el grupo consolidado GTC-T30 de la DGA.

Referencias

[1] Weston P, Johanson P, *et al*. The value of both ST-segment and QRS complex changes during acute coronary occlusion for prediction of reperfusion-induced myocardial salvage in a canine model. *J Electrocardiol* 2007; 40:18.

[2] Surawicz B. Reversible QRS changes during acute myocardial ischemia. *J Electrocardiol* 1998; 31:209.

[3] Barnhill JE, Tendera M, et al. Depolarization changes early in the course of myocardial infarction: significance of changes in the terminal portion of the QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:143.

[4] Pettersson J, Pahlm O, Carro E, et al. Changes in high-frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1827.

[5] Pueyo E, Sörnmo L, Laguna P. QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008;55(2 Pt 1):468.

[6] Romero D, Ringborn M, Laguna P, Pahlm O, Pueyo E. Depolarization changes during acute myocardial ischemia by evaluation of QRS slopes: standard lead and vectorial approach. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:110.

[7] Persson E, Palmer J, Pettersson J, et al. Quantification of myocardial hipoperfusion with 99mTc sestamibi in patients undergoing prolonged coronary artery balloon occlusion *Nucl Med Commun* 2002; 23: 219.

[8] Ringborn M, Romero D, Pueyo E, Pahlm O, Wagner GS, Laguna P and Platonov PG. Evaluation of depolarization changes during acute myocardial ischemia by analysis of QRS slopes. *J Electrocardiol*, 2011; 44: 41

Estudio Sobre la Evolución de la Organización en Episodios Consecutivos de Fibrilación Auricular Paroxística

R. Alcaraz Martínez[1], F. Hornero Sos[2], J. J. Rieta Ibáñez[3]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, raul.alcaraz@uclm.es
[2] Servicio de Cirugía Cardiaca, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España, hornero_fer@gva.es
[3] Biomedical Synergy, Dpto. Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuentemente encontrada en la práctica clínica diaria. Aunque los mecanismos que la desencadenan no son totalmente conocidos, el remodelado electrofisiológico que tiene lugar en las aurículas durante esta arritmia, juega un papel importante para la transición del estado paroxístico al persistente de FA. Sin embargo, la evolución del remodelado auricular a lo largo de episodios sucesivos de FA paroxística es un aspecto que todavía está sin evaluar hoy en día. En este trabajo, se emplea un método no invasivo, basado en un índice de regularidad no lineal, tal como la entropía muestral (SampEn), para el estudio de la evolución de la organización auricular a lo largo de episodios consecutivos de un paciente. La SampEn se puede considerar como un estimador indirecto del remodelado auricular, dado que la organización de la FA se ha asociado directamente con el número de reentradas que circulan simultáneamente por las aurículas. Los resultados obtenidos, en coherencia con observaciones previamente publicadas desde estudios invasivos, muestran un incremento de desorganización, episodio tras episodio, para el 63 % de los pacientes analizados y un grado de organización estable para el 37 % restante. Además, también se ha apreciado una correlación estadísticamente significativa entre la duración de los episodios y su grado de organización estimado mediante SampEn ($R = 0{,}541$, $p < 0{,}001$). Por tanto, se puede considerar que la evolución electrofisiología de las aurículas a lo largo de episodios sucesivos de FA paroxística se puede cuantificar cualitativamente desde el ECG de superficie mediante un análisis de la organización de la actividad eléctrica auricular.

1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca con mayor prevalencia en la práctica clínica diaria, afectando hasta el 1 % de la población global [1]. A pesar de que los mecanismos que provocan su comienzo, terminación espontánea y mantenimiento se han investigado en profundidad en los últimos años, todavía no son completamente comprendidos [1]. Así, se desconoce por qué la FA es paroxística, es decir, termina por sí misma, en algunos pacientes y en otros no, o por qué la duración de los episodios varía de un paciente a otro y de un episodio a otro [2]. No obstante, el remodelado electrofisiológico que se produce en las aurículas durante esta arritmia parece jugar un papel importante en la transición de su estado paroxístico a persistente [3]. A este respecto, a través de estudios invasivos en animales, se ha observado que el acortamiento del periodo refractario efectivo y la pérdida de su capacidad normal de adaptación a los cambios de frecuencia cardiaca están asociados a un incremento de la estabilidad de la FA, llevando así al concepto de que la "FA perpetúa FA", es decir, que los cambios electrofisiológicos que provoca en las aurículas facilitan su consolidación. En experimentos invasivos con seres humanos, estas observaciones se han replicado con FA inducida [4] y verificado con pacientes de FA crónica por comparación con sujetos sanos [5]. Sin embargo, todavía no se ha presentado ningún estudio en el que se evalúe la evolución del remodelado auricular a lo largo de episodios consecutivos de FA paroxística espontánea, es decir, no inducida. No obstante, la posibilidad de obtener información sobre la degeneración progresiva de la arritmia, así como de su ritmo de avance, sería clínicamente muy útil, ya que se podrían adaptar mejor los tratamientos a la medida de cada paciente, maximizando así las posibilidades de revertir exitosamente la fibrilación.

En el presente trabajo, la evolución de la organización de la FA, definida como la repetitividad de la señal de actividad auricular (AA) obtenida desde el ECG de superficie, a lo largo de episodios paroxísticos sucesivos se evalúa de forma no invasiva haciendo uso de un índice de regularidad no lineal, tal como la entropía muestral (SampEn) [6]. En múltiples trabajos previos, este índice ha mostrado ser un estimador robusto de la organización de la FA desde el ECG de superficie [7, 8]. Además, varios autores han sugerido que existe una fuerte correlación entre la organización de la FA y el número de reentradas simultáneas que circulan por el tejido auricular, tal que un mayor número de reentradas implica una arritmia más desorganizada [9, 10]. Así pues, puesto que el número de reentradas existentes en las aurículas depende de propiedades electrofisiológicas del tejido auricular, tal como el periodo refractario, su masa o su velocidad de conducción [1] y dado que la presencia de FA provoca profundos cambios en dichas propiedades [3–5], se propone la SampEn como un estimador indirecto y no invasivo del remodelado auricular.

2. Métodos

2.1. Base de datos

Para desarrollar este estudio se seleccionaron 19 pacientes con FA paroxística detectada por primera vez, es decir,

sin historia arrítmica previamente conocida, sin tratamiento antiarrítmico asociado y con al menos 5 episodios completos durante el tiempo de registro con una duración superior a 10 segundos. Este número mínimo de episodios fue necesario para apreciar tendencias claras y estables de la evolución de la organización auricular. Cabe destacar que, finalmente, se analizaron 243 episodios con una duración entre 10,74 segundos y 6,17 horas (mediana de 5,72 minutos y media y desviación estándar de 20,63 y 33,22 minutos, respectivamente).

2.2. Preprocesado de los registros

De cada paciente, se dispuso de un registro Holter de 24 horas, el cual se adquirió con una frecuencia de muestreo de 125 Hz y 12-bit de resolución en amplitud. Aunque contenía tres derivaciones (V_{II}, aV_F y V_1), solo se empleó V_1 para el estudio, ya que en ésta se registran las ondas fibrilatorias (f) con mayor amplitud [11]. Esta derivación se filtró para eliminar la deriva de la línea base, el ruido de alta frecuencia y la interferencia de la red eléctrica. Además, se remuestreó a un 1 kHz para facilitar el alineado de complejos QRST en la extracción de la AA [12].

2.3. Estimación de la organización de la FA

La aplicación de la SampEn al ECG de superficie para estimar adecuadamente la organización de la FA requiere del seguimiento de varios pasos. Así, en primer lugar, es necesario cancelar la actividad ventricular, ya que su amplitud es mucho mayor que la AA, mediante el empleo de una técnica basada en la cancelación del complejo promedio [13]. Posteriormente, es necesario extraer la onda auricular principal (AOP) de la AA aplicándole un filtrado selectivo centrado sobre la frecuencia auricular dominante (FAD), es decir, la frecuencia de máxima amplitud dentro del rango 3-9 Hz. Finalmente, la SampEn se debe calcular sobre esta onda para predecir sus fluctuaciones, asignándole un número positivo con un valor más alto cuanto mayor es la irregularidad de los datos. Este procedimiento se ha descrito con más detalle en trabajos previos [8].

2.4. Análisis realizados

En trabajos previos se ha mostrado que la desorganización de la FA paroxística incrementa gradualmente durante los tres primeros minutos del episodio hasta alcanzar un nivel aproximadamente estable y que desciende notablemente durante el último minuto anterior a su terminación [7, 14]. Así pues, con el objetivo de realizar un análisis fiable de la evolución de la organización de la FA en episodios sucesivos de un mismo paciente, la SampEn se calculó para los 10 segundos centrales de cada episodio, ya que su máximo nivel de desorganización se encuentra en esta zona. Por otro lado, Bollmann et al [15] han demostrado que la duración de un episodio de FA está directamente asociada con la magnitud de su FAD. Así, dado que esta frecuencia se considera un indicador indirecto de la refractariedad auricular [16], en el presente trabajo también se analizó la relación entre la duración de los episodios y sus valores de SampEn.

3. Resultados

3.1. Evolución de la organización de la FA

En 12 pacientes se observó una tendencia de la SampEn claramente creciente a lo largo de los sucesivos episodios analizados, tal como se puede ver en la Fig. 1(a), variando la tasa relativa de incremento entre el 1,74 y el 7,28 %. Por contra, en los 7 sujetos restantes la SampEn se mantuvo estable o decreció ligeramente, tal como muestra la Fig 1(b). Además, mientras que en los pacientes con menos de 10 episodios se observó una tendencia estrictamente creciente, decreciente o estable, los sujetos con mayor número de episodios mostraron mayor variabilidad, aunque la tendencia seguida en todos los casos se identificó claramente.

Desde la Fig. 1 también se puede observar que los pacientes que mostraron una desorganización auricular creciente presentaron valores de SampEn mayores que aquellos en los que la evolución de la organización se mantuvo aproximadamente constante. Así, como promedio de todos los episodios, la SampEn fue $0{,}0657 \pm 0{,}0116$, para los pacientes con desorganización creciente y $0{,}0519 \pm 0{,}0044$ ($p < 0{,}0001$) para el resto.

3.2. Organización de la FA y duración de los episodios

Tal como muestra la Fig. 2, se encontró una correlación positiva entre la duración de los episodios y sus valores de SampEn. Cabe destacar que en la Fig. 2 la duración de los episodios se expresa en escala logarítmica para facilitar su visualización. La recta de ajuste por mínimos cuadrados ($y = 0{,}01335x + 0{,}03847$, $R = 0{,}541$, $p < 0{,}01$) mostró un incremento de SampEn de 0,013 por cada década que aumentaba la duración de los episodios.

4. Discusión

Independientemente de la mayor o menor tasa de incremento, 12 de los pacientes analizados mostraron una tendencia creciente en el nivel de desorganización de la FA, ver Fig. 1(a), sugiriendo que, probablemente, seguirá creciendo en el siguiente episodio. A pesar de la elevada variabilidad encontrada para algunos pacientes con elevado número de episodios, esta observación es coherente con las conclusiones que han presentado otros autores desde estudios invasivos en humanos [4, 17] y en animales [3]. Así, se ha demostrado como episodios breves de FA inducida, incluso con pocos minutos de duración, son suficiente para acortar la refractariedad auricular [3,4], producir la pérdida de adaptabilidad del periodo refractario a los cambios del corazón [3, 4], e inducir disfunción auricular [17]. Estos cambios electrofisiológicos en las aurículas pueden incrementar el número de reentradas simultáneas, aumentado así la probabilidad de perpetuación de la arritmia, cuando el paciente está en FA durante algunos días [3]. Por el contrario, los 7 pacientes restantes mostraron una organización estable o decreciente episodio tras episodio, sugiriendo que la FA no provoca alteraciones significativas en las propiedades electrofisiológicas de sus aurículas y, por tanto, que la arritmia tiene poca probabilidad de evolucionar hacia un estado persistente, al menos de forma inmediata.

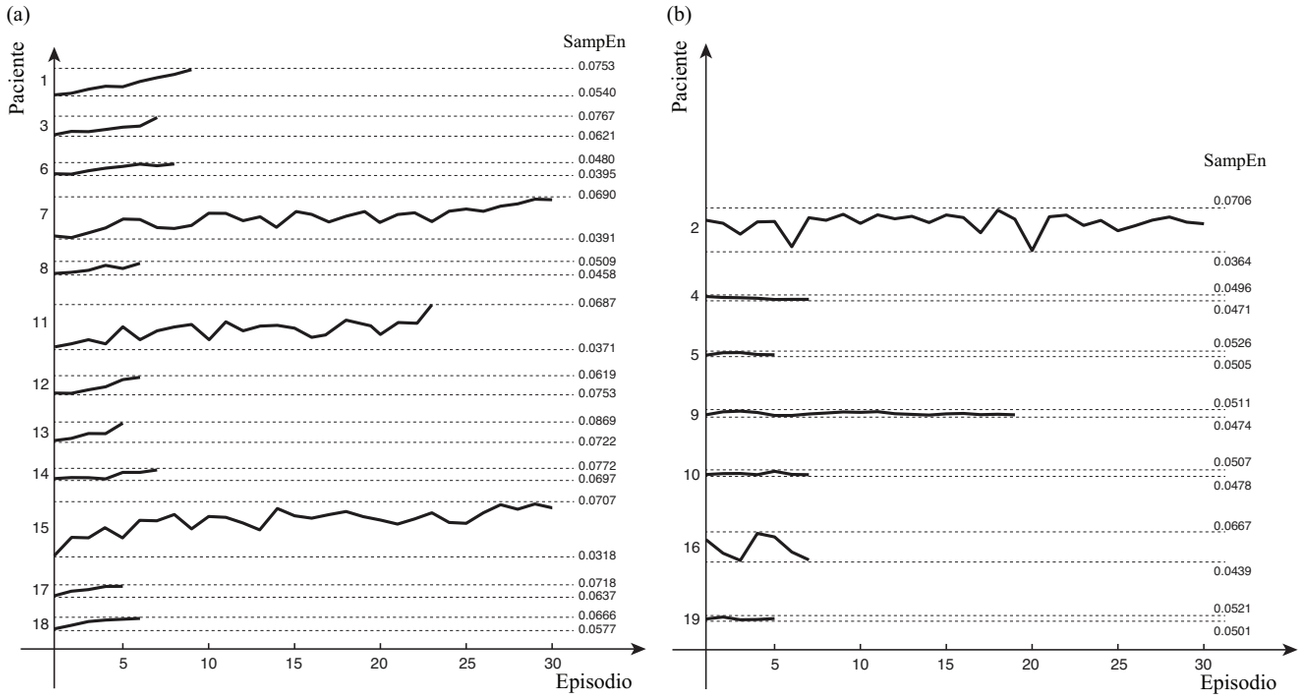


Figura 1. *Evolución individual de la organización auricular de cada paciente a lo largo de los episodios que sufre durante el tiempo de registro. Los pacientes con desorganización creciente episodio tras episodio se presentan en el panel (a), mientras que el resto de sujetos en el panel (b). Para los pacientes que tuvieron más de 30 episodios, únicamente se representaron los 30 primeros, puesto que es suficiente para apreciar la tendencia que sigue la organización de la FA.*

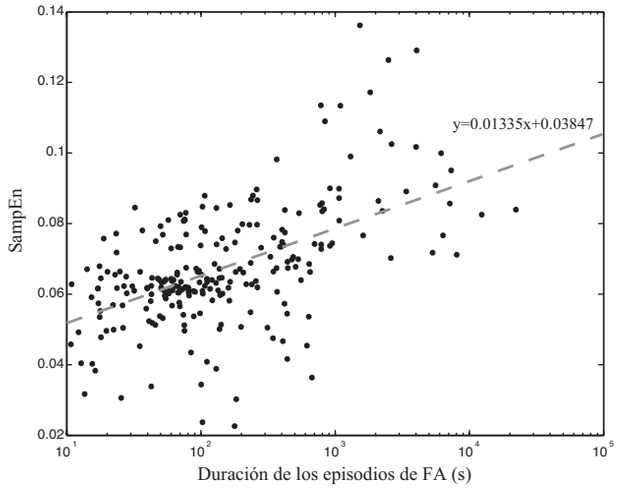


Figura 2. *Relación entre la SampEn obtenida para cada episodio de FA y su duración. Notar que el eje de abcisas se expresa en escala logarítmica para facilitar la visualización de la duración de los episodios.*

Como consecuencia de las observaciones previas, se puede considerar que los resultados muestran diferentes tasas de desorganización de la FA a lo largo de episodios sucesivos, sugiriendo que el remodelado auricular de cada paciente se realiza a un ritmo diferente [3, 4]. Así pues, la posibilidad de obtener información sobre la progresión de la arritmia, episodio tras episodio, podría ser de ayuda para predecir la posible terminación o perpetuación de la arritmia y, en este último caso, para estimar de forma aproximada el instante de tiempo en el cual se produciría la evolución del estado paroxístico al persistente. A este respecto, el riesgo de perpetuación de la arritmia se puede considerar mayor cuanto mayor es su tasa de desorganización a lo largo de los sucesivos episodios [8]. De hecho, los pacientes con valores de SampEn progresivamente crecientes mostraron mayores niveles de desorganización auricular que aquellos en los que la SampEn se mantuvo constante episodio tras episodio. La obtención de esta información de forma rápida y no invasiva para el paciente sería clínicamente relevante, ya que permitiría aplicarle la terapia con mayores posibilidades de éxito en función del estado de su arritmia [18].

Por otro lado, los resultados también mostraron que cuanto mayor es la duración de un episodio, mayor es el nivel de desorganización auricular que alcanza la arritmia durante el mismo. Esta relación es coherente con los resultados obtenidos en experimentos invasivos previos, en los cuales se sugiere que el remodelado auricular depende de la duración del episodio [3, 4]. Además, también está en línea con la relación obtenida, desde registros invasivos, entre la duración del episodio y la tasa fibrilatoria auricular, definida como la FAD multiplicada por 60, para pacientes con FA de reciente comienzo [19] y FA paroxística [15]. A este respecto, dado que la FAD refleja la refractariedad auricular local [16], se podría considerar como un estimador indirecto del grado de organización auricular. Así, valores bajos de frecuencia sugieren la presencia de un reducido número de reentradas en las aurículas y valores elevados de la misma insinúan la presencia de un número de reentradas mayor [15].

Sin embargo, es necesario destacar que la duración del episodio no es el único parámetro electrofisiológico que condicionará su terminación o perpetuación. De hecho, propiedades del tejido auricular como su velocidad de con-

ducción o la dispersión de su refractariedad pueden influir en gran medida en el mantenimiento de la arritmia. A este respecto, Kumagai et al [20] encontraron que la duración de la onda P es significativamente más grande en pacientes con FA paroxística que en sujetos sanos, sugiriendo una reducción de la velocidad de conducción del tejido auricular en presencia de la fibrilación. Por tanto, en trabajos futuros sería interesante realizar estudios adicionales que permitan analizar la influencia de estas propiedades electrofisilógicas sobre el mantenimiento de la FA.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran que los cambios electrofisiológicos que ocurren a lo largo de episodios paroxísticos consecutivos de FA pueden ser cuantificados desde el ECG de superficie a través de un índice de regularidad no lineal, tal como la entropía muestral. Además, en coherencia con estudios previos invasivos, se ha observado una correlación positiva entre la duración del episodio de FA y su nivel de organización auricular. Por tanto, la entropía muestral es susceptible de ser considerada como un estimador no invasivo e indirecto del remodelado auricular, el cual parece estar asociado a la probabilidad de recurrencia de nuevos episodios paroxísticos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TEC2010-20633 del Ministerio de Ciencia e Innovación y PPII11-0194-8121 y PII1C09-3237 de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

Referencias

[1] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006; 114(7):e257–354.

[2] Petrutiu S, Sahakian AV, Swiryn S. Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans. Europace Jul 2007; 9(7):466–70.

[3] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995;92(7):1954–68.

[4] Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996;94(7):1600–6.

[5] Franz MR, Karasik PL, Li C, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. J Am Coll Cardiol Dec 1997;30(7):1785–92.

[6] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ Physiol Jun 2000;278(6):H2039–49.

[7] Alcaraz R, Rieta JJ. Non-invasive organization variation assessment in the onset and termination of paroxysmal atrial fibrillation. Comput Methods Programs Biomed 2009; 93(2):148–54.

[8] Alcaraz R, Rieta JJ. A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms. Biomed Signal Process Control 2010;5:1–14.

[9] 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):969–78.

[10] Guillem MS, Climent AM, Castells F, Husser D, Millet J, Arya A, Piorkowski C, Bollmann A. Noninvasive mapping of human atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol May 2009;20(5):507–13.

[11] Holm M, Pehrson S, Ingemansson M, Sörnmo L, Johansson R, Sandhall L, Sunemark M, Smideberg B, Olsson C, Olsson SB. Non-invasive assessment of the atrial cycle length during atrial fibrillation in man: Introducing, validating and illustrating a new ECG method. Cardiovasc Res Apr 1998; 38(1):69–81.

[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):911–26.

[13] Alcaraz R, Rieta JJ. Adaptive singular value cancellation of ventricular activity in single-lead atrial fibrillation electrocardiograms. Physiol Meas Oct 2008;29(12):1351–69.

[14] Ravelli F, Masè M, Greco MD, Faes L, Disertori M. Deterioration of organization in the first minutes of atrial fibrillation: A beat-to-beat analysis of cycle length and wave similarity. J Cardiovasc Electrophysiol Jan 2007;18(1):60–5.

[15] Bollmann A, Sonne K, Esperer HD, Toepffer I, Langberg JJ, Klein HU. Non-invasive assessment of fibrillatory activity in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation using the holter ECG. Cardiovasc Res Oct 1999;44(1):60–6.

[16] Capucci A, Biffi M, Boriani G, Ravelli F, Nollo G, Sabbatani P, Orsi C, Magnani B. Dynamic electrophysiological behavior of human atria during paroxysmal atrial fibrillation. Circulation Sep 1995;92(5):1193–202.

[17] Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, Armstrong WF, Morady F. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. Circulation 1999;99(23):3024–7.

[18] Santoni-Rugiu F, Verma R, Mehta D, Gopal A, Chan EK, Pe E, Gomes JA. Signal-averaged P-wave ECG discriminates between persistent and paroxysmal atrial fibrillation. J Electrocardiol 2001;34(3):189–95.

[19] Husser D, Cannom DS, Bhandari AK, Stridh M, Sörnmo L, Olsson SB, Bollmann A. Electrocardiographic characteristics of fibrillatory waves in new-onset atrial fibrillation. Europace Aug 2007;9(8):638–42.

[20] Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, Kawanami F, Yamanouchi Y, Hiroki T, Arakawa K. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. Circulation Oct 1991;84(4):1662–8.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Imágenes Biomédicas 1

Moderadores: Andrés Santos, Carmen Serrano
Auditorio Pizarro: Siemens

Hewlett-Packard

HP es una empresa tecnológica que opera en más de 170 países de todo el mundo. Exploramos de qué manera pueden ayudar la tecnología y los servicios a las personas y a las empresas a afrontar sus problemas y desafíos y a hacer realidad sus posibilidades, aspiraciones y sueños. Aplicamos nuevos conocimientos e ideas con el fin de crear experiencias tecnológicas más sencillas, valiosas y de confianza, mejorando al mismo tiempo de manera continua el modo en que nuestros clientes viven y trabajan.

Datos breves sobre HP:

- HP se constituyó en 1939.
- Corporate headquarters are in Palo Alto, Calif.
- Meg Whitman es consejera delegada y presidente.
- HP es la mayor compañía de TI del mundo, con un total de ingresos de 126.000 millones de dólares en el año fiscal 2010.
- Clasificación de HP en la lista Fortune 500 de 2010: No. 10.
- HP cuenta aproximadamente con 324.600 empleados en todo el mundo.

¿SABÍA QUE?

- Entregamos más de 1 millón de impresoras a la semana.
- En 2010 entregamos 64 millones de PCs, el equivalente a 2 PCs por segundo.
- Uno de cada tres servidores entregados en todo el mundo es de HP.
- HP Software permite realizar llamadas en más de 300 millones de teléfonos móviles a clientes de todo el mundo.
- HP ayuda a 50 millones de clientes a almacenar más de 4.000 millones de fotos en línea.
- HP Enterprise Services opera 5,8 millones de cuentas comerciales y procesa 78 millones de transacciones anuales, lo que supone 21 billones de dólares al año.

Copyright © 2011 Hewlett-Packard Development Company, L.P. T

Desarrollo y resultados de aplicación de una herramienta de ayuda al diagnóstico de patologías nodulares en imágenes de ecografía de la mama

E. Otero Cabot[1], E. Gómez González[1], J.M. Ortega Bevia[2], E. Olloqui Martín[3]

[1] Grupo de Física Interdisciplinar (GFI), Escuela Superior de Ingeniería, Sevilla, España

[2] Departamento de cirugía, Universidad de Sevilla, España

[3] Servicio de Radiología, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

Resumen

Se presenta una herramienta informática de ayuda al diagnóstico de la patología nodular de la mama mediante el procesado de imágenes de ecografía y los resultados obtenidos de su aplicación a 165 casos. Las funcionalidades de esta herramienta incluyen localización, segmentación y determinación del contorno del nódulo seleccionado, extracción de información de éste mediante el cálculo de estimadores establecidos y la sugerencia de un diagnóstico posible. Para facilitar el manejo del programa se ha desarrollado una interfaz gráfica amigable que permite al especialista realizar las funciones anteriormente descritas.

1. Introducción

En la actualidad, la ecografía es una de las técnicas de uso habitual para el diagnóstico y caracterización de la patología mamaria por ser una técnica inocua e indolora y, en consecuencia, ampliamente aceptada por los pacientes.

Esta técnica consiste en una exploración realizada mediante ultrasonidos que permite al especialista detectar la presencia de lesiones y evaluar su ubicación, tamaño, aspecto y límite de sus bordes entre otros factores.

Inicialmente, la ecografía fue utilizada sólo con el fin de diferenciar entre masas sólidas y líquidas (quistes). Hoy en día, este criterio ha sido superado llegando en algunos casos a diferenciar entre lesiones sólidas benignas (fibromas) y malignas (carcinomas), a pesar de la dificultad que ello representa debido a las características radiológicas superponibles entre ambas.

La herramienta, que aquí se presenta, se ha desarrollado con el fin de ayudar al especialista, proporcionándole mejor análisis visual de la lesión e información de posible interés diagnóstico.

2. Objetivo

El objetivo a perseguir será la determinación de los parámetros numéricos, denominados "estimadores", con información cuantitativa de las diferentes propiedades (morfológicas, descriptivas de la distribución de valores y otras) de las lesiones nodulares de la mama, su aplicación a un grupo de imágenes ecográficas de evaluación y su comparación, mediante un algoritmo de clasificación diagnóstico, con los valores obtenidos de un conjunto de casos especialmente significativos definidos como patrones.

3. Herramienta

La herramienta desarrollada consiste en un programa informático donde tanto el procesado matemático como la interfaz gráfica han sido desarrolladas con el programa MATLAB® en su versión 7.0.

Para su desarrollo, se ha utilizado un PC convencional (Pentium 4 2. 8 GHz 1GB RAM) trabajando sobre el sistema Operativo Windows XP Home Edition.

4. Material y método

4.1. Material

Para la realización del estudio se han utilizado imágenes en formato digital con presencia nódular (lesión de volumen cerrado y bordes definidos) procedentes del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

De entre las imágenes disponibles (165 en total), fueron seleccionados como patrones un número reducido de casos con presencia de lesiones características y diagnóstico preciso.

Las imágenes fueron clasificadas según su diagnóstico en tres grupos:

Grupo	1	2	3
Diagnóstico	Quiste	Fibroma	Carcinoma
Imágenes patrones	5	5	5
Imágenes de evaluación	61	67	22
Total	66	72	27

Tabla 1. *Número de imágenes procesadas*

Las imágenes de ecografía, de tamaño 716 x 537 px, fueron obtenidas mediante un equipo de ultrasonidos

Toshiba modelo APLIO-XV trabajando a una frecuencia entre 5 y 12 MHz.

4.2. Método

La metodología de la herramienta consta de las siguientes fases:

1) Selección de la zona de estudio

Inicialmente, el especialista selecciona la imagen de ecografía que desea estudiar. Seguidamente, la herramienta la muestra en pantalla con el fin de que el usuario pueda visualizarla y determine la zona de interés.

2) Preprocesado

Las imágenes ecográficas presentan un alto ruido que disminuye su nitidez dificultando la visualización de la lesión. Para mejorar la calidad de la imagen se aplican técnicas de mejora para la eliminación de ruido (filtro de la mediana) y el aumento del contrate de la lesión (filtro "top-hat" y "botttom-hat") .

3) Segmentación de la lesión

Se segmenta la imagen mediante la selección de un umbral designado por el especialista ya que el nivel de gris de cada lesión puede variar considerablemente.

Una vez obtenida la segmentación, y debido a la heterogeneidad del fondo de este tipo de imágenes, es necesario realizar un proceso de "refinamiento" para mejorar los bordes del objeto segmentado (apertura morfológica, relleno de regiones). Finalizado el proceso de segmentación, el especialista realiza la comparación visual entre el objeto segmentado y el objeto de estudio determinando la exactitud de los resultados. En el caso en que la segmentación no haya sido satisfactoria, el especialista dispone de la posibilidad de perfeccionarla de forma manual.

A continuación se presenta un ejemplo de la segmentación de cada una de las patologías estudiadas.

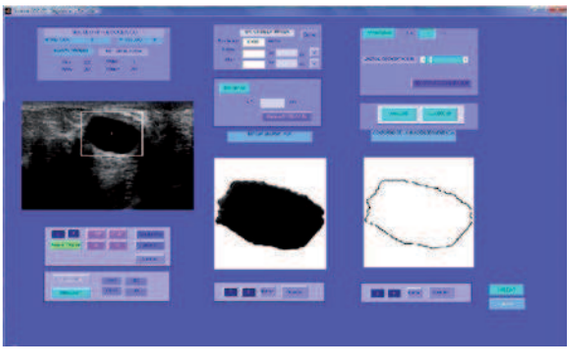


Figura 1. *Ejemplo de segmentación de un caso del grupo 1*

Figura 2. *Ejemplo de segmentación de un caso del grupo 2*

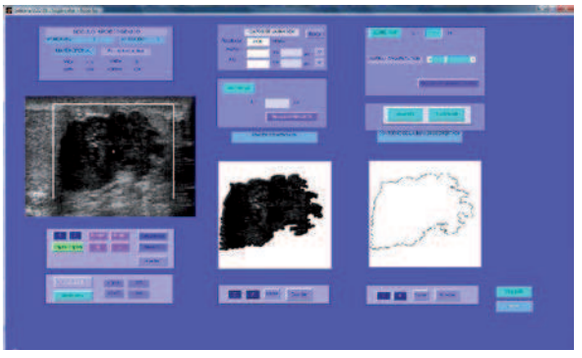


Figura 3. *Ejemplo de segmentación de un caso del grupo 3*

4) Análisis de la lesión segmentada

La lesión segmentada y su contorno son analizados mediante los estimadores numéricos establecidos de forma de la región y densidad.

5) Clasificación

Realizado el análisis y basándose en los valores numéricos obtenidos de los patrones para cada estimador, la aplicación procede a la clasificación de la lesión estudiada según los diagnósticos posibles establecidos.

5. Estimadores

Para la realización del análisis de la lesión segmentada, se establecieron los siguientes estimadores:

- Estimadores de la forma de la región: Área, Número de Euler, Área convexa, Diámetro equivalente, Ejes mayor y menor, Cociente entre el área de la región y el área convexa, Cociente entre el área de la región y el área del rectángulo que circunscribe la región, Orientación, Área rellena, Excentricidad, número de espículas y otros.
- Estimadores de la densidad: Valor medio, desviación estándar, mediana, entropía y otros de:

  1. Interior de la lesión segmentada.

  2. Contorno de la lesión segmentada.

  3. Cápsula de la lesión segmentada (contorno engrosado hacia el exterior).

4. Zona anterior a la lesión (zona situada encima de la lesión).

5. Zona posterior a la lesión (zona situada debajo de la lesión).

A partir de los resultados anteriormente obtenidos se realiza el siguiente análisis relativo:

1. Contorno de la lesión segmentada frente al interior de ésta.

2. Zona anterior a la lesión frente al interior de ésta.

3. Zona posterior a la lesión frente al interior de ésta.

Inicialmente, estos estimadores fueron calculados para las imágenes patrones con el fin de determinar aquellos con interés diagnóstico.

Para facilitar su estudio, los resultados fueron representados en diagramas de cajas (boxplots) haciendo posible conocer, para cada diagnóstico posible, el valor máximo y mínimo (extremos), los cuartiles primero y tercero (extremos de las cajas) correspondientes al 25% y 75% de la distribución de valores respectivamente, y la mediana de cada estimador.

Analizados los diagramas, se concluyó que los estimadores que presentaban mayor información a la hora de diferenciar cada una de las patologías eran los siguientes:

- Estimador 1 (A/Ar): cociente entre el área de la región y el área del rectángulo que circunscribe la región.
- Estimador 2 (orientación): ángulo en grados que forma el eje x con el eje mayor de la elipse de ajuste a la región.
- Estimador 3 (nº de espículas): número de vértices de la región
- Estimador 4 (entropía): medida de la uniformidad del histograma (distribución de los niveles de gris)
- Estimador 5 (diferencia de entropías): diferencia entre la entropía y la entropía de los niveles de grises menos bajos.

A partir de estos estimadores, la herramienta es capaz de caracterizar la lesión indicando su forma, orientación, espículas y homogeneidad-heterogeneidad de la lesión y de la zona de la lesión más heterogénea.

A continuación, se adjuntan los diagramas obtenidos para estos estimadores.

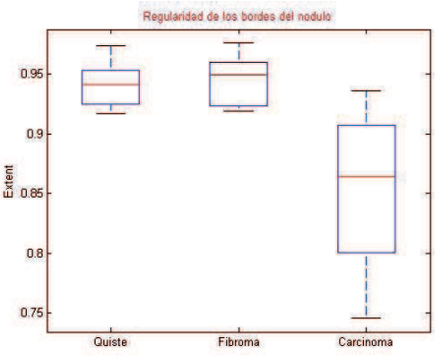


Figura 4.*Diagrama de cajas del estimador 1*

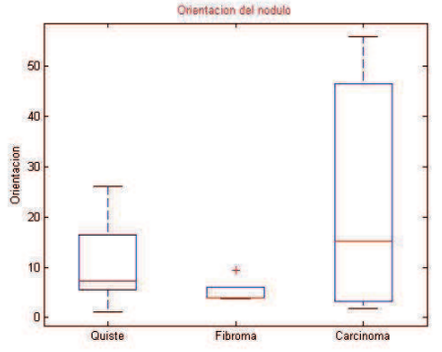


Figura 5.*Diagrama de cajas del estimador 2*

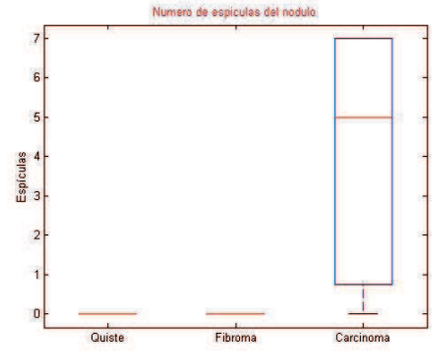


Figura 6.*Diagrama de cajas del estimador 3*

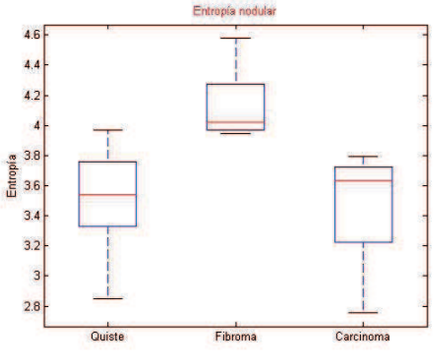


Figura 7.*Diagrama de cajas del estimador 4*

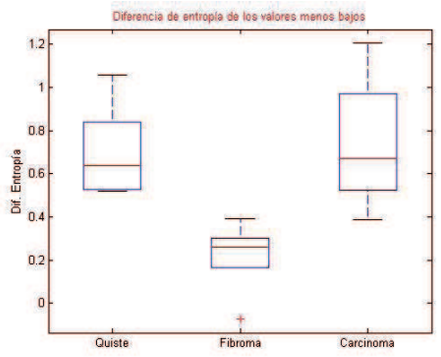


Figura 8. *Diagrama de cajas del estimador 5*

6. Resultados

Para la clasificación de las lesiones en un diagnóstico posible, se han utilizado los valores de los extremos de las cajas correspondientes a los cuartiles primero y/o tercero de la distribución de valores de cada estimador calculada para las imágenes-patrones. De esta manera, se han clasificado, según los diagnósticos posibles establecidos, las 150 imágenes del grupo de evaluación.

En la siguiente tabla se indica la sensibilidad y especifidad obtenidas para cada patología:

Resultados	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Sensibilidad	73.7 %	70.1%	86.3%
Especifidad	76.4%	81.9%	97.6%

Tabla 2. *Resultados estadísticos*

Como puede observarse, se ha obtenido una sensibilidad y una especifidad por encima del 70% en todos los grupos, destacando el diagnostico carcinoma (grupo 3), al estar por encima de un 85%, aunque sin olvidar que este resultado ha sido obtenido del procesado de un número menor de imágenes.

Todos los resultados obtenidos del análisis de la segmentación, los estimadores y los diagnósticos posibles, han sido almacenados en una base de dato compatible con aplicaciones estándar. A partir de esta base de datos, la herramienta puede generar, a petición del usuario, un informe de resultados, en papel y en formato digital, con toda la información del paciente y de la imagen estudiada: datos del paciente, síntomas, imagen de ecografía estudiada, resultados de la segmentación (imagen recortada, imagen segmentada, contorno de la imagen), resultados del análisis (estimadores) y diagnóstico posible.

7. Conclusiones

Se ha desarrollado una herramienta de fácil manejo que permite al especialista:

- Realizar operaciones básicas en la imagen ecográfica de mama (ampliarla, girarla, recortarla…)
- Seleccionar lesiones de tipología nodular, segmentándola para apreciar su morfología,
- Analizarla calculando un conjunto de diversos estimadores que cuantifican propiedades no visibles por el ojo de un observador, y
- Evaluar su parecido con un conjunto de casos definidos como patrones característicos de quistes, fibromas y carcinomas. A partir de estos valores, mediante un algoritmo de clasificación, se ofrece la sugerencia de un diagnóstico posible.

Los resultados de clasificación obtenidos muestran unos valores muy prometedores de sensibilidad y especificidad. Aunque estos resultados deben ser validados con una muestra mayor de pacientes en los distintos grupos de patologías, especialmente en las patologías tipo carcinoma, los resultados indican el interés de una herramienta de ayuda al diagnóstico

Referencias

[1] Gómez González, E.: Computer-aided diagnosis by Virtual Holographic Recognition, in Brunch, H-P., Köckerling, F.Bouchard, R., Schug-Pass, C. (Eds.): "New aspects of High Technology in Medicine", Monduzzi Ed., 2000, 331-335.

[2] Sadanelli, F., Di Leo, G.: Biostadistics for R adiologists. Planing, performing, and writing arediologic study, 2009.

[3] Romero-Gómez M, Gómez-González E, et al: Optical analysis of c omputed tomography images of t he liver predicts fibrosis stage and distribution in chronic hepatitis C, Hepatology. 2008, 47(3):810-6.

[4] Rumack, Carol M., Wilson, Stephanie R., Charboneau, J. William: Diagnóstico por ecografía, 2006.

[5] Gómez González, E., Coronado Santos, R., González-Cuenca, J., Vera-Valencia, M., González-Aranda, J.: Computer-aided análisis of diffraction effects in ultrasound propagation. Application to artifact understanding and prediction, (ECR 2003) E uropean Radiology (13), 266, 2003.

[6] Ruibal A.: La caracterización biológica de los tumores mamarios en la clínica diaria. Momentos de reflexión. Cir Esp 2001.

[7] Russ J.F.: The image processing handbook. CRC Press, 2002.

[8] González R.C., Woods E.E.: Digital image processing, Prentice-Hall, 2002.

[9] Gómez González, E., Cano Rodríguez, A., Coronado Santos, R.: Ultrasound diffraction: PC-based software for numerical analysis and visualization, infoRAD, 87th Scientific Assembly and Annual Meeting of t he Radiological Society of N orth America (RSNA), Chicago, USA, 2001.

[10] Stavros AT., Thicman D., Rapp CL.: Solid breast nodules use of s onography to distinguish betwen benig and malignant lesions" Radiology, 1995.

[11] Gómez González, E.: Computational analysis of ultrasound diffraction. Application to diagnostic imaging in Middleton, J., Shrive, N.G., Jones, M.L. International Conference on Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, Roma, Italia, 2001.

Construction of a high quality mesh for myocardial material point tracking based on a cylindrical geometry assumption

L. Cordero-Grande[1], C. Alberola-López[1]

[1] Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain, lcorgra@lpi.tel.uva.es, caralb@tel.uva.es

Abstract

This work describes a procedure to obtain a tetrahedral mesh in order to track the material points of the left ventricular myocardium or to carry out biomechanical simulations. The method takes a slice-by-slice segmentation of the endo and epicardial boundaries. From it, a binary high resolution 3D representation of the myocardium is obtained. Then, a marching cubes algorithm is used to reconstruct the surface enclosing the muscle. This surface is decimated by a procedure which, leaning on the approximately cylindrical geometry of the myocardium, generates a set of nearly equally spaced set of points which are connected by a constrained Delaunay triangulation. Finally, a mesh is built that spans the volume enclosed by the surface by means of a constrained Delaunay tetrahedralization with restrictions on the volume and quality of the generated tetrahedra. The good geometric properties of the resulting mesh are established both quantitatively and visually by comparison with a standard meshing strategy.

1. Introduction

Image-based tracking of material points throughout the cardiac cycle is of special relevance in the analysis of myocardial local motion, whose anomalies are directly related with impaired cardiac function. Hence, functional indicators extracted from this analysis such as the strain rate tensor might provide a higher predictive value than conventional cardiac imaging parameters such as the ejection fraction [1]. Most algorithms for this task use generic or simplified computational grids of the myocardium, so that they jeopardize the accuracy or applicability of their results. Our objective is to build an adequate tetrahedral mesh of the left ventricle (LV) myocardial volume from a set of segmented contours of the endocardium and the epicardium. The reason to search for a tetrahedral mesh is that we are interested in applying a topology-preserving tracking procedure and the condition for topology preservation in the deformable model framework involves less computational complexity over tetrahedral elements [2, 3].

The problem of building a structurally accurate myocardial mesh for image processing has been tackled in not so many works. The authors of [4] build a mesh for cardiac electrophysiologic simulations. The procedure makes use of a grid-based mesh generation technique that obtains a hybrid mesh which is subsequently tetrahedralized, hence probably affecting the quality of the elements generated. A more direct approach is adopted in [2], in which a triangular decimated mesh representation of the segmentation of a closed surface is used to generate a tetrahedral volumetric mesh. However, the quality of the triangular elements and the accuracy in the decimation process are controlled visually and no quantitative results are included about the quality of the result.

Our method has many resemblances with the work in [5]. The algorithm starts from a short-axis (SA) slice-by-slice segmentation of the myocardium of the LV. Then a set of intermediate contours along the long-axis (LA) are generated by shape-based interpolation and a constrained Delaunay triangulation is used to connect points corresponding to consecutive contours. Thus a triangulated surface is obtained, which is subsequently smoothed. Our approach presents two major differences with [5]:

- The interpolation procedure draws upon a registration-based interpolation scheme [6] over pairs of images obtained by computing a set of distance transforms from the 2D myocardial segmentations.
- It incorporates a method for volumetric mesh generation. Additionally, the quality of this volumetric mesh is used for validation of the overall procedure.

The document is organized as follows. The methodology for building the mesh is presented in Section 2. Both quantitative and visual results are included in Section 3. Finally, some conclusions and future lines of work are stated in Section 4.

2. Methods

The mesh building starts from a set of endo and epicardial contours drawn over a set of SA slices which cover the LA extension of the myocardium of the LV (this is customary, for instance, in cardiac magnetic resonance images [7]). The flux diagram of the procedure is illustrated in Figure 1. Its main steps are described below.

2.1. High resolution representation of the myocardial volume

The objective is to transform the stacked contours into a high resolution binary representation of the voxels inside the myocardium. For that purpose, a registration-based interpolation procedure [6] is used, which is applied to the

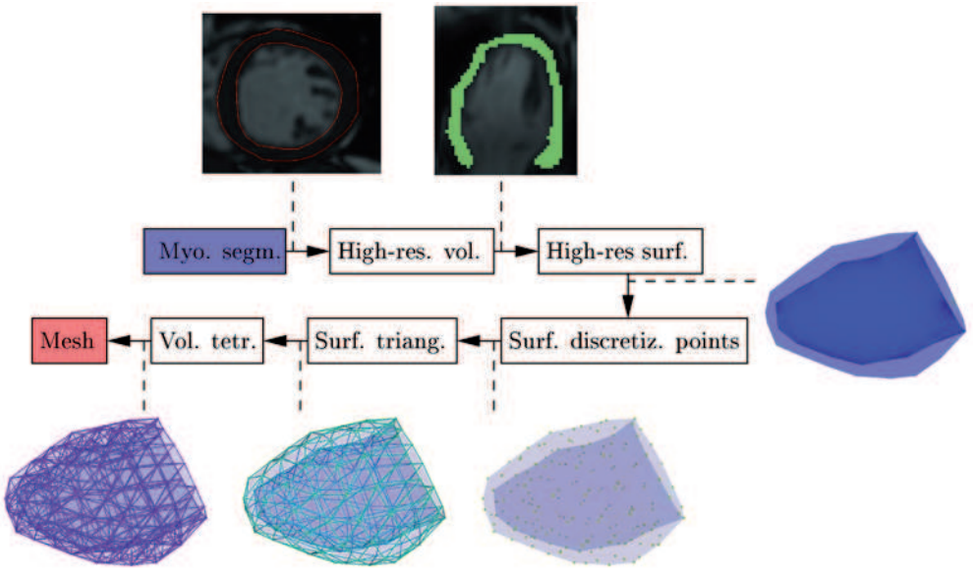


Figura 1. *Flux diagram of the algorithm*

Danielsson distance transform [8] of three binary images obtained from the segmentations. The first one corresponds to the pixels inside the endocardium, the second to the pixels inside the epicardium and the third to the pixels inside the myocardium. Suppose that the interpolated masks for the endocardium, the epicardium and the myocardium are denoted respectively by $\mathbf{M}_{\mathrm{EN}}$, $\mathbf{M}_{\mathrm{EP}}$ and $\mathbf{M}_{\mathrm{MI}}$. These masks are redundant, as one can determine the myocardial voxels in two ways:

$$\begin{aligned}\mathbf{M}^1 &= \mathbf{M}_{\mathrm{MI}} \\ \mathbf{M}^2 &= \mathbf{M}_{\mathrm{EP}} - \mathbf{M}_{\mathrm{EN}}.\end{aligned} \qquad (1)$$

To establish the final myocardial mask, the interpolated image of the segmented myocardium, $\mathbf{M}^1$, is taken in the basal zone, whereas the subtraction of the interpolated image of the epicardium and the endocardium, $\mathbf{M}^2$, is taken in the apical zone. This way, the surface is closed in the apex and realistic in the base[1]. The transition between both models is performed at the pair of consecutive interpolated slices that minimizes their non-overlapping area normalized by their union area. This way the transition is guaranteed to be smooth.

2.2. High resolution representation of the myocardial surface

The marching cubes algorithm [9] is used to extract a subvoxel resolution representation of the myocardial surface.

2.3. Surface discretization points

The discretization procedure takes as a parameter the desirable approximate distance d between adjacent discretization points. In the subsequent, to describe the surface discretization, we assume that the z axis corresponds with the LA axis and is directed from the base to the apex. The procedure can be decomposed in the following steps:

- **Most basal surface contour determination**. The surface is cut by a beam of planes intersecting at the z axis. The contour is built from the most basal points of each cut. The most apical z coordinate of this contour is taken as reference and denoted by z_0.
- **Cylindrical cutting of the surface**. Taking advantage of the approximately cylindrical geometry of the myocardium, the cuts are performed on a set of SA planes located at a distance d and starting from z_0; that is to say, the z coordinate of their points satisfies $z_c = z_0 + cd$, with $c \in \mathbb{Z}^+$. Note that, with the exception of the most apical zone, two contours are obtained for each plane, which correspond to the endocardium and the epicardium of the LV.
- **Contours sampling**. For the contours coming from the previous stage and also for the most basal contour, J points are determined which are located at mean distance given by d and angularly equispaced; that is to say, J is obtained by $J = \dfrac{2\pi\overline{\rho}}{d}$, with $\overline{\rho}$ the mean contour radius. The point of the apical cuts for which $J = 1$ is provisionally rejected. For those cuts in which $J = 2$, we set $J = 3$.
- **Endocardial apex determination**. The (x, y) coordinates for the endocardial apex are given by those of the center of the most apical endocardial contour. The z coordinate is given either by the most apical cut for which there is only one point ($J = 1$) in the endocardial contour or, if the previous condition is never satisfied, by the average of the z coordinates of the most apical endocardial contour and the most apical point of the high resolution surface.

[1] In our current implementation some small numeric corrections are performed in the apex and the base in order to smooth the transitions between slices at the corresponding cap points of the final interpolated mask.

- **Epicardial apex determination**. The coordinates of the epicardial apex are given by those of the most apical point of the high resolution surface.

2.4. Surface triangulation

A constrained Delaunay triangulation is used [5] and attention is paid to perform an adequate closing of the surface in the apical zone.

2.5. Volume tetrahedralization

In order to obtain a dense 3D representation of the myocardium it is necessary to generate a volumetric grid covering the spatial domain that it spans. This is done using a tetrahedral grid built by means of a constrained Delaunay tetrahedralization ensuring that none of the tetrahedra have a r adius-edge ratio greater than 2 and imposing restrictions on the maximum volume ($V_{\max}$) of the generated tetrahedral elements [10].

3. Results

The validation of the tetrahedralization strategy so far presented can consider different aspects of the design process. In this paper we are going to compare our strategy, which we call Cylindrical Delaunay (CD), against an alternative to the steps of surface discretization and triangulation given by a generic decimation of the high resolution surface using the Quadric Decimation (QD) method [11] with the same reduction factor than the proposed procedure. The choice of this method for comparison is motivated by its high fidelity in approximating the high resolution surface for a given level of complexity (see [12]). Eight measures are compared. The first two refer to the computational complexity of the generated mesh, the next refers to the ability of each method in approximating the original surface and the last five refer to the quality of the elements generated. They are:

- Number of vertices in the mesh (NV).
- Number of tetrahedra in the mesh (NT).
- Mean distance between the high resolution and the generated surface, given in mm (MD).
- Mean edge ratio of the tetrahedra (ER). Lower values of this parameter imply better quality meshes.
- Mean aspect ratio of the tetrahedra (AR). Lower values of this parameter imply better quality meshes.
- Mean radius ratio of the tetrahedra (RR). Lower values of this parameter imply better quality meshes.
- Mean Frobenius condition number of the transformation matrix from a regular tetrahedron to the tetrahedra (FC). Lower values of this parameter imply better quality meshes.
- Mean minimal dihedral angle of the tetrahedra, given in ° (MA). Higher values of this parameter imply better quality meshes.

The major conclusion is that the CD method consistently outperforms the QD both in terms of the computational complexity of the mesh and the quality of its elements whereas the opposite occurs with regard to the fidelity to the original surface. Additionally, the CD method consistently outperforms the mean quality of its elements when improving the resolution of the surface mesh, whereas the QD method fails to do so (specifically, without the $V_{\max}$ constraint it fails for the ER and the MA measures, and with the $V_{\max}$ constraint it fails for all measures). Likely of greater interest is the comparison of both methods at the same approximate level of resulting computational complexity. This can be performed by comparing the entries with $d = 8\,\mathrm{mm}$ for the CD method and the entries with $d = 12\,\mathrm{mm}$ for the QD. In this case, the surface approximation ability is nearly the same for both methods (as reflected by the MD), whereas the improvement in quality of the CD method is even more pronounced.

$V_{\max}$		∞		$10\,\mathrm{mm}^3$	
d		$12\,\mathrm{mm}$	$8\,\mathrm{mm}$	$12\,\mathrm{mm}$	$8\,\mathrm{mm}$
NV	CD	272	444	1504	1839
	QD	414	756	1692	1879
NT	CD	796	1288	5695	6770
	QD	1302	2396	6580	7176
MD	CD	0.851	0.509	0.851	0.509
	QD	0.440	0.258	0.440	0.258
ER	CD	1.910	1.726	1.693	1.601
	QD	2.130	2.206	1.747	1.813
AR	CD	1.756	1.591	1.696	1.590
	QD	2.107	2.075	1.753	1.796
RR	CD	1.522	1.377	1.461	1.361
	QD	1.985	1.858	1.520	1.556
FC	CD	1.368	1.273	1.328	1.265
	QD	1.579	1.568	1.362	1.389
MA	CD	46.51	50.08	46.64	49.56
	QD	43.23	42.83	46.45	46.18

Tabla 1. *Comparative performance of the CD and QD mesh generation alternatives*

In Figure 2, we compare the meshes generated by the CD and QD methods. Note that the points obtained by the CD method are nearly equally spaced on the surface whereas a more erratic spatial distribution is observed in the QD case.

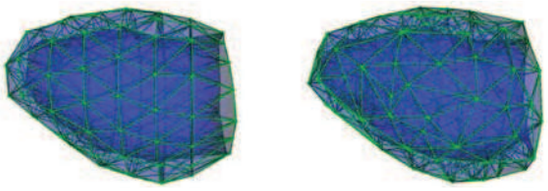


Figura 2. *Meshes generated by both decimation methods. Left: CD method. Right: QD method*

4. Conclusions and future work

In this paper we have described a pipeline to build a mesh for the LV myocardium. The method uses the knowledge about the approximate cylindrical geometry of the muscle in order to adaptively sample the mesh points on a high-resolution surface obtained by image processing procedures. It compares favorably with an established algorithm of mesh simplification as it offers similar approximation error and better quality of the generated elements for a given complexity level. This comparison shows the importance of having a regular triangular mesh before performing the tetrahedralization of the volume it encloses.

Our future work will compare the proposed method with different decimation strategies. Specifically, we are interested in comparing it with other algorithms for obtaining regular triangulations of the surface [13] in order to fairly establish the benefits (or losses) caused by using the approximate geometry of the myocardium for surface simplification. Additionally, an extended version of this work should evaluate the improvement in performance obtained by the interpolation method used to reconstruct a binary 3D volumetric representation of the myocardial surface from the set of 2D stacked contours.

Acknowledgements

This work was partially supported by the Ministerio de Ciencia y Educación under Research Grant TEC2010-17982 and by the Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) under the cvREMOD project and Research Grant CEN-20091044. The work was also funded by the Junta de Castilla y León under Grants VA039A10–2 and VA376A11-2, and the Consejería de Sanidad de Castilla y León under Grants GRS 292/A/08, SAN126/VA032/09 and SAN126/VA033/09.

References

[1] Axel L, Montillo A, Kim D. Tagged magnetic resonance imaging of the heart: a survey. *Medical Image Analysis*, vol 9, 2005, pp 376-93 (ISSN: 1361-8415).

[2] Sermesant M, Forest C, Pennec X, Delingette H, Ayache N. Deformable biomechanical models: Application to 4D cardiac image analysis. *Medical Image Analysis*, vol 7, 2003, pp 475-88 (ISSN: 1361-8415).

[3] Karaçalı B, Davatzikos C. Estimating topology preserving and smooth displacement fields. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 23, no 7, July 2004, pp 868 -80 (ISSN: 0278-0062).

[4] Prassl AJ, Kickinger F, Ahammer H, Grau V, Schneider JE, Hofer E, Vigmond EJ, Trayanova NA, Plank G. Automatically generated, anatomically accurate meshes for cardiac electrophysiology problems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 56, no 5, May 2009, pp 1318-30 (ISSN: 0018-9294).

[5] Papademetris X, Sinusas AJ, Dione DP, Constable RT, Duncan JS. Estimation of 3-D left ventricular deformation from medical images using biomechanical models. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 21, no 7, July 2002, pp 786-800 (ISSN: 0278-0062).

[6] Cordero-Grande L, Vegas-Sánchez-Ferrero G, Casaseca-de-la-Higuera P, Alberola-López C. A Markov random field approach for topology-preserving registration: application to object-based tomographic image interpolation. *IEEE Transactions on Image Processing*, accepted for publication, 2012 (ISSN: 1057-7149).

[7] Cordero-Grande L, Vegas-Sánchez-Ferrero G, Casaseca de-la Higuera P, San-Román-Calvar JA, Revilla-Orodea A, Martín-Fernández M, Alberola-López C. Unsupervised 4D myocardium segmentation with a Markov random field based deformable model. *Medical Image Analysis*, vol 15, 2011, pp 283-301 (ISSN: 1361-8415).

[8] Danielsson P-E. Euclidean distance mapping. *Computer Graphics and Image Processing*, vol 14, 1980, pp 227-48 (ISSN: 0146-664X).

[9] Lorensen WE, Cline HE. Marching cubes: a high resolution 3D surface construction algorithm. *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, vol 21, no 4, July 1987, pp 163 -9 (ISBN: 0-89791-227-6).

[10] Si H, Gärtner K. Meshing piecewise linear complexes by constrained Delaunay tetrahedralizations. *International Meshing Roundtable*, 2005, pp 147-63 (ISBN: 978-3-540-25137-8).

[11] Garland M, Heckbert PS. Surface simplification using quadric error metrics. *ACM SIGGRAPH*, 1997 (IS BN: 0-89791-896-7).

[12] Luebke DP. A developer's survey of polygonal simplification algorithms. *IEEE Computer Graphics and Applications*, vol 21, no 3, 2001, pp 24-35 (ISSN: 0272-1716).

[13] Valette S, Chassery J-M, Prost R. Generic remeshing of 3D triangular meshes with metric-dependent discrete Voronoi diagrams. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, vol 14, no 2, March-April 2008, pp 369-381 (ISSN: 1077-2626).

Nueva propuesta de compresión para el almacenamiento de pruebas ecocardiográficas

E. Cavero, A. Alesanco, J. García

Univ. Zaragoza/Instituto de Investigación en Ing. Aragón (I3A), Zaragoza, España,
{racaj,alesanco,jogarmo}@unizar.es

Resumen

En este artículo se presenta un sistema genérico para el almacenamiento de los exámenes ecocardiográficos compatible con DICOM, introduciendo además un nuevo método de compresión. El método propuesto para la compresión se basa en establecer áreas que son comprimidas por separado teniendo en cuenta su naturaleza. De esta forma los datos contenidos en la imagen son almacenados como datos, y no como imagen, y las áreas de interés clínico son comprimidas con SPIHT 2D o 3D según sea una sola imagen o varias. Con el método propuesto se consigue un ratio de compresión al menos 3 veces superior al logrado con JPEG, formato de compresión utilizado para el almacenamiento de ultrasonidos en DICOM, siendo este ratio diferente para cada una de las pruebas y llegándose a lograr hasta un valor 10 veces superior.

1. Introducción

El ecocardiograma es ampliamente utilizado para obtener un diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, así como para el seguimiento de pacientes con cardiopatías. Un ecocardiograma consiste en la adquisición continuada de imágenes de ultrasonido del corazón y presenta varias ventajas con respecto a otras técnicas de imágenes médicas: es no invasiva, no produce radiación ionizante y es barata. En una ecocardiografía estándar se distinguen cuatro modos de operación: B, M, Doppler Color, Doppler Pulsado (DP) y Doppler Continuo (DC), como puede verse en la Figura 1. El modo B visualiza una imagen de dos dimensiones que representa el corazón y su movimiento. El modo M representa una sección cruzada que permite una medida aproximada de las cámaras. Juntos, el modo B y M permiten la medida del tamaño, grosor y movimiento del corazón. El modo Doppler Color permite estudiar la velocidad del flujo de sangre a través del corazón, y los modos DP y DC permiten tomar medidas de velocidad en una zona determinada.

Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de ecocardiografía como la imagen Doppler Tisular o la ecocardiografía 3D. Sin embargo, estas técnicas no tienen por qué ser necesariamente incluidas en un estudio rutinario tal como recomienda la "Eurepean Associaton of Echocardiography" (EAE) [1].

La EAE recomienda a los laboratorios de ecocardiografía almacenar los estudios de todos los pacientes al menos un periodo equivalente a la esperanza de vida. Si tenemos en cuenta que un laboratorio puede llegar a realizar hasta 5000 estudios al año, esto supone una gran cantidad de pruebas a almacenar, siendo cada una un video de una duración media de 40 minutos, por lo que una adecuada compresión de las pruebas se hace imprescindible.

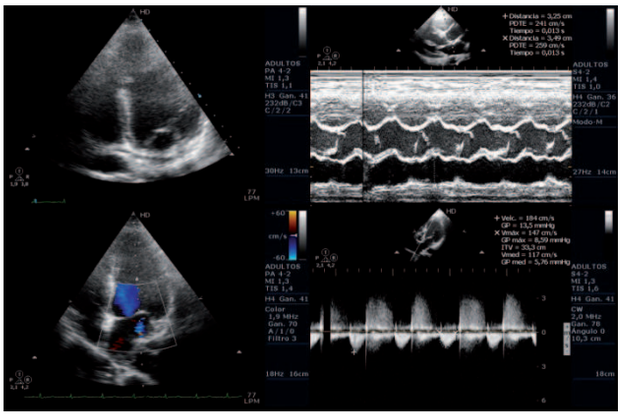


***Figura 1**. Arriba izquierda, modo B, arriba derecha, modo M, abajo izquierda, modo color Doppler y abajo derecha, modo Doppler continuo.*

La primera medida que se utiliza para el ahorro de espacio es una "compresión clínica". Ésta consiste en guardar aquellas partes que contengan información clínica relevante, y no la ecografía completa. De acuerdo con las recomendaciones de la EAE una prueba constará de 1 a 3 ciclos cardiacos de imágenes (de 14 a 64 imágenes) de las diferentes vistas de los modos B y Doppler e imágenes de medidas de cualquiera de los modos.

El estándar más utilizado para el intercambio y almacenamiento de pruebas ecocardiográficas es DICOM [2]. Actualmente, prácticamente todos los ecógrafos incorporan este estándar, siendo utilizado tanto para la comunicación con dispositivos externos, como puede ser una impresora, o el almacenamiento de las pruebas y pudiéndose integrar en el mismo sistema diferentes ecógrafos u otros aparatos que soporten el estándar. En la parte 10 del estándar, Annex C U ltrasound Application Profile, se definen los formatos de compresión soportados para el almacenamiento de aplicaciones de ultrasonido tanto de imágenes como de multiframes (de 1 a 3 ciclos cardíacos). Los formatos soportados son: Uncompressed, RLE lossles y JPEG Lossy, Baseline Sequential with Huffman Coding (Process 1). Estos formatos no son los más eficientes en cuanto a c ompresión se refiere, pudiéndose adaptar la compresión a l as características específicas de los diferentes modos.

En la literatura, nuevos formatos de compresión para imágenes médicas han sido propuestos. Los dos formatos más ampliamente utilizados son JPEG2000 y SPIHT,

siendo la codificación mediante zonas de interés (ROI) una de las técnicas que mejor resultados obtiene y que es ampliamente usada en imágenes médicas. Lo que hasta ahora no se ha llevado a cabo es extraer los datos de la imagen y codificarlos como tal, ya que éstos han sido, hasta ahora, tratados como una ROI de menor importancia y codificados como imagen.

En este artículo se presenta un nuevo sistema de almacenamiento compatible con DICOM, pero introduciendo una nueva forma de comprimir las imágenes. Las imágenes se dividen en áreas, y cada área es codificada acorde a sus características, considerando el área que contiene los datos como datos y no como imagen.

2. Propuesta de compresión y almacenamiento

De forma general, la visualización del ecocardiograma consta de distintas áreas como pueden ser el ultrasonido, vista auxiliar y datos. Cada modo y ecógrafo puede mostrar diferente distribución de las áreas. En la Figura 2 se muestran, como ejemplo, las áreas que se pueden distinguir en una imagen correspondiente a la toma de medidas del modo Doppler Pulsado para el ecógrafo Philips Envisor C. Otros ecógrafos presentan áreas similares en cuanto a las características. Como se puede ver en la figura se dispone de 4 áreas diferentes. El área señalada como Doppler Pulsado es el área del ultrasonido, el área señalada como 2D es el área auxiliar en la que se muestra la vista 2D para visualizar la referencia, el área señalada como datos 1 es la correspondiente a las medidas y la datos 2 a la información correspondiente al modo y parámetros de la configuración. Los modos M y Doppler Pulsado presentan estas mismas áreas. La Figura 3 muestra las áreas del ultrasonido del modo Doppler para el mismo ecógrafo, éstas son el área de ultrasonido señalada como 2D, y que contiene una zona en la que tiene información de color, señalada como color. Además, se dispone de otra área señalada como datos 1 en la que se encuentra la información del modo y un área con una imagen auxiliar. El modo B tiene la misma distribución que el modo Dopler color, pero sin presentar color.

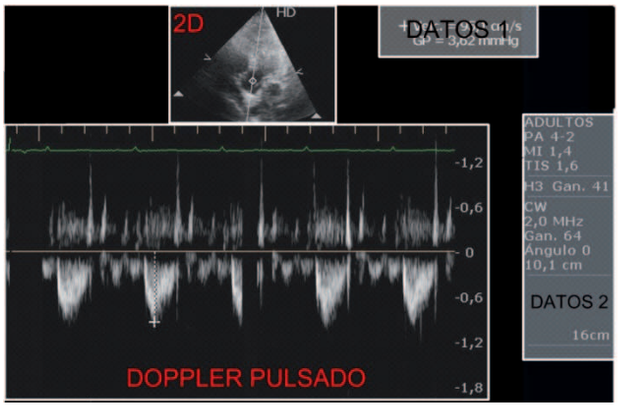


Figura 2. *Partes del ultrasonido en los modos M, Doppler Pulsado y Doppler Continuo del ecógrafo Philips Envisor C.*

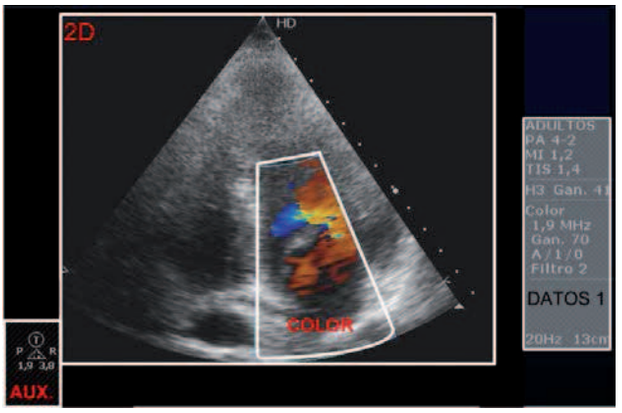


Figura 3. *Partes del ultrasonido del modo B y Doppler Color del ecógrafo Philips Envisor C.*

2.1. Compresión por áreas

La compresión de cada área es diferente según sean una o varias imágenes (multiframes), si las imágenes contienen información de color o no, o si son datos. En la Tabla 1 se muestran las diferentes partes que se pueden presentar en una ecocardiografía y la codificación propuesta para cada una. Los datos son codificados en ASCII. La imagen es codificada en formato YUV, el formato más común para representar el color de una forma apropiada para la compresión, donde la luma (Y) tiene la información de la escala de grises y las dos componentes croma (Cb, Cr) tienen la información de color. Para las imágenes que no contienen información de color sólo se codifica la componente Y con 8 bits. Para las imágenes con color se codifica en formato YUV12 (12 bits por pixel).

Áreas	Imágenes	Componentes de color	Codificación
Ultrasonido modo B, M, DP, DC	1	Y	SPIHT 2D
Ultrasonido modo B	Varias	Y	SPIHT 3D
Ultrasonido modo Doppler	1	Y Cb Cr	SPIHT 2D
Ultrasonido modo Doppler	Varias	Y Cb Cr	SPIHT 3D
Auxiliar	1	Y	SPIHT 2D
Datos	-	-	ASCII

Tabla 1. *Resumen de las diferentes áreas y la compresión que se realiza para cada una de ellas.*

Para la compresión de las imágenes se propone el algoritmo SPIHT [3], ya que éste presenta muy buenos resultados en compresión de imágenes de ultrasonidos [4]. Si la imagen presenta color cada una de las componentes se comprime por separado. Esto se hace así, porque la información de color está muy localizada en una zona (ver Figura 3), por lo que las componentes Cb y Cr pueden ser codificadas con muy pocos bits y además, las componentes de color están muy poco correlacionadas con la componente Y, de modo que una compresión conjunta no es adecuada. Las imágenes auxiliares siempre

serán de este tipo, ya que aunque aparezcan en los multiframes son invariantes.

Para la compresión de los multiframes o conjunto de imágenes se propone el algoritmo 3D SPIHT [5]. Este algoritmo presenta buenos resultados en aplicaciones médicas de compresión de video [6]. Si las imágenes presentan color cada una de las componentes se comprime separadamente por el motivo explicado anteriormente.

2.2. Formato de almacenamiento

Para que el formato sea compatible con DICOM, se introduce su cabecera en el formato propuesto, de esta forma las pruebas pueden ser fácilmente transformadas mediante un programa a un formato de compresión compatible con DICOM e incluso se podrá incluir el formato propuesto en el estándar. Dado que se quiere presentar un método de compresión genérico, que pueda ser usado para cualquier ecógrafo y fabricante, y debido a que cada ecógrafo presenta una distribución de las áreas distinta y que cada área se comprime de forma diferente, se debe añadir cierta información para una correcta codificación. Hay información que se incluye en la cabecera DICOM y, por lo tanto, no es necesario añadirla. Esta información es el número de frames, el tamaño del archivo, las dimensiones totales de la imagen y el fabricante del ecógrafo. El resto de información necesaria y la imagen o datos son codificados tal como se indica en la Tabla 2, en donde las partes correspondientes al ultrasonido, auxiliar y datos están compuestas de una cabecera más las imágenes o datos. El primer byte corresponde a una cabecera presente en todas las pruebas, en la que se indica el modelo del ecógrafo (4bits), si el área de ultrasonido contiene color o no (1 bit, 0 sin color y 1 con color) y el número de áreas auxiliares (3 bits). En la Tabla 3 podemos ver un ejemplo de la cabecera para los ultrasonidos de los modos B, M y Doppler Pulsado y Continuo del ecógrafo Philips Envisor C, ver la Figura 2. Posteriormente, se añade la cabecera del ultrasonido y la imagen o multiframes del ultrasonido, y las cabeceras de las áreas auxiliares y las imágenes auxiliares, tantas como se haya indicado en la cabecera, pudiéndose no tener ninguna. Por último, se añaden la cabecera de los datos y los datos cuando estos sean necesarios. En las cabeceras del área de los ultrasonidos, del área auxiliar y los datos es necesario añadir información para la correcta decodificación de la imagen global. Esta información es la posición del área con respecto a la imagen completa (x_0, y_0), los píxeles que ocupa (xdim, ydim) y el tamaño de la imagen o multiframes que son codificados (L bytes). En la Tabla 4 se muestran los campos que se deben incluir para cada una de las áreas y los bits que ocupa cada uno de ellos. En el caso de los datos, tan sólo hay que añadirle la posición inicial y el tamaño de los datos, ya que el tamaño de la imagen se adapta al espacio del que dispone y al que ocupan las letras.

También existe la posibilidad de que el sistema tenga almacenada la información con las diferentes áreas de los diferentes modos de ese ecógrafo, y que no sea necesario saber ni la posición ni el número de pixeles del área. Por lo tanto, para estos casos se codifican a 1 todos los bits de la cabecera correspondientes al número de áreas auxiliares y se añade uno nuevo para indicarle el modo, y así saber cuáles son las áreas de ese ecógrafo en concreto. Esto nos permitir un ahorro mayor en el espacio de almacenamiento.

Campos	Obligatorio	Tamaño (bytes)
Cabecera DICOM	Sí	Variable
Cabecera	Sí	1
Ultrasonido	Sí	7 + imagen/es
Auxiliar	No	6 + imagen
Datos	No	4 + datos

Tabla 2. *Codificación de las pruebas ecocardiográficas.*

Modelo (4bits)	Color (1 bit)	Zonas aux (3 bits)
Envisor C	0	001

Tabla 3. *Ejemplo de cabecera para ultrasonido en los modos M, Doppler Pulsado y Doppler Continuo del ecógrafo Philips Envisor C.*

Áreas	x_0	y_0	xdim	ydim	L bytes
Ultrasonido	8 bits	8 bits	10 bits	10 bits	20 bits
Auxiliar	8 bits	8 bits	8 bits	8 bits	16 bits
Datos	10 bits	10 bits	-	-	12 bits

Tabla 4. *Campos de información y bits de los campos para cada una de las áreas de la imagen.*

3. Resultados y discusión

Las pruebas médicas utilizadas en este estudio fueron adquiridas por un dispositivo Philips Envisor C HD y guardadas en formato DICOM e imagen sin comprimir. La resolución de las imágenes de este dispositivo son de 634x462 pixeles, por lo tanto una imagen sin comprimir en formato RGB con 8 bits por componente de color ocupa aproximadamente 879 KB.

Para la evaluación se ha realizado la compresión de las imágenes de ultrasonido con el método propuesto y con el formato JPEG soportado por el estándar DICOM para el almacenamiento. Se han calculado el valor del PSNR y el ratio de compresión (CR) cada una de las pruebas sin cabecera DICOM para los dos métodos, véase Tabla 5. El valor de PSNR mostrado corresponde al área importante para el diagnóstico, al área de ultrasonido, ya que el resto de información para el método propuesto no tendrá pérdidas, y para el otro se visualizará correctamente. Para los dos métodos se han comprimido las imágenes con calidades similares, pudiéndose así garantizar que las imágenes poseen una calidad clínica adecuada.

El formato de almacenamiento propuesto no sería de difícil adopción por los fabricantes de ultrasonidos, tal como se lleva a cabo con DICOM, pero mientras esto no sea así, es necesario tener un programa que con la imagen en formato DICOM nos separe las distintas partes y un Reconocimiento Óptico de Caracteres (OCR) para la detección de los datos.

En la Tabla 5 se muestran los resultados para 3 imágenes del modo B, 3 imágenes del modo DP y 1 del modo DC. Como se puede comprobar con el método propuesto se obtienen ratios de compresión bastante más elevados, siendo el mayor para la imagen 4, en el que se consigue un ratio 10 veces superior al ratio del JPEG. Los resultados menos ventajosos se obtienen para el modo B, ya que la imagen tiene una entropía mayor que el resto, el ratio de compresión es 4 veces superior al JPEG. En la Tabla 6 s e muestran los resultados de los multiframes correspondientes al modo B, para el que se consigue un ratio 3 veces mayor al de JPEG. En las Tablas 7 y 8 se presentan los resultados de los multiframes correspondientes al modo Doppler color, para el que se consigue un ratio 3.3 veces superior al de JPEG. Este ratio es algo menor que el anterior, ya que estos modos contienen información de color. Por último, en la Tabla 9 se muestran los resultados de una imagen correspondiente al modo Doppler, para el que se consigue un ratio 3.3 veces superior al de JPEG.

Imagen	PSNR (JPEG)	PSNR (propuesto)	CR (JPEG)	CR (propuesto)
1 (M)	34.56 dB	35.72 dB	3.71	14.89
2 (M)	34.79 dB	34.17 dB	3.25	13.12
3 (M)	34.78 dB	34.18 dB	3.25	13.12
4 (DP)	32.24 dB	37.24 dB	6.28	62.77
5 (DP)	34.61 dB	34.31 dB	5.42	25.11
6 (DP)	34.52 dB	35.52 dB	5.63	43.94
7 (DC)	34.89 dB	34.65 dB	5.86	46.25

Tabla 5. *PSNR y CR de la imágenes correspondientes a los modos M (M), Doppler Pulsado (DP) y Doppler Continuo (DC) para la compresión JPEG y el método propuesto.*

Nº Frames	PSNR (JPEG)	PSNR (propuesto)	CR (JPEG)	CR (propuesto)
24	39.16 dB	39.36 dB	28.97	87.15

Tabla 6. *PSNR medio y CR de los multiframes correspondientes al modo B para la compresión JPEG y el método propuesto.*

Nº Frames	CR (JPEG)	CR (propuesto)
15	161.15	537.08

Tabla 7. *CR de los multiframes correspondientes al modo Doppler Color para la compresión JPEG y el método propuesto.*

Método	PSNR Y	PSNR Cb	PSNR Cr
JPEG	36.25 dB	46.43 dB	46.5 dB
Propuesto	38.40 dB	44.70 dB	44.44 dB

Tabla 8. *PSNR medio de las diferentes componentes de los multiframes correspondientes al modo Doppler Color para la compresión JPEG y el método propuesto.*

Método	PSNR Y	PSNR Cb	PSNR Cr	CR
JPEG	36.02 dB	46.58 dB	46.76 dB	6.61
Propuesto	42.19 dB	44.91 dB	43.46 dB	21.97

Tabla 9. *CR de la imagen correspondiente al modo Doppler Color para la compresión JPEG y el método propuesto.*

4. Conclusiones

Se ha presentado un sistema de compresión para el almacenamiento de pruebas ecocardiográficas compatible con el estándar DICOM. Las imágenes se dividen en áreas, y cada área es codificada acorde a s us características, siendo el área que contiene datos codificada con ASCII y las áreas de imagen codificadas con SPIHT o SPIHT 3D según sean imágenes o multiframes. Este sistema permitirá un ahorro de espacio considerable a los laboratorios, que podrán almacenar con la misma calidad pero con menor espacio las pruebas. El ahorro en el espacio depende de la imagen almacenada ya que la calidad de la misma es constante, ofreciendo así una calidad clínica adecuada para todas las pruebas. Este sistema puede ser integrado en otras áreas de ultrasonido esperándose obtener resultados similares.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por los proyectos TIN2008-00933/TSI del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) y Eurepean Regional Development Fund (ERDF), TSI-020100-2010-277 Avanza I+D del Ministerio de Industria, Turismo y Comercio, PI029/09 del Gobierno de Aragón y una beca FPI a E. Cavero (res. 5-01-2009 en el Boletín Oficial del Estado (BOE)).

Referencias

[1] Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, Zamorano J , Nihoyannopoulos P. European Association of E chocardiography recommendations for s tandardization of pe rformance, digital storage and reporting of echocardiographic studies, *Eur J Echocardiogram*, vol 9, issue 4, 2008, pp 438 -48 (doi: 10.1093/ejechocard/jen174).

[2] DICOM Homepage. http://medical.nema.org/ (Consultada: Agosto 2011)

[3] A. Said, W.A. Pearlman, *A new, fast, and efficient image codec based on set partitioning in hierarchical trees*, Circuits and Systems for Video Technology, IEEE Transactions on , vol.6, no.3, pp.243-250, Jun 1996.

[4] M.A. Ansari, R.S. Anand, Dept. of Electr. Eng., Indian Inst. of Technol., Roorkee; *Context based medical image compression with application to ultrasound images*, India Conference, 2008. INDICON 2008. Annual IEEE, IEEE Transactions on, vol.1, pp.28-33, Dec. 2008.

[5] Beong-Jo Kim, W.A. Pearlman, *An embedded wavelet video coder using three-dimensional set partitioning in hierarchical trees (SPIHT)*, Data Compression Conference, 1997. DCC '97. Proceedings, pp.251-260, 25-27 Mar 1997.

[6] D. Gibson, M. Spann, S.I. Woolley, *A wavelet-based region of interest encoder for the compression of angiogram video sequences*, Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on, vol.8, no.2, pp.103-113, June 2004.

Detección automática del disco óptico mediante la transformada watershed estocástica

D. Pérez[1], S. Morales[1], V. Naranjo[1], A. Navea[2], M. Alcañiz[1,3]

[1] Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universitat Politècnica de València, I3BH/LabHuman, Valencia, España, {dperez,smorales,vnaranjo,malcaniz}@labhuman.i3bh.es

[2] Fundación Oftalmológica del Mediterráneo, Valencia, Spain, navea_amp@gva.es

[3] Ciber, Fisiopatología de Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Spain

Resumen

El algoritmo implementado en este trabajo permite segmentar el disco óptico a partir de una imagen de fondo de ojo. Con ello se pretende facilitar la detección temprana de ciertas patologías. El objetivo es automatizar totalmente el proceso evitando la intervención del especialista. El método propuesto para determinar el contorno del disco óptico se basa en una variante de la transformada watershed, la transformada watershed estocástica. Con el fin de acondicionar la imagen para este proceso de segmentación, se realiza un análisis de componentes principales y un preprocesado previo basado en morfología matemática.

El algoritmo implementado ha sido validado con la base de datos pública DRIONS obteniendo unos resultados prometedores.

1. Introducción

La detección del disco óptico (DO) es un elemento clave en el preprocesado de muchos algoritmos diseñados para la extracción automática de estructuras anatómicas oculares y detección de lesiones retinianas. Su localización automática aportaría información útil a l a hora de determinar regiones de interés en una imagen de fondo de ojo, así como también para la detección temprana de ciertas patologías. Por ejemplo, está directamente relacionado con enfermedades como el glaucoma y, conocer su localización ayudaría también a disminuir el número de falsos positivos en la detección de exudados relacionados con la presencia de retinopatía diabética.

En general, las técnicas presentes en la literatura relacionadas con el procesado del DO en imágenes RGB de fondo de ojo pueden agruparse en dos categorías: métodos de localización y de segmentación. Los métodos de localización se basan en encontrar el centro del DO y los de segmentación en estimar el contorno.

Entre los métodos de localización se pueden destacar los siguientes: Chaduri et al. [1] y Lee et al. [2] asumen que el DO es normalmente la componente más brillante del fondo de ojo y, por lo tanto, utilizan un conjunto de píxeles con un alto valor en la escala de gris para identificar su localización. Li y Chutatape [3] basan su método en análisis de componentes principales (PCA) para proyectar una nueva imagen al espacio del DO y seguidamente obtener la ubicación del centro del DO mediante el cálculo de la distancia mínima entre la imagen original de la retina y su proyección.

En lo que respecta a los métodos de segmentación cabe destacar los artículos de Walter y Klein [4] y Reza et al. [5] que propusieron métodos de segmentación los cuales se basaban en la transformación watershed. Walter y Klein aproximan el centro del DO como el centro geodésico del objeto más grande y brillante de una imagen binaria obtenida a partir del canal de intensidad y ajustan el contorno a través de la transformada watershed. Reza et al. realizan un preprocesado de la componente verde para mejorar las condiciones de la imagen, sobre la que se aplica la transformada watershed después de llevar a cabo una serie de operaciones morfológicas.

El algoritmo propuesto en este trabajo es totalmente automático, de esta manera conseguimos agilizar el proceso a la vez que evitamos la intervención del usuario logrando un método completamente transparente. Este método se basa en la transformación watershed con marcadores de la misma forma que aparece en el trabajo de Walter y Klein, sin embargo, nuestro trabajo propone una serie de mejoras: En primer lugar aplica PCA sobre la imagen RGB de fondo de ojo, obteniendo una imagen de grises en la que las diferentes estructuras de la retina como los vasos y el DO se diferencian más claramente, resultando más precisa la detección del mismo. Seguidamente a partir de la información derivada de esta imagen se calcula un umbral que servirá para establecer los marcadores necesarios. Estos marcadores se seleccionarán aleatoriamente dentro de la zona de interés y se implementará una variante de la transformada utilizada por Walter y Klein, la transformada watershed estocástica.

El artículo se organiza de la siguiente forma: en el apartado 2 se describen los principales pasos del método propuesto, incluyendo el análisis de componentes principales realizado, las diferentes operaciones morfológicas seguidas así como también la transformación watershed estocástica. El apartado 3 muestra los resultados experimentales obtenidos junto con la validación realizada usando una base de datos pública.

Y, finalmente, en el apartado 4 se recogen las conclusiones y algunas líneas de trabajo futuras.

2. Descripción del proceso

2.1. Algoritmo PCA

Para llevar a cabo la segmentación del DO (Figura 1) en primer lugar se calcula una imagen monocroma hallada a partir de la imagen de fondo de ojo mediante PCA [6]. La imagen monocroma será una combinación lineal de las componentes RGB donde se maximiza la separación de los distintos objetos que componen la imagen con el fin de detectar fácilmente el DO.

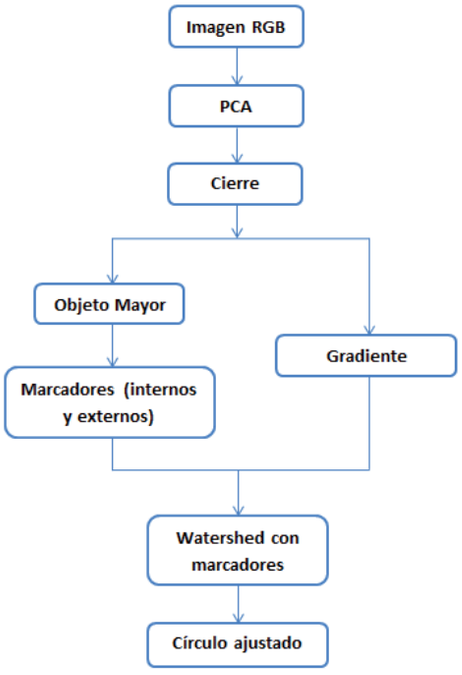


***Figura 1**. Diagrama de bloques de segmentación del disco óptico*

La imagen resultante de este algoritmo será la combinación de las componentes RGB de la imagen original multiplicadas por diferentes coeficientes, según la siguiente ecuación:

$$im = R \times c_R + G \times c_G + B \times c_B$$

, donde c_R , c_G y c_B son cada uno de los elementos del vector propio asociado al mayor autovalor, el cual determina la transformación lineal óptima, de la siguiente matriz de covarianzas:

$$C = \begin{pmatrix} c_{RR} & c_{RG} & c_{RB} \\ c_{RG} & c_{GG} & c_{GB} \\ c_{RB} & c_{GB} & c_{BB} \end{pmatrix}$$

Siendo:

$$c_{RG} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(R_i - \bar{R})(G_i - \bar{G})$$

$$\vdots$$

2.2. Morfología matemática

Una vez obtenida la imagen monocroma en la que mejor se aprecian las diferentes estructuras de la retina, como se puede observar en la *Figura 2 (b)*, el siguiente paso a realizar es un cierre morfológico.

La morfología matemática es una metodología de procesado no lineal basada en operaciones de máximos y mínimos cuyo objetivo es extraer estructuras relevantes de una imagen [7].

Aplicando un cierre morfológico (una dilatación seguida de una erosión con el mismo elemento estructurante) con un elemento estructurante circular y de tamaño 5 a la imagen monocroma logramos eliminar parte de los vasos sanguíneos que se encuentran dentro del DO, como se puede apreciar en la *Figura 2 (c)*. De esta manera se facilita mucho el trabajo a la hora de aplicar un umbral y escoger la región de interés. Este umbral se calcula en base a un porcentaje de los píxeles más intensos de la imagen. Concretamente está formada por la región más clara de la imagen que tiene un área alrededor de un 3% del área de la imagen (que es el porcentaje que en media suele ocupar el DO en una imagen de fondo de ojo).

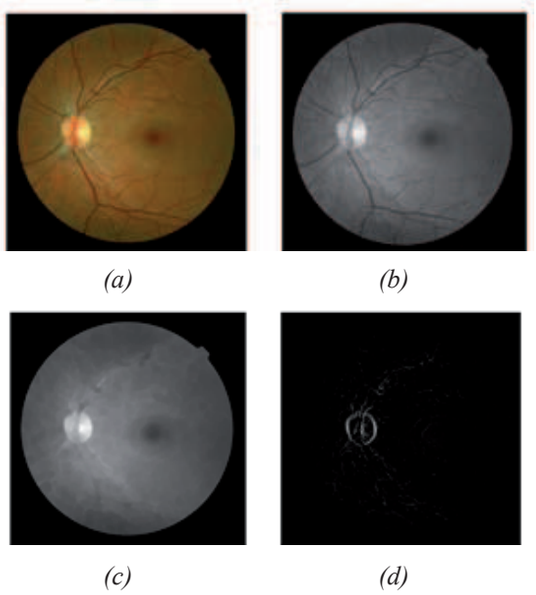


***Figura 2.** Imagen de fondo de ojo original (a), Imagen monocroma preprocesada (b), Imagen con cierre morfológico sobre monocroma (c) e Imagen gradiente (d).*

Seguidamente realizando la umbralización obtenemos una imagen binaria con la que aseguramos que el objeto mayor formará parte del DO. Haciendo uso de este objeto procedemos a generar una serie de marcadores que sean útiles a la hora de realizar posteriormente una transformación watershed con el objetivo de regenerar el contorno completo del DO.

2.3. Transformación watershed estocástica

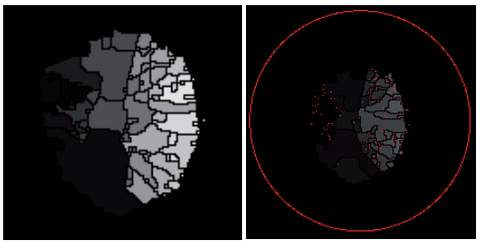
La transformación watershed [8] es una técnica de segmentación de imágenes de niveles de gris.

Este algoritmo es una potente herramienta de segmentación siempre que los mínimos de la imagen representen objetos de interés y los máximos las fronteras de separación entre objetos. Es por ello que la imagen de entrada de este algoritmo suele ser la imagen gradiente. En nuestro caso realizaremos la transformación con el gradiente del cierre morfológico de la imagen monocroma (*Figura 2 (d)*).

Un problema de este método es la sobresegmentación que es provocada por la existencia de numerosos mínimos locales en la imagen debidos normalmente a la existencia de ruido. Una solución a este problema es el uso de marcadores que indiquen de manera artificial los mínimos de la imagen. Cabe destacar que la elección de los marcadores necesarios en la transformada es crucial para que el algoritmo sea efectivo y robusto. También hay que tener en cuenta que el uso de pocos marcadores junto con la existencia de fronteras dentro del DO puede provocar que partes del mismo no sean detectadas.

Para resolver este punto conflictivo se utiliza una variante de la transformada watershed, llamada watershed estocástica [9]. En esta transformación unos marcadores internos son seleccionados aleatoriamente para construir una función densidad de probabilidad de los contornos usando simulaciones de Montecarlo de los watershed con dichos marcadores. Para descartar los marcadores no significativos, se utiliza un nuevo parámetro que relaciona la varianza de los píxeles candidatos a marcador con la de una semilla inicial la cual pertenece al objeto que se desea segmentar. En nuestro caso dicha semilla será el centro geodésico del objeto mayor mencionado con anterioridad. El objetivo de este parámetro es utilizarlo para escoger los marcadores dentro del DO y en regiones donde los contornos estén bien definidos para obtener un resultado óptimo.

Además, también es necesario el cálculo de un marcador externo, el cual realiza la función de limitar la zona a segmentar. Para ello calculamos una circunferencia centrada en el centro geodésico del objeto mayor y de radio igual al diámetro de esa superficie (*Figura 3*).



(a) *(b)*

Figura 3. *Imagen con las regiones de watershed segmentadas (a). Imagen con las regiones de watershed donde se pueden apreciar los marcadores internos y el marcador externo (b).*

2.4. Aproximación circular de la región de interés

Una vez obtenida la zona de interés mediante watershed hay que ajustar el resultado para eliminar falsos contornos que se detectan a través de la transformación debido en gran parte a los vasos sanguíneos que atraviesan el DO. Anteriormente hemos mencionado que realizábamos un cierre morfológico para eliminarlos pero no es suficiente por lo que aparecen ciertos salientes. En la bibliografía el ajuste final del DO se efectúa mediante elipses o círculos. En nuestro trabajo hemos realizado el ajuste por un círculo ya que posteriormente se utilizará este algoritmo como base para establecer una zona de interés de la retina concéntrica al DO según un protocolo estándar [10]. La *Figura 4* muestra en rojo el contorno del DO obtenido mediante la transformación y en blanco la aproximación circular.

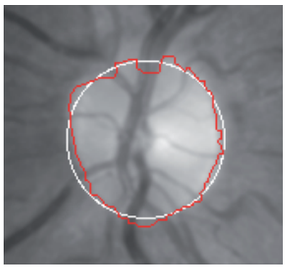


Figura 4. *Disco óptico segmentado mediante watershed (rojo) y con aproximación circular (blanco)*

3. Resultados

Para la validación del método se han utilizado las 110 imágenes procedentes de la base de datos pública DRIONS [11 y 12]. Esta base de datos consta de la imagen original de fondo de ojo, además de dos segmentaciones manuales del DO realizadas por diferentes especialistas. Debido a que el DO seleccionado por los especialistas carecía de forma circular, se ha realizado sobre el resultado de dicha segmentación manual la misma aproximación circular llevada a cabo sobre nuestros resultados. Tomamos como referencia (estándar de oro) las imágenes segmentadas del primer especialista. Además comparamos las imágenes del segundo especialista con el estándar de oro para apreciar que también existen diferencias entre ellos.

Para comprobar la bondad del método recurrimos a los coeficientes de Jaccard y de Dice los cuales describen el grado de semejanza existente entre los dos elementos comparados, siendo igual a 1 cuando la segmentación es perfecta. También se ha calculado la precisión y la fracción de verdaderos y falsos positivos (*Tabla 1*). La precisión (*accuracy* o Ac) viene determinada por la suma de los píxeles clasificados correctamente como DO y no-DO. La fracción de verdaderos positivos (*true position fraction* o TPF) se calcula dividiendo los píxeles clasificados correctamente como DO por el número total de píxeles considerados DO en el estándar de oro. Por último, la fracción de falsos positivos (*false positive fraction* o FPF) se halla dividiendo los píxeles mal clasificados como DO por el número total de píxeles no-DO en el estándar de oro.

El algoritmo ha sido implementado sobre Matlab. En lo que se refiere al tiempo de cálculo necesario para completar todo el proceso de segmentación, en un AMD Athlon Dual Core a 2.01 Ghz es de 5 segundos sobre una imagen de 600x400 píxeles.

Durante el desarrollo del algoritmo se implementaron distintos métodos para la detección del DO. Un método alternativo que fue implementado [13] consiste en aplicar un filtro alternado secuencial a la imagen RGB de fondo de ojo. Así se obtiene una imagen monocroma donde se logra diferenciar el DO de los distintos elementos que componen la imagen. El gran inconveniente de esta técnica es el elevado coste computacional que hace prácticamente inviable su utilización.

	Método propuesto	2º especialista
Jaccard	0.7692 ± 0.1745	0.8876 ± 0.0349
Dice	0.8546 ± 0.1564	0.9401 ± 0.0207
Ac	0.9889 ± 0.0096	0.9948 ± 0.0016
TPF	0.8105 ± 0.1769	0.9316 ± 0.0452
FPF	0.0029 ± 0.0050	0.0023 ± 0.0010

Tabla 1. *Comparación entre los resultados del método propuesto y los del 2º especialista.*

4. Conclusiones

A través de una imagen de fondo de ojo, el algoritmo propuesto es capaz de localizar automáticamente el DO. Con este método se pretende agilizar la detección temprana de patologías relacionadas con el fondo de ojo.

La principal ventaja es la total automatización del algoritmo, ya que no requiere ningún tipo de intervención por parte del especialista, logrando liberar recursos necesarios (especialistas) y reduciendo el tiempo en consulta médica, facilitando su uso en atención primaria.

Debido a la complejidad de las imágenes de fondo de ojo, el elevado número de elementos que la componen dificultan la segmentación perfecta, lo que produce que el ajuste final se realice mediante una aproximación circular.

En lo que se refiere a las líneas futuras, se podrían plantear las siguientes:

- Mejorar la aproximación circular mediante otras técnicas.
- Segmentar la copa del DO para poder realizar medidas como la relación copa/disco, que facilitarían la detección de enfermedades como el glaucoma.
- Implementación de un algoritmo de segmentación que optimice los resultados.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto IMIDTA/2010/47 y parcialmente por proyectos Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC), "CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition, an initiative of ISCIII" y el Programa de Investigación de Excelencia PROMETEO (Generalitat Valenciana. Consellería de Educación, 2008-157). Además, queremos mostrar nuestro agradecimiento por su participación a la Fundación Oftalmológica del Mediterráneo (FOM), así como a la base de datos DRIONS.

Referencias

[1] Chaudhuri, S., Chatterjee, S., Katz, N., Nelson, M., Goldbaum, M., 1989a. Automatic detection of the optic nerve in retinal images. In: Proceedings of the IEEE International Conference on Image Processing. Vol. 1. Singapore, pp. 1-5.

[2] Lee, S., Wang, Y., Lee, E., 1 999. A computer algorithm for automated detection and quantification of microaneurysms and haemorrhages in color retinal images. In: SPIE Conference on Image Perception and Performance. Vol. 3663. pp. 61-71.

[3] Li, H., Chutatape, O., 2004. Automated feature extraction in color retinal images by a model based approach. IEEE Trans. Biomed. Eng. 51 (2), 246-254.

[4] Walter, T., Klein, J., 2001. Segmentation of color fundus images of the human retina: Detection of the optic disc and the vascular tree using morphological techniques. In: ISMDA '01: Proceedings of the Second International Symposium on Medical Data Analysis. Springer-Verlag, London, UK, pp. 282-287.

[5] Reza, A., Eswaran, C., Hati, S., 2008. Automatic tracing of optic disc and exudates from color fundus images using fixed and variable thresholds. J. Med. Syst. 33, 73-80.

[6] John C. Russ. The Image Processing Handbook. 5th ed. CRC Press, 2007 (ISBN: 0849372542)

[7] Serra, J. (1982). Image Analysis and Mathematical Morphology, volume I. Ac. Press, London.

[8] Ortuño, J. E., Malpica, N., 2001. Algoritmo Morfológico de Segmentación de Imágenes de Resonancia Magnética Normales Ponderadas en T1. Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB).

[9] Angulo, J., Velasco-Forero, S., 2010. Semi-supervised hyperspectral image segmentation using regionalized stochastic watershed. Proceding SPIE 7695

[10] Tien Yin Wong, Michael D. Knudtson, Ronald Klein, Barbara E. K. Klein, Stacy M. Meuer, and Larry D. Hubbard, 2004. Computer-Assisted Measurement of Retinal Vessel Diameters in the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology *Volume 111, Number 6*

[11] Carmona, E.J., Rincon, M., 2008. Identification of the optic nerve head with genetic algorithms. Artificial Intelligence in Medicine 43, 243-259.

[12] Página web "Digital Retinal Images for Optic Nerve Segmentation Database". (Consultada en Julio 2011). http://www.ia.uned.es/~ejcarmona/DRIONS-DB.html

[13] Walter, T., Klein, J., 2002. A Contribution of Image Processing to the Diagnosis of Diabetic Retinopathy-Detection of Exudates in Color Fundus Images of the Human Retina. IEEE Transactions on Medical Imaging, VOL. 21, No. 10

Clustering *leader-follower* para la segmentación automática de estudios PET cardíacos.

J.M. Mateos-Pérez[1], C. García-Villalba[2], L. Cussó[1,2], M. Desco[1,2,3], J.J. Vaquero[3]

[1] CIBERSAM, España, jmmateos@mce.hggm.es

[2] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[3] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III, Madrid, España.

Resumen

Los estudios PET dinámicos proporcionan información cuantitativa acerca de la distribución del trazador empleado en un determinado tejido. El procedimiento convencional para estimar los parámetros cinéticos requiere la segmentación de la imagen para extraer las curvas de actividad (TAC, time-activity curves) para cada región a analizar. En la literatura se han propuesto varios métodos automáticos que requieren una estimación a priori del número de clases a emplear. En este trabajo se presenta la implementación de un algoritmo de "clustering" basado en un esquema "leader-follower", en el que el número final de clases es desconocido, para la segmentación automática de estudios PET cardíacos. El algoritmo agrupa los vóxeles en la imagen de acuerdo a su comportamiento temporal, utilizando para ello la correlación. Se han realizado pruebas en una simulación con un maniquí que contiene dos cilindros de distinto nivel de actividad, así como en un estudio de $^{13}NH_3$ con cerdos. La correlación entre las TACs obtenidas automáticamente y las obtenidas manualmente fue elevada (r > 0.98) en ambos casos.

1. Introducción

Los estudios dinámicos de imagen molecular proporcionan información cuantitativa acerca de la distribución espacial de diferentes trazadores, así como información funcional sobre los diferentes tejidos [1]. El procedimiento convencional para estimar los parámetros cinéticos requiere la segmentación de la imagen para obtener las curvas de actividad (TAC) de cada región. Esto puede hacerse manualmente, pero es un proceso lento, no repetible y dependiente del operador. Por lo tanto, en la literatura se han propuesto varios métodos automáticos [2-4].

Varios autores han utilizado técnicas de "clustering" para segmentar este tipo de estudios analizando la forma de las TACs [5-7], así como métodos que incluyen la información espacial dentro de sus métricas [8]. En estos métodos, el número de clases, definido *a priori*, es un parámetro fundamental para obtener unos buenos resultados [7].

En este trabajo se presenta un método de "clustering" alternativo para la extracción de las TAC que emplea un esquema *leader*-follower, en el que el número de clases no se conoce de antemano. Se ha utilizado la correlación como métrica principal y se ha probado el método en un estudio simulado y un estudio real en corazón de cerdo utilizando $^{13}NH_3$ como trazador.

2. Material y métodos

Sea $G(TAC_1,...,TAC_n)$ un grupo de n vóxeles que definen n TACs, sea $\bar{G}$ la TAC promedio de los vóxeles pertenecientes a un determinado grupo, y sea $\bar{\rho}_{G_j}$ el grado de correlación promedio de todos los vóxeles pertenecientes a ese grupo, con una amplitud media μ y una desviación estándar σ. Un vóxel con una TAC_i se incluye en un grupo G_j si:

1. La TAC es similar a aquellas pertenecientes a vóxeles ya incluidos en el grupo $\rho(\bar{G}_j, TAC_i) > \rho(\bar{G}_k, TAC_i), \forall j \neq k$, y su correlación es además superior a un umbral determinado $\rho(\bar{G}_j, TAC_i) > \bar{\rho}_{G_i}$

2. La amplitud para esta TAC_i es mayor que $\mu - \sigma$.

Si se cumplen estas dos condiciones, el voxel se incluye en el grupo j y los valores $\bar{G}_j$ se actualizan. La primera condición comprueba que el voxel puede pertenecer a ese grupo en particular, y la segunda fuerza al grupo a aceptar únicamente vóxeles cada vez menos ruidosos. Si el voxel no pertenece a ningún grupo de los ya creados, se genera uno nuevo.

Dado que el algoritmo produce un número elevado de grupos con pocos vóxeles, la interfaz muestra al usuario únicamente los 20 primeros, ordenados de forma descendente de acuerdo al resultado obtenido de realizar la operación *n_voxeles x amplitud_media* en cada grupo.

El algoritmo se ha desarrollado utilizando el lenguaje de programación Java y se ha implementado como un *plug-in* para la plataforma de análisis de imagen PMOD (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland). Todas las pruebas se han llevado a cabo en una estación de trabajo Intel Core 2 Quad CPU con 4 GB de RAM y Windows Vista como sistema operativo.

Se utilizó una simulación de un cilindro con dos regiones diferenciadas, cada una con un nivel de actividad distinta, para probar el algoritmo. La actividad para cada una de las regiones queda definida por las siguientes ecuaciones:

$$C(t)_{hot} = \frac{k_1}{k_2} C_a + C_a(4 - \frac{k_1}{k_2}) e^{-k_2 t},\ k_1 = 0.01\,\mathrm{min}^{-1}, k_2 = 0.05\,\mathrm{min}^{-1}$$

$$C(t)_{cold} = \frac{k_1}{k_2} C_a - \frac{k_1}{k_2} C_a e^{-k_2 t},\ k_1 = 0.05\,\mathrm{min}^{-1}, k_2 = 0.01\,\mathrm{min}^{-1}$$

En la ecuación anterior, C_a = 12.4 µCi/ml. El tamaño de matriz es de 175 x 175 x 61 vóxeles, con un tamaño de vóxel de 1mm x 1mm x 2mm. Se simularon 20 *frames* de 60 segundos cada uno y se reconstruyó el estudio con FBP.

También se utilizó un estudio cardíaco en cerdo empleando $^{13}NH_3$ como trazador. Se administraron 740 MBq y la adquisición de la imagen se realizó con un tamaño de matriz de 128 x 128 x 47, con un tamaño de vóxel de 2.34 x 2.34 x 3.27mm. Se adquirieron 25 *frames* durante un total de 900 segundos (18 x 5s, 2 x 15s, 3 x 60s, 2 x 300s). La inyección se realizó en forma de bolo utilizando un inyector automático. Para la reconstrucción se empleó 2D-OSEM, 4 iteraciones, 8 subsets.

Para poder realizar la comparativa con el resultado obtenido de forma manual, un técnico experto segmentó el estudio de cerdo y obtuvo la TAC a partir de la imagen. Para el estudio simulado, se midió la correlación entre las curvas obtenidas y la curva teórica de actividad.

3. Resultados

La segmentación de ambos estudios se realizó en un tiempo de 21 segundos para el estudio simulado y 22 segundos para el estudio en cerdo.

En la figura 1 puede observarse el resultado gráfico de la segmentación del estudio simulado. Las curvas de actividad obtenidas pueden verse en la figura 2.

De los resultados del estudio de cerdo se seleccionaron las regiones correspondientes a las regiones de ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y miocardio (figura 3). Las curvas de actividad obtenidas de cada una de estas regiones, así como los valores obtenidos de forma manual, pueden verse en la figura 4.

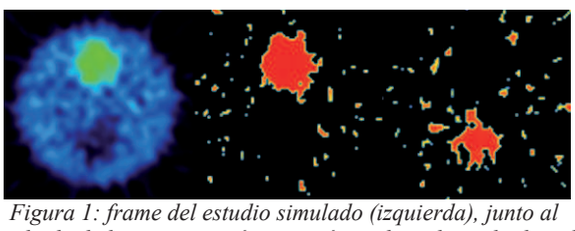


Figura 1: frame del estudio simulado (izquierda), junto al resultado de la segmentación automática de ambos cilindros de actividad (centro y derecha).

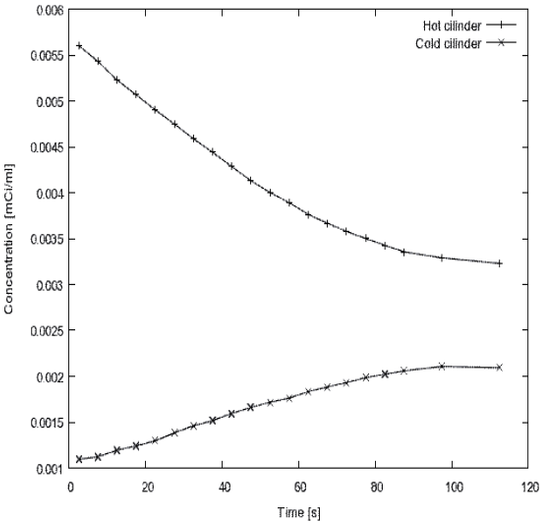


Figura 2: TACs automáticamente extraídas de ambos cilindros de actividad del estudio simulado.

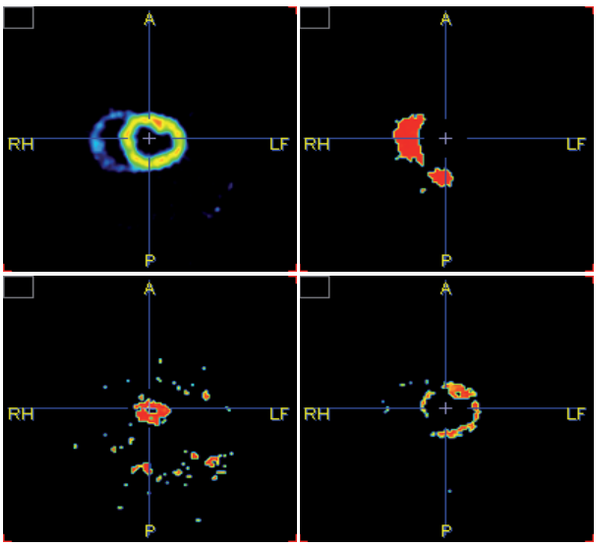


Figura 3: frame de referencia para el estudio en cerdo (superior izquierda) y regiones automáticamente segmentadas para ventrículo derecho (superior derecha), ventrículo izquierdo (inferior izquierda) y miocardio (inferior derecha).

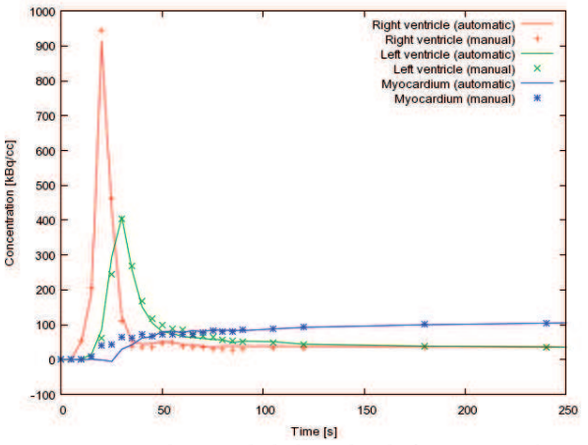


Figura 4: curvas de actividad obtenidas de forma automática (líneas) y manual (puntos) para el estudio en cerdo. Error para ventrículo izquierdo = 9.8% (r = 0.99), ventrículo derecho = 8.68% (r = 0.99), miocardio = 12.65% (r = 0.93).

4. Discusión

La segmentación se obtuvo de forma rápida en ambos estudios, siendo capaz el algoritmo de extraer las TACs de todas las regiones de interés deseadas.

En el caso del estudio simulado, puede observarse que las curvas de actividad obtenidas mantienen una alta correlación con la curva teórica de actividad de la simulación.

En el estudio en cerdo, pudieron separarse con éxito ambos ventrículos y el miocardio. Aún habiendo empleado un estudio completo, esto es, sin enmascarar previamente únicamente la región cardíaca, el algoritmo fue capaz de extraer el ventrículo izquierdo del pulmón, regiones que tienen TACs similares. La correlación de las curvas extraídas con este método y las obtenidas de forma manual también es elevada (r = 0.99 en el caso de los ventrículos).

5. Conclusión

Se ha desarrollado un método automático de segmentación para estudios dinámicos que no necesita de información *a priori*. Los resultados preliminares son prometedores; potencialmente, este método podría aplicarse a cualquier tipo de estudio dinámico.

Referencias

[1] R. Weissleder and U. Mahmood, "Molecular Imaging," Radiology, vol. 219, 2001, pp. 316-333.

[2] G. El Fakhri, A. Sitek, B. Guérin, M.F. Kijewski, M.F. Di Carli, and S.C. Moore, "Quantitative dynamic cardiac 82Rb PET using generalized factor and compartment analyses.," Journal of nuc lear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, vol. 46, Aug. 2005, pp. 1264-71.

[3] D.C. Barber, "The use of pri ncipal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies.," Physics in medicine and biology, vol. 25, Mar. 1980, pp. 283-92.

[4] R. Di Paola, J.P. Bazin, F. Aubry, A. Aurengo, F. Cavailloles, J.Y. Herry, and E. Kahn, "Handling of Dynamic Sequences in Nuclear Medicine," IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 29, 1982, pp. 1310-1321.

[5] J.G. Brankov, N.P. Galatsanos, and M.N. Wernick, "Segmentation of Dynamic PET or fMRI Images Based on a Similarity Metric," IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 50, Oct. 2003, pp. 1410-1414.

[6] R. Maroy, R. Boisgard, C. Comtat, V. Frouin, P. Cathier, E. Duchesnay, F. Dollé, P.E. Nielsen, R. Trébossen, and B. Tavitian, "Segmentation of rodent whole-body dynamic PET images: an unsupervised method based on voxe l dynamics.," IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 27, Mar. 2008, pp. 342-54.

[7] K.-P. Wong, D. Feng, S.R. Meikle, and M.J. Fulham, "Segmentation of d ynamic PET images using cluster analysis," IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 49, Feb. 2002, pp. 200-207.

[8] J. Cheng-Liao and J. Qi, "Segmentation of mouse dynamic PET images using a multiphase level set method.," Physics in medicine and biology, vol. 55, Nov. 2010, pp. 6549-69.

Segmentation and parcellation of spinal cord from diffusion weighted images: Application to patients with hereditary spastic paraplegia disorder

Y. Alemán[1], S. Reig[1,2], F.J. Navas[1], J. Guzmán[3], J. Romero[3], J. Sánchez[4], F.J. Grandas[5], M. Desco[1,2,6]

[1] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
{yaleman,mustela,jnavas,desco}@hggm.es.

[2] Centro de investigación biomédica en red en salud mental (CIBERSAM), Spain

[3] Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain

[4] Philips Medical Systems, Healthcare Research, Madrid. Spain

[5] Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain

[6] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid. Spain

Abstract

The aim of this paper is two-fold: one, we present an image processing pipeline for spinal cord diffusion weighted MRI processing and two, we show the applicability of our method in patients with a severe spinal cord disease. (hereditary spastic paraplegia). The pipeline includes automatic spinal cord segmentation from diffusion tensor images, spinal cord curvature estimation and automatic spinal cord parcellation. The segmentation step employs a weighted principal eigenvector dot product between a voxel and its neighborhood as similarity function. Once the dot products are computed the tensorial segmentation problem becomes a scalar one, which is solved by anisotropic filtering and thresholding. A binary thinning algorithm is used to extract the centerlines ("skeleton") from the spinal cord and the spatial curvature of the skeleton is estimated. The skeleton curvature values are used to produce transverse planes to the spinal cord and true spinal cord cross-sections. Those sections are parcellated in four anatomically meaningful regions: anterior-right, anterior-left, posterior-right and posterior-left using an area preserving algorithm. For each parcellated region two biomarkers, Fractional Anisotropy (FA) and cross-sectional area are computed. Biomarkers profiles, showing the biomarkers variation along the spinal cord, are created for each region to study its relationship with Hereditary Spastic Paraplegia disorder.

The automatic segmentation results were compared to manual segmentations performed by an expert in spinal cord anatomy, using the Dice Similarity Index (DSI). In a patient with Hereditary Spastic Paraplegia disease, the FA profiles showed decreased FA values in posterior lower regions of the spinal cord.

1. Motivation

The spinal cord is the largest nervous tract in the human body with a diameter of approximately 10-13 mm. From the brain, the spinal cord descends down the middle of the back and is surrounded and protected by th e bony vertebral column.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an established tool for the diagnosis of multiple spinal cord disorders (multiple sclerosis, infarction, etc.) and its serial application can provide new insights in pathological mechanisms which lead to (progressive) disability.

Diffusion tensor imaging (DTI) is a modality of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging that has been widely used to probe the diffusion of water molecules in biological tissues. In nerve fibers, water diffusion is strongly influenced by the presence of axonal membranes and myelin sheaths [1].

The mathematical model of diffusion make it possible to extract several useful scalar measures from diffusion tensor images (e.g. Fractional Anysotropy(FA), Mean Diffusivity (MD), etc).

The majority of nerve fibers in the spinal cord run longitudinally (lengthwise), playing an important role in connecting the brain to the peripheral nerves. For this reason, there is a growing interest in using DTI for evaluation of spinal cord pathology.

Previous MRI-DTI studies have provided the cross-sectional area [2] and the FA at specific anatomical levels of the spinal cord [3] as quantitative measures of spinal cord pathology. However, the methods used in these studies were time consuming, required considerable manual intervention and do not show how these measurements varies along the spinal cord [2, 3].
For this reason, the objective of this work is to create a robust automatic pipeline for spinal cord image processing.
The first step of the pipeline consists in the creation of an algorithm in order to segment the spinal cord. Secondly, the natural curvature of the spinal cord is estimated and used to automatically generate cross-sectional planes of the spinal cord. Thirdly, combining the curvature measures with the transverse planes in an area-preserving algorithm allows for an automatic labeling of the spinal cord into four regions of interest (ROIs). Finally, cross-sectional area and Fractional Anisotropy (FA) profiles are computed. These profiles show how FA and cross-sectional area varies along the spinal cord.

This pipeline processing was applied to the study of patients diagnosed with Hereditary Spastic Paraplegia (HSP) which is a r are, inherited, severe spinal cord disorder. The hallmark symptom of HSP is progressive gait impairment due to increasing muscle spasms, appearing between the second and fourth decade of life [4].

2. Materials and Methods

Subjects

For this study, five subjects from our database of images for spinal cord analysis were randomly selected . All of them were patients diagnosed with HSP at different stages of the disease. There are 3 females and 2 males subjects with an age range from 26 to 69 years old.

MRI Data Acquisition

A 1.5 T clinical MRI scanner (Achieva, Philips Medical Systems) and a s urface coil were used for data acquisition. Anatomical scans were acquired with the following parameters: T2-weighted Turbo Spin Echo sequence, same orientation plane as for diffusion-weighted data (sagittal), 512 x 5 12 matrix, 9 slices, no gap, TR = 3500 msec, TE = 120 msec, flip angle = 90, voxel size 4 x 0.5 x 0.5 mm.
DTI data was acquired using a single-shot spin echo (SE) EPI sequence with the following scanning parameters: imaging plane: sagittal; phase encoding direction: A–P; TE = 95msec, TR = 2677 msec; EPI factor = 77; number of slices = 21; interslice gap = 0 mm; voxel size = 1.45 x 1.45 x 1.55 mm; acquisition matrix 192 x 192. Six diffusion weighted images were acquired with b value = 800 $\frac{s}{mm^2}$ over 6 directions following an icosahedral scheme and a single non-diffusion weighted image.

2.1. Data Processing: Spinal cord segmentation

Eddy current correction and estimation of tensor and scalar values were performed using the freely available software FSL (http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/).

Automatic Spinal cord segmentation
The spinal cord is a highly oriented structure, therefore estimated eigenvectors have similar spatial orientations and similar diffusion properties (See Figure 1b). For this reason, the diffusion properties such as FA and principal eigenvectors can be used to detect the voxels that belong to the spinal cord. We proposed the following expression as a similarity measure:

$$SM = FA_i.FA_j \left| \vec{v}_{1i} \cdot \vec{v}_{1j} \right| \qquad (2.1)$$

Where FA_i and FA_j are the fractional anisotropy values for the voxel i and its neighbor j respectively. The expression inside the brackets represents the absolute value of the dot product between the principal eigenvector of the voxel i and the principal eigenvector of its neighbor, voxel j.

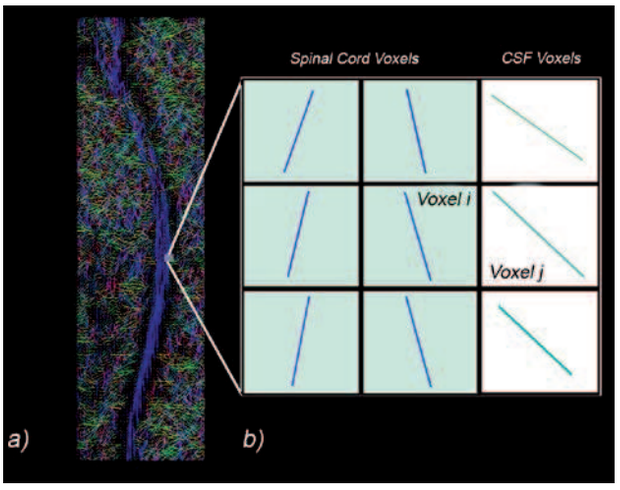


Figure 1. a) *Main eigenvector of the diffusion tensor.* ***b)*** *The eigenvectors have similar spatial orientations if they belong to the spinal cord because it is a highly oriented structure.*

The dot product was computed for the 26 neighbours of every voxel. The sum of these 26 d ot products will be a scalar between 0 and 26 that will be close to 26 if all the surrounding voxels have similar, anisotropic, diffusion properties and close to 0 if the diffusion properties are different. In this step the tensorial segmentation problem becomes a scalar one which was solved by the following conventional image processing techniques:
Firstly, an edge-preserving filter is applied iteratively until the mean square difference between the filtered image at iteration n-1 and the filtered image at iteration n was less than 8%. This threshold was chosen after empirical exploration. Thereafter, the image was binarized through identifying the spinal cord regions with the lower intensity variations during the iterations and zeroing out the rest of the image.

Secondly, the binarized image was used to find the connected components (objects) in the image. A three-dimensional six-connected neighborhood was employed to quantitatively specify when two objects are considered as connected. Then, the object with the highest number of connected voxels was labeled as the spinal cord.

The dice similarity index (DSI) was used as a quantitative similarity measure between the manual automatic segmentation of the spinal cords.

2.2. Data Processing: Local curvature estimation

Once the spinal cord is segmented, cross-sectional planes of the spinal cord are produced using the estimated natural curvature of the spinal cord. If the planes chosen to measure area are not perpendicular to the spinal cord then this will bias the measurement (this is shown in Figure 2).

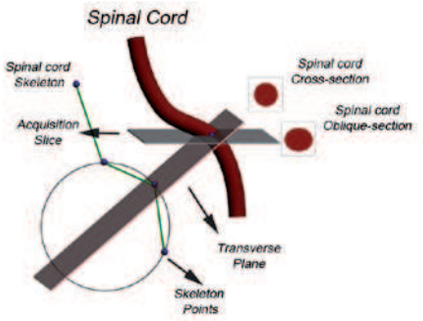


Figure 2. *Different sections of the spinal cord taken from different cut planes.*

Following standard image acquisition the slices do n ot remain perpendicular to the medial axis of the spinal cord because of the natural curvature of the spinal cord. This leads to an inaccurate estimation of FA and area. Therefore we developed an acquisition algorithm that follows the natural spinal cord curvature in order to obtain planes that are perpendicular to the spinal cord medial axis.

A binary thinning algorithm is used for finding the centerlines (”skeleton”) of objects in the input image. The general idea is to erode the object surface iteratively until only the skeleton remains. Erosion has to be performed symmetrically for two reasons: 1) guarantee a medial position of the skeleton lines and 2) preservation of the object “connectedness” [5].

After, the spinal cord curvature estimation at each point in the skeleton is performed as follows (Figure 3):

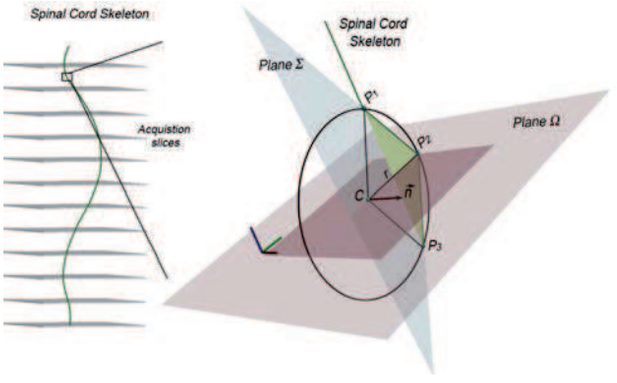


Figure 3. *Curvature profile estimation.*

Looking at Figure 3, to compute the curvature at point P2 its two neighboring points (P1 and P3) are selected. P1, P2 and P3 define a plane (Plane Σ) and a triangle in the space if they are not collinear. The circumcicle of the triangle is contained in the plane Σ and the inverse of its radius is the curvature index at P2. The normal vector ($\vec{\mathbf{n}}$) to the plane Σ in the center of the circumference is estimated. T hen, the transverse plane (Plane Ω) can be computed using the vectors $\mathbf{CP}_2$ and $\vec{\mathbf{n}}$.

The plane Ω is perpendicular to the spinal cord at P2 and it is used to obtain an accurate estimation of the cross-sectional region of the spinal cord. This procedure is performed for each point in the skeleton and a curvature profile along the skeleton is computed. Then, the curvature profile is used to straighten the spinal cord (See Figure 4).

2.3. Data Processing: Spinal cord parcellation

The slice with the highest area of the straightened spinal cord is selected. Then, a labeled ellipse is fitted to its boundaries. The four labels of the ellipse are: Anterior Left, Anterior Right, Posterior Left and Posterior Right.

Those labels are propagated through the straightened spinal cord using a preserving area algorithm in order to obtain a whole spinal cord parcellation.

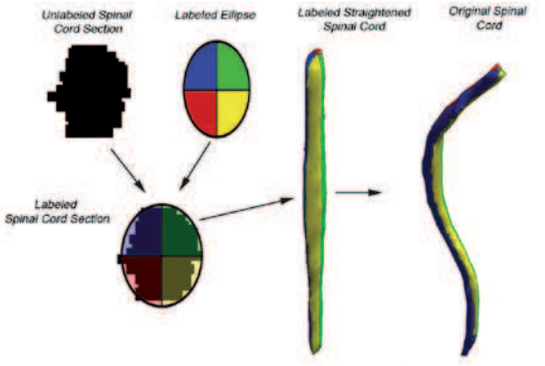


Figure 4. *Spinal cord parcellation process. Green = Anterior Left, Yellow = Anterior Right, Red = Posterior Left, Yellow = Posterior Right,*

This procedure allows for the calculation of FA and Area profiles through each spinal cord region.

The pipeline was applied to five patients to obtain their FA and area profiles per each spinal cord region.

3. Results

The FA images were manually segmented by an expert and automatically by our pipeline to compare results between manual and automatic segmentation.

DSI results for five subjects (Table 1) range from 0 %, indicating no spatial overlap between manual and automatic parcellations, to 100 %, indicating complete overlap.

	Manual Segmentation Volume (mm^3)	Automatic Segmentation Volume (mm^3)	Dice Similarity Index (%)
Pat. 1	15664.6	14474.2	86.1 ± 10.9

Pat. 2	10327.4	9971.7	85.4 ± 11.1
Pat. 3	10598.0	10696.9	90.3 ± 5.9
Pat. 4	14385.6	11712.2	83.6 ± 11.0
Pat. 5	9022.3	9539.9	92.1 ± 6.4

Table 1. *Mean Dice Similarity Index for all the subjects.*

The DSI values for each subject were computed slice by slice to obtain a better estimation of this measure. Then, all the slice DSI values were averaged to obtain a single value per subject.

In Figure 5a, the x-axis represents the geodesic distance (mm) along the spinal cord and the y-axis represents the mean Region-of-Interest FA at distance x. Figure 5b, the y-axis represents total ROI area (mm2) at distance x.

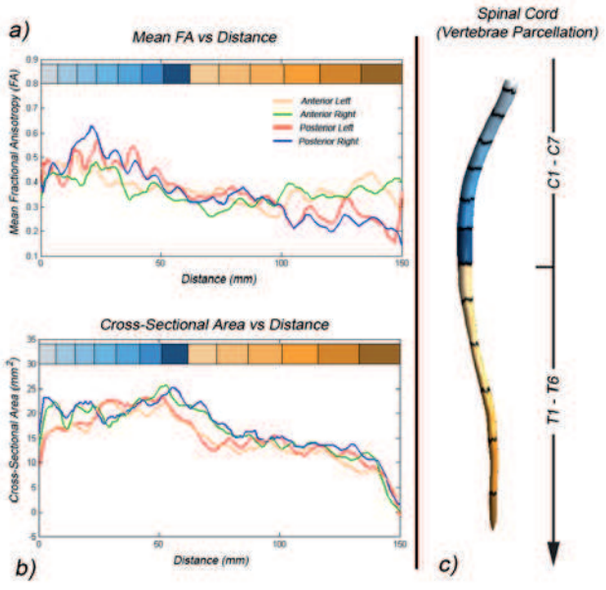


Figure 5. a) *X-axis: Geodesic distance (mm) along the spinal cord. Y-axis: mean ROI-FA at distance x.* ***b)*** *the y-axis represents total ROI area (mm2) at distance x.* ***c)*** *Spinal cord vertebrae parcellation.* ***Blue****= Cervical vertebrae (From C1 to C7).* ***Orange*** *(Thoracic vertebrae (From T1 to T6).*

Figure 5 indicates that the four ROIs Area profiles do not indicate any local difference in Area along the spinal cord. Figure 5 further shows decreasing FA values in the lower posterior regions of the spinal cord.

4. Discussion

We found decreasing FA values in bilateral lower posterior regions of the spinal cord (Figure 5A, red and blue lines). This result is coherent with a previous landmark study reporting increased pathology in lower spinal cord regions in patients with HSP [4].

The current work suffers from several limitations which have to be taken into account when interpreting the results. In general, studies using DTI in patients with severe spinal cord disease suffer from low image resolution. This is due to the size of the spinal cord and the limited image acquisition time because of the patient's pathology.

The accuracy of the automatic segmentation depends heavily on the resolution of the diffusion weighted image. At a higher image resolution the partial volume effect over the diffusion is less and this aids in clarifying the boundary of the spinal cord in the anisotropic filtering. Additionally, prior studies have shown that it is necessary to increase the number of diffusion encoding directions to obtain more accurate estimations of the diffusion tensors. Nevertheless, we deem our method valid. The automatic parcellation was shown to be comparable to that produced by an expert rater, all Dice Similarity Index values were over 80%, which indicates a high spatial correspondence between both segmentations.

There is considerable natural variation in the spinal cord cross-sectional area. This variation may be related to the size of the subjects and it may be important to control for this variation in between-group studies. Future studies should investigate whether and how cross-sectional spinal cord area fluctuates with size in patients with HSP. In normal controls, cranial size is significantly correlated with spinal cord area [2]. However, we did not compare Area between patients; therefore controlling for size was not necessary.

5. Conclusions

The automatic pipeline presented here constitutes an improvement in spinal cord image processing as it provides accurate estimations of FA and Area and also provides fast, reliable automatic segmentations of the spinal cord.

Acknowledgement

Instituto de Salud Carlos III, FIS PS09/00830 "AMIT (Advanced Molecular Imaging Technologies), CENIT Consorcios Estratégicos Nacionales en Investigación Técnica) project sponsored by CDTI (Centro para el Desarrollo Tecnológico e Industrial)".

References

[1] Basser P., Matiello J., LeBihan D. *MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging.* Biophysics Journal. Vol66. p259-267.1994.

[2] Mark A. Horsfield.,Stefania Sala, Mohit Neema, Martina Absinta, Anshika Bakshi, Maria Pia Sormani, Maria A. Rocca, Rohit Bakshi, Massimo Filippi. *Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: Application in multiple sclerosis.* NeuroImage 50 (2010) 446–455

[3] F. N. Golabchi, D. H. Brooks, W. S. Hoge, U. De Girolami, S. E. Maier. *Pixel-based Comparison of Spinal Cord MR Diffusion Anisotropy with Axon Packing Parameters.* Magn Reson Med. 2010 June ; 63(6): 1510–1519.

[4] Harding AE. *Hereditary "pure" spastic paraplegia: A clinical and genetic study of 22 families*. J Neurol Neurosurg Pyschiatry 1981; 44: 871-883

[5] Ta-Chih Lee and Rangasami L. Kashyap. *Building skeleton models via 3-D medial surface/axis thinning algorithms.* Computer Vision, Graphics, and Image Processing, 56(6):462–478, 1994

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Biomecánica y Biomateriales

Moderadores: Pedro Vera, Manuel Doblare
Aula B: Philips

Productos y Soluciones

Diagnóstico por Imagen

Radiología
Equipos de RX portátiles
RX convencional y digital
Fluoroscopia telemandada
Arcos en C móviles para quirófano
Sistemas de radiografía computarizada
Mamógrafos analógicos y digitales
Ortopantomógrafos
Sist. radiología vascular y cardiovascular

TAC
Cardiológicos y Multicorte

Resonancia Magnética
Campos medio, alto, ultra alto

Medicina Nuclear
Gammacámaras / PET / CT

Consultoría y Formación

Ultrasonidos

Ecografía / Ecocardio
Abdominal
Vascular
Obstetricia
Ginecología
Urología
Anestesia / UCI

Servicios de Soporte al Cliente

Informática Médica

PACS / RIS
Sist. Información Clínica
Críticos / Cardio. / Obst. / Anest.

Terapias Domiciliarias

Perturbaciones respiratorias del sueño
CPAP / Polisomnógrafos / Mascarillas nasales y oronasales

Ventilación domiciliaria
Bipaps / Ventiladores mixtos / Equipos de Tos Asistida

Oxigenoterapia
Concentradores portátiles y estacionarios

Administración medicación por vía inhalatoria
Nebulizadores y Compres. / Aerosolterapia / Tratamiento del asma

Electromedicina

Anestesia / UCI / Urgencias
Monitores de Paciente
Centrales de Monitoriz.
Telemetrías

Obstetricia
Cardiotocógrafos
Centrales Obstétricas

Soluciones para Cardiología y Emergencias Médicas
Electrocardiógrafos
Desfibriladores
Sistemas de arritmias
Sistemas Holter

Soluciones para Ventilación Hospitalaria y Cuidados Perinatales

Material Fungible / Accesorios

Delegaciones

Delegación Central

PHILIPS IBÉRICA, S.A.U.
Cuidado de la Salud
C/ María de Portugal 1
Sanchinarro - 28050 Madrid
Tel: 91 566 90 00 – Fax: 91 403 42 69
Email: pms.spain@philips.com
www.medical.philips.com

Barcelona
93 223 99 20

Bilbao
94 439 98 61

Sevilla
95 492 49 60

Valencia
96 361 44 13

Tenerife
92 265 31 62

Málaga
95 232 99 08

Zaragoza
97 627 66 34

Santiago
620 98 97 06

PHILIPS

Parámetros geométricos simples vs biodeterminantes geométricos como predictores de la tensión de pared en aneurismas de aorta abdominal (AAA)

G. Vilalta[1], G.A. Salgado[2], J.A. Vilalta[3], F. Nieto[1], C. Vaquero[4], M.A. Pérez[2],

[1] CARTIF Centro tecnológico, Parque Tecnológico de Boecillo, Valladolid, España, {guivil,felnie}@cartif.es

[2] Instituto de las Tecnologías Avanzadas de la Producción-ITAP, Universidad de Valladolid, 47011, España, marper@eis.uva.es,

[3] Instituto Superior Politécnico José A. Echeverría, Departamento de Ingeniería Industrial, La Habana, 19340, Cuba, jvilalta@ind.cujae.edu.cu

[4] Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España, cvaquero@med.uva.es

Resumen

En el presente trabajo se ha obtenido, mediante técnicas no invasivas, la distribución de tensiones tangenciales en la pared arterial en modelos idealizados de AAA sobre bases personalizadas. También se obtuvieron las correlaciones entre la tensión máxima de pared y los parámetros geométricos simples (aquellos obtenidos directamente de las TAC) y los biodeterminantes geométricos (obtenidos a partir de relaciones entre los parámetros geométricos), mediante coeficientes de correlación de Pearson. Se utilizaron ochenta y un modelos idealizados, variando los principales parámetros geométricos: diámetro máximo transversal D, longitud L, grado de asimetría β, y espesor de pared. En todas las geometrías se mantuvo constante el diámetro que representa la aorta infrarenal. La tensión tangencial de pared fue determinada usando la técnica de elementos finitos. La pared arterial se modeló como incompresible, isotrópica, homogénea e hipereslática cargada con una presión estática de 16kPa. Los resultados mostraron que la tensión máxima de pared, cuyos valores variaron entre 10.20 y 40.03 N/cm^2 (valor medio 20.63 ± 1.77 N/cm^2), puede constituirse como un factor fiable de predicción de la ruptura de AAA. Los bioderterminantes geométricos se correlacionan mejor con la tensión máxima de pared (TMP) que los parámetros geométricos simples.

1. Motivación

Uno de los grandes retos al que se enfrentan los cirujanos vasculares a día de hoy, es la evaluación precisa del riesgo de ruptura de los aneurismas de aorta abdominal, lo que les permitiría tomar las decisiones más adecuadas de acuerdo al grado de desarrollo de la patología y al estado clínico de cada paciente. El actual pensamiento clínico generalizado es que la ruptura del aneurisma se pronostica monitorizando su diámetro máximo y/o su tasa de crecimiento, aconsejándose la intervención quirúrgica cuando el aneurisma alcanza 5-5.5 cm de diámetro y/o crece 0.5 cm/año. Sin embargo, se ha demostrado que estos criterios, aunque tienen una base empírica significativa, son insuficientes pues no tienen una fundamentación físicamente consistente y fallan.

Resultados de investigación recientes, consideran que la tensión máxima de pared (TMP) puede ser un criterio superior al diámetro máximo como predictor fiable del riesgo de ruptura. Existe evidencia de que el valor de la TP depende de la geometría del aneurisma. Estudios iniciales [1], han sugerido que algunos parámetros geométricos (volumen del AAA, diámetro máximo, máxima distensión de la pared, etc) no son predictores fiables de las tensiones de pared. Esto ha llevado a la necesidad de identificar otras características geométricas relacionadas, principalmente, con la línea media del lumen. Por ejemplo, la curvatura media de ésta, en aneurismas con trombo intraluminal (TIL), está altamente correlacionada con la TMP [2]. En [3] se destaca el rol de la asimetría de los AAA y del índice de tortuosidad como complemento útil al diámetro máximo en la evaluación del riesgo de ruptura. Teniendo en cuenta las escalas de tiempo que caracterizan la evolución de los AAA, ha sido propuesto un método para la determinación del riesgo de ruptura, empleando el concepto de biodeterminantes geométricos (BDGs) [4, 5].

Teniendo en cuenta estos aspectos, el objetivo del presente trabajo es caracterizar la influencia de la geometría de los AAAs en el riesgo de ruptura, mediante la determinación de correlaciones entre los parámetros geométricos simples y los biodeterminantes geométricos, con la TMP.

2. Métodos y Materiales

2.1 Geometría del AAA

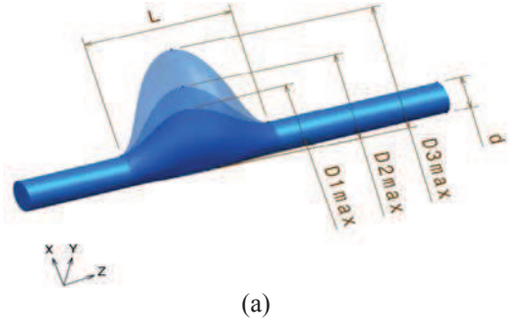
Ochenta y un modelos idealizados de AAA han sido generados en CATIA V.5R19 (Dessault Systèmes, Paris) usando la geometría básica presentada en [6], la cual ha sido modificada para parametrizar los modelos de aneurismas, a fin de poder representar diferentes etapas de desarrollo de la patología, sobre bases personalizadas.

El modelo básico está caracterizado por una sección circular perpendicular al eje-z de la geometría, el cual coincide con la línea central y está dividido en tres regiones. La región de entrada o proximal tiene 60 mm de longitud y diámetro constante d=20 mm (valor típico de la aorta humana sana). La región distal o de salida, tiene el mismo diámetro y una longitud equivalente a 5d, que permite garantizar que la condición de contorno aplicada no afecte la característica global del flujo dentro del saco aneurismático. El segmento dilatado de la geometría representa el AAA, cuyas dimensiones características son

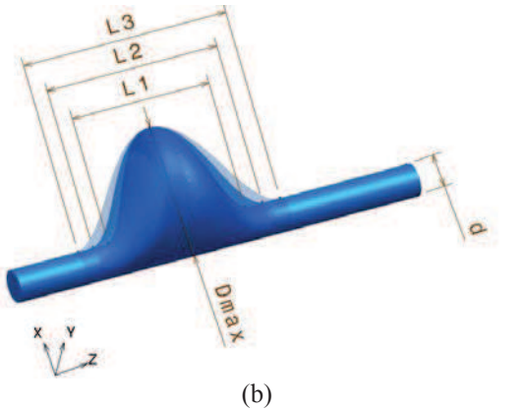
la longitud L y un diámetro variable entre d y el valor máximo del diámetro D en la sección media.

Las variables que definen el modelo parametrizado son: el diámetro máximo D, la longitud L, el grado de asimetría β y el espesor de la pared arterial t. El diámetro máximo varió entre 30 mm (considerado como el valor de referencia para la formación de un aneurisma) y 80 mm (valor superior al valor umbral considerado para reparación electiva e inusual para la práctica clínica). Considerando las estadísticas clínicas, se acepta que la longitud del segmento que representa el AAA, se encuentra entre 90 mm y 130 mm. El grado de asimetría varía entre 0.2 (aneurisma altamente asimétrico) y 1.0 (simétrico). Los valores de espesor de pared se ubican entre 1.79 y 2.1 mm. Al estar basados en valores reales, la combinación de estos parámetros permite representar cualquier etapa de desarrollo del aneurisma, siendo ésta una de las ventajas de la metodología empleada.

La figura 1 muestra una representación esquemática de los modelos idealizados de AAA, con: a) diámetro máximo variable, b) longitud variable.



(a)



(b)

***Figura 1**. Esquema que representa el modelo geométrico de AAA utilizado, mostrando la forma en que se han modificado algunos de los parámetros (D y L).*

Para optimizar el número de modelos a ejecutar, se diseñó un experimento factorial empleando 4 variables (diámetro máximo, longitud, asimetría y espesor de pared) y 3 niveles (bajo, medio y alto). La matriz que representa la combinación de parámetros geométricos se muestra en la tabla 1.

Parámetro geométrico	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
Diámetro, D (mm)	30	55	80
Longitud, L (mm)	90	110	130
Asimetría, β (-)	0.2	0.6	1.0
Espesor, t (mm)	1.79	2.0	2.1

Tabla No.1 Matriz resultante del diseño de experimento factorial, para determinar la cantidad de modelos a utilizar.

2.2 Ecuaciones de gobierno y condiciones de contorno

Considerando esencial la aplicación de un modelo constitutivo que represente de forma fiel el comportamiento biológico de la pared arterial, se ha decidido utilizar el modelo material de deformaciones finitas propuesto en [7], para caracterizar la pared arterial. Este modelo, que es reconocido como uno de los que mejor describe la biomecánica de la pared, considera que ésta es incompresible, isotrópica, homogénea e hipereslática, con densidad 1.2 g/cm^3. Uno de los aspectos importantes de este modelo, es que las propiedades mecánicas de la pared arterial se definen a través de dos parámetros: C_1 y C_2, empleándose los valores medios dentro del intervalo de confianza para el cual fueron definidos: C_1=188.1 N/cm^2 y C_2=17.4 N/cm^2.

Teniendo en cuenta que el valor máximo de la tensión de pared ocurre durante la fase sistólica, en todos los modelos se utilizó una carga sobre la pared interior del aneurisma equivalente a 120 mmHg. La superficie exterior del AAA fue considerada libre de carga sin tensiones residuales, como ha sido reportado en trabajos previos con buenos resultados [8]. El modelo fue restringido, tanto en el cuello proximal como en el distal, en la dirección longitudinal para simular el efecto que produce la posición del aneurisma entre la arteria renal y la bifurcación iliaca. No se aplicaron restricciones en la dirección radial.

Finalmente, se ha despreciado el valor de la carga inducida por el flujo sanguíneo ya que es de esperar que su influencia sobre los resultados de la tensión de pared, sea despreciable [9].

A partir de estas condiciones, se realizó un análisis computacional estático de las tensiones utilizando el código de análisis por elementos finitos ANSYS v11 (ANSYS Inc., Canonsbury PA). El valor de tensión utilizado para evaluar el estado del aneurisma fue el de las tensiones de Von-Mises.

2.3 Análisis estadístico

La relación entre el valor de la TMP y los parámetros geométricos individuales y los biodeterminantes geométricos fue evaluada a través del uso de los coeficientes de correlación de Pearson. Para evaluar la influencia de las variables de referencia sobre la TMP, se realizó un análisis de regresión múltiple con una estrategia paso-paso. Para el análisis de todos los casos se empleó el paquete Minitab for Windows, *release* 15.0, *standard version*.

3. Resultados y discusión

Los valores de la TMP fueron correlacionados tanto con los parámetros geométricos simples que caracterizan el aneurisma como con aquellas magnitudes (biodeterminantes geométricos) que han sido definidas a partir de relacionarlos convenientemente. Entre todos los modelos idealizados, el valor de la TMP varió entre 10.20 y 40.03 N/cm^2 (valor medio 20.63 ±1.77 N/cm2).

En la figura (2), se presentan los gráficos que muestran las relaciones entre los parámetros geométricos utilizados en el presente trabajo y la TMP.

La representación (a), muestra la existencia de una fuerte relación lineal y positiva entre el diámetro máximo y la TMP (r=0.939, p=0.000). Este resultado era de esperar y es consistente con la práctica clínica actual. En el caso de la longitud del aneurisma (gráfico b) y el espesor de pared (gráfico c) la correlación con la TMP es no-significativa (r=-0.054 , p=0.63 y r=-0.169, p=0.131, respectivamente).

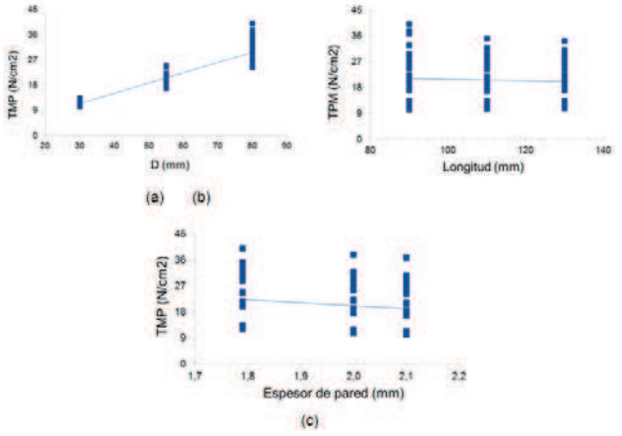


Figura 2 *Relaciones entre los parámetros geométricos analizados y la TMP*

Por su parte, la figura (3) presenta los gráficos entre los BDG propuestos con la TMP. La TMP en la pared arterial se correlaciona mejor con la tasa de deformación-TD (fuerte y positiva, r=0.939, p=0.000), el índice de dilatación-ID (fuerte y positiva, r=0.895, p=0.000) y con el espesor relativo-ER (fuerte y negativa, r=-0.907, p= 0.000). Para el caso de la asimetría-A, se encuentra una correlación no significativa al 5% (r=-0.215, p=0.054). Teniendo en cuenta que la tasa de deformación y el índice de dilatación pueden ser considerados para definir la forma geométrica del aneurisma, este resultado confirma la importancia de considerar los BDGs en la predicción del riesgo de ruptura, mediante el cálculo de las tensiones de pared.

La inclusión de los BDGs en un modelo de regresión múltiple, obtenido mediante el método paso a paso, mejora significativamente la predicción de la TMP que cuando sólo se usa los biodeterminantes individuales. La ecuación de regresión en este caso es:

$$TMP = 8{,}35 + 5{,}00\ TD - 5{,}24\ A + 7{,}70\ ID - 53{,}5\ ER \quad (1)$$

con un coeficiente de determinación R^2 = 0.935, lo que denota muy buen ajuste de la misma.

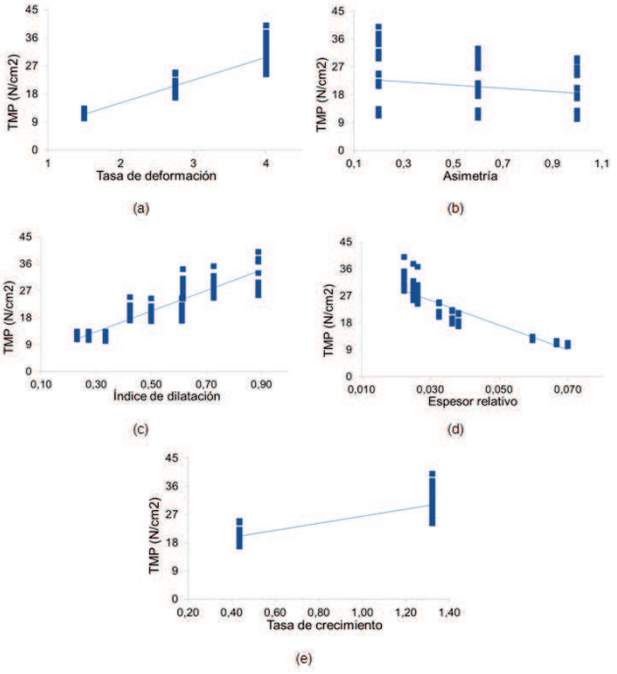


Figura 3 *Relaciones entre los BDGs analizados y la TMP.*

El conocimiento de la TMP es importante no sólo para estimar la posibilidad de ruptura de un determinado aneurisma, dado su grado de desarrollo y las condiciones específicas del paciente. Puede servir también como predictor a largo plazo. Hoy existe evidencia suficiente para plantear que el valor de la TMP parece diferenciar con mayor fiabilidad los aneurismas que evolucionan hacia la ruptura.

Los aneurismas que rompen presentan valores de TMP más altos que aquellos donde no ocurre la ruptura, aun cuando tengan idéntico diámetro máximo [10]. Por otro lado, el valor de la TMP y del diámetro máximo D, determinados para condiciones iniciales de tratamiento de seguimiento, puede constituir un predictor de la necesidad futura de cirugía de reparación. En un amplio estudio con una muestra de 103 pacientes que por diferentes causas declinaron el tratamiento de reparación [11], se obtuvo que para los aneurismas cuyo diámetro permaneció esencialmente constante, la TMP fue del orden de 38 N/cm^2. Este valor aumentó a 42 N/cm^2 en los casos donde hubo crecimiento del aneurisma sin que ocurriera la ruptura y a 58 N/cm^2 en aquellos casos donde sí se produjo ruptura. El 23% de los aneurismas que rompieron tenían diámetro menor que el valor umbral (5 cm), pero estaban sometidos a una TMP que excedía los 45 N/cm^2. Estos resultados tienen un significado especial, ya que en la actualidad, la predicción del potencial de ruptura de pequeños aneurismas es uno de los principales problemas en la gestión clínica de pacientes con aneurismas.

Los aneurismas son esencialmente asimétricos, aunque el peso de la asimetría en el riesgo de ruptura no es relevante [12]. Con el aumento del grado de asimetría de los aneurismas, aumenta la tensión de pared, aun cuando el diámetro máximo sea similar [13]. Las tensiones máximas son observadas cerca de las regiones donde la curvatura de la pared cambia abruptamente. Esto se corresponde

con la posición postero-lateral donde ocurren la mayoría de las rupturas [14]. Una de las limitaciones cuando se usan representaciones idealizadas de los aneurismas, es la imposibilidad de estos modelos de reproducir su compleja geometría, pero sí permite obtener tendencias que serán válidas en función de los objetivos específicos que se planifiquen con el modelizado.

De forma global, estos resultados confirman que la TMP puede ser un indicador fiable del riesgo de ruptura de AAAs y que se puede predecir caracterizando su geometría. Esta afirmación es parcial y necesita ser complementada con el análisis de la resistencia de pared. Debe recordarse que la ruptura de los aneurismas es un fenómeno biomecánico que ocurre cuando la tensión desarrollada sobre la pared interior del saco aneurismático debido a la acción del flujo sanguíneo supera la resistencia última de la pared. La expresión que define éste valor [15], ha sido estimada mediante ensayos mecánicos *ex vivo* de muestras de pared de AAAs.

4. Conclusiones

Las principales conclusiones que se han obtenido del presente estudio son:

1. Dentro de los parámetros geométricos simples estudiados, el diámetro máximo es el que mejor se correlaciona con la TMP, la cual es fuerte, lineal y positiva. No ocurre lo mismo con la longitud del AAA y el espesor de pared.
2. De los BDGs, la TMP se correlaciona mejor con la tasa de deformación y el índice de dilatación. Igual tendencia, aunque menos importante, es la correlación de la TMP con el espesor relativo.
3. La TMP puede constituirse en un factor fiable de predicción de ruptura de AAAs.
4. Apropiadas relaciones funcionales entre los parámetros geométricos simples, los llamados biodeterminantes geométricos, se correlacionan mejor con la TMP y consecuentemente con el potencial de ruptura de aneurismas que los parámetros geométricos simples.
3. Dependiendo del objetivo que se pretenda, el uso de modelos idealizados de aneurismas puede constituir una limitación. En este caso, los resultados constituyen la base de un estudio más amplio que pretende mejorar las correlaciones obtenidas y evaluar otros parámetros utilizando modelos reales.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen al Ministerio de Ciencia e I nnovación, a t ravés del proyecto PTQ06-2-0218 y a la Junta de Castilla y León, mediante el proyecto Herramienta para Evaluar el Riesgo de Ruptura en AAA, el apoyo financiero para la realización del presente trabajo.

Referencias

[1] Hua J, Mower WR. Simple geometric characteristics fail to reliably predict abdominal aortic aneurysm wall stresses. *J. Vasc Surg*, vol 36, 2001, pp 308-315 (ISSN:0741-5214).

[2] Giannoglou G, Giannakoulas G, Soulis J, Chatzizisis Y, et al. Predicting risk of rupture of abdominal aortic aneurysm by utilizing various geometrical parameters: revisiting the diameter criterion. *Angiology*, vol 57, 2006, pp 487-494 (ISSN:0003-3197).

[3] Doyle BJ, Eng AC, Burke PE, Grace PA, et al. Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc Surg*, vol 49, 2009, pp 443 -454 (ISSN:0741-5214).

[4] Kleinstreuer K, Li Z. Analysis and Computer Program for Rupture-risk Prediction of Abdominal Aortic Aneurysms. *Biomedical Engineering OnLine,* 2006, 5: 19. http://www.biomedical-engineering-online.com/.

[5] Vilalta G, Nieto F, Vaquero C, Vilalta JA. Quantitative indicator of abdominal aortic aneurysm rupture risk based on its geometric parameters. En Proceedings of the 10th International Conference on Biomedical Science and Technology, ICBST´10, Amsterdem-Netherlands, September 16-18, 2011, pp 302-306 (ISSN:1307-6892).

[6] Scotti CM, Shkolnik AD, Muluk SC, Finol EA. Fluid-structure interaction in abdominal Aortic aneurysm: effects of asymmetry and wall th ickness. *BioMedical Engineering OnLine*, 4:64, 2005. http://www.biomedical-engineering-online.com/.

[7] Raghavan ML, Vorp DA. Toward a biomechanical tool to evaluate rupture risk in abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *J. Biomech*, vol 33, 2000, pp 475-482 (ISSN:0021-9290).

[8] Georgakarakos E, Ioannou CV, Kamarianakis Y, Papaharilaou Y, et al. The role of geometric parameters in the prediction of abdominal aortic aneurysm wall sStress. Eur J Vasc Endovasc Surg, vol 39, 2010, pp 42-48 (ISSN:1078-5884).

[9] Peattie RA, Asbury CL, Blunth EI, et al. Steady flow in model of abdominal aortic aneurysms. Part II: Wall stresses and their implication for in vivo thrombosis and rupture. J. Ultrasound Med, vol 15, 1996, pp 689-696 (ISSN:0278-4297).

[10] Fillinger MF, Raghavan ML, Marra ML, et al. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. J Vasc Surg, vol 36, 2002, pp 589-597 (ISSN:0741-5214).

[11] Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, et al. Prediction of rupture in abdominal aortic aneurysm during observation: Wall stress versus diameter, J. Vasc Surg. Vol 37, 2003, pp724-32 (ISSN:0741-5214).

[12] Vilalta G, Nieto F, Vaquero C, Vilalta JA, et al. Method for patient-specific assessment of abdominal aortic aneurysm rupture risk based on geometric biomechanics factors. Clinical validation test. En Proceedings of the V L atinamerican Congress on Biomedical Engineering, CLAIB 2011, La Habana-Cuba, 2011 (ISBN: 978-3-642-21197-3).

[13] Vorp DA, Raghavan ML, Muluk SC, et al. Wall strength and stiffness of aneurysmal and nonaneurysmal abdominal aorta. Ann NY Acad Sci, 800, 1996, pp 274-276.

[14] Papaharilaou Y, Ekaterinaris JA, Manousaki E, Katsamouris AN. A Ddecoupled fluid structure approach for estimating wall stress in abdominal aortic aneurysm. J. Biomech, vol 40, 2007, pp 464-475 ((ISSN:0021-9290).

[15] Raghavan ML, Webster MW, Vorp DA. Ex vivo biomechanical behavior of abdominal aortic aneurysm: Assessment using new mathematical model. Ann Biomed Eng, vol 24, 1996, pp 573-582. (ISSN:0090-6964)

EMG Signal Smoothing Using Singular Spectrum Analysis

F. Romero[1], F.J. Alonso[1], J. Cubero[2], J.M. Font-Llagunes[3], U. Lugrís[4], B. Vinagre[5], H. Hosseinia[5]

[1] Department of Mechanical Engineering, Energetics and Materials, 2 Science Education Area, University of Extremadura, Badajoz, Spain, fromeros@alumnos.unex.es, {fjas,jcubero}@unex.es

3 Department of Mechanical Engineering and Biomedical Engineering Research Centre (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain, josep.m.font@upc.edu

4 Laboratory of Mechanical Engineering, University of La Coruña, Ferrol, Spain, ulugris@udc.es

5 Department of Electrical, Electronic and Automation Engineering, University of Extremadura, Badajoz, Spain, {bvinagre,hoseinnia}@unex.es

Abstract

The application of Singular Spectrum Analysis (SSA) to the smoothing of electromyographic (EMG) signals represents an alternative to the use of traditional filtering and averaging methods. SSA is a non-parametric technique that decomposes original time series into set of additive time series each of which can be easily identified as being part of the noise present in the acquired signal. The procedure for EMG signal filtering is compared to a classical approach based on the Butterworth filter. The obtained results show that SSA can be successfully and easily applied in practice to EMG signal smoothing.

1. Introduction

Surface electromyographic (EMG) signal is one of the most important biological signals which directly reflect human muscle activities since it is generated when the muscle contract. Unfortunately, EMG signals are corrupted by noise, which may be generated by different sources, such as the hardware employed for signal amplification and digitization, the movement of electrodes, cables and connectors during data collection arising from the movement of the subject and the activity of motor units distant from the detection point [1-7].

In addition, cross-talk, which refers to a signal contribution originating from other muscles, can interfere with the EMG signal of the muscle under investigation [1-7]. Depending on the size and thickness of the muscle, crosstalk can be more or less problematic. Regarding on which muscles are investigated with surface EMG, also ECG contamination can be significant [1-2]. Moreover, external sources may cause deterministic contaminations of varying frequency content (best known is the 50 or 60 Hz interference from the electric mains). Specially at low contraction levels, the noise contribution in the signal can be relatively large and limit the precision of EMG amplitude estimates [1-3].

Contamination of the EMG signal can be reduced by filtering or smoothing. Namely, in most biomechanics studies the raw EMG signals are rectified and low pass filtered or averaged, in order to obtain the so called 'envelope EMG'. The choice of the smoothing filter parameters should take into account the frequency content of the desired information.

The filtering and smoothing of EMG signals has been extensively treated in the literature [1-8]. Traditional filtering techniques include Digital Butterworth filters, and filters based on spectral analysis [1-2]. Recently, advanced filtering techniques like the low-pass differential (LPD) filter [3], Discrete Wavelet Transforms [5-6], the Wiener Filter [7] and Empirical Mode Decomposition [8] have been used. Nonetheless, the drawback in these cases is the complexity of devising an automatic and systematic procedure. A mother wavelet function must be selected when using Discrete Wavelet Transforms and the filtering function parameters must be chosen when using the Wiener Filter.

The goal of this paper is to demonstrate the advantages of smoothing methods based on Singular Spectrum Analysis (SSA). SSA is a non-parametric technique that decomposes an original time series into a number of additive time series each of which can be easily identified as part of the noise present in the acquired signal. This work presents a heuristic smoothing procedure for processing EMG signals based on SSA. The SSA decomposition produces several independent components in the frequency domain. The proposed procedure eliminates the noise present in the signal in a simple and intuitive way.

2. Singular Spectrum Analysis

Singular spectrum analysis is a novel non-parametric technique of time series analysis based on principles of multivariate statistics. It decomposes a given time series into an additive set of independent time series. The set of series resulting from the decomposition can be interpreted as consisting of a trend representing the signal mean at each instant, a set of periodic series, and an aperiodic noise [9]. The original application of SSA was to extract trends from climatic and geophysical time series [10] and to identify periodic motion in complex dynamical systems [11-12]. SSA has also been applied to the diagnosis of machine failures using vibration signals [13] and to

EMG-onset detection using SSA-based change-point analysis [14].

The SSA method builds a Hankel matrix, called the trajectory matrix, from the original time series in a process called embedding. This matrix consists of vectors obtained by means of a sliding window that traverses the series. The trajectory matrix is then subjected to a singular value decomposition (SVD). The SVD decomposes the trajectory matrix into a sum of unit-rank matrices known as elementary matrices. Each of these matrices can be transformed into a reconstructed time series. Elementary matrices are no longer Hankel matrices, but an approximate time series may be recovered by taking the average of the diagonals (diagonal averaging).

The resulting time series are called principal components [9]. The sum of all the principal components is equal to the original time series. The objective is to obtain a frequency decomposition of the original signal in which the latent low-frequency signal (EMG amplitude) can be detected in a simple fashion. The SSA decomposition algorithm will be described in the following. A more detailed explanation may be found in Golyandina et al. [9].

The above description of SSA may be expressed in formal terms as follows:

Step 1. Embedding

Let $\mathbf{F} = (f_0, f_1, \ldots, f_{N-1})$ be the length N time series representing the original signal. Let L be the window length, with $1 < L < N$ and L an integer. Each column of the Hankel matrix corresponds to the "snapshot" taken by the sliding window:

$$\mathbf{X}_j = (f_{j-1}, f_j, \ldots, f_{j+L-2})^T, j = 1, 2, \ldots, K,$$

where $K = N - L + 1$ is the number of columns, i.e., the number of different possible positions of the said window. The matrix $\mathbf{X} = (\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \ldots, \mathbf{X}_K)$ is a Hankel matrix since all elements on the diagonal *i+j = constant* are equal. This matrix is sometimes referred to as the trajectory matrix. The form of this matrix is:

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} f_0 & f_1 & \cdots & \cdots & f_{N-L} \\ f_1 & f_2 & \cdots & \cdots & f_{N-L+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \iddots & \vdots \\ f_{L-2} & f_{L-3} & \iddots & \ddots & f_{N-1} \\ f_{L-1} & f_{L-2} & \cdots & \cdots & f_N \end{pmatrix} \quad (1)$$

Step 2. Singular value decomposition (SVD) of the trajectory matrix.

It can be proven that the trajectory matrix (or any matrix, for that matter) may be expressed as the summation of d rank-one elementary matrices $\mathbf{X} = \mathbf{E}_1 + \mathbf{E}_2 + \ldots + \mathbf{E}_d$, where d is the number of non-zero eigenvalues in decreasing order $\lambda_1, \lambda_2, \ldots, \lambda_d$ of the $L \times L$ matrix $\mathbf{S} = \mathbf{X} \cdot \mathbf{X}^{\mathbf{T}}$. The elementary matrices are given by $\mathbf{E}_i = \sqrt{\lambda_i}\mathbf{U}_i \cdot \mathbf{V}_i^{\mathbf{T}}$ $i = 1, 2, \ldots, d$, $\mathbf{U}_1, \mathbf{U}_2, \ldots, \mathbf{U}_d$ are the corresponding eigenvectors, and the vectors $\mathbf{V}_i$ are obtained from $\mathbf{V}_i = \mathbf{X}^{\mathbf{T}} \cdot \mathbf{U}_i / \sqrt{\lambda_i}$ for $i = 1, 2, \ldots, d$. The contribution of the first elementary matrices $\mathbf{E}_i$ to the norm of $\mathbf{X}$ is much higher than the contribution of the last matrices. Therefore, it is likely that these last matrices represent noise in the signal. The plot of the eigenvalues in decreasing order is called the singular spectrum, and gives the method its name.

Step 3. Reconstruction (diagonal averaging)

At this step, each elementary matrix $\mathbf{E}_i$ is transformed into a principal component of length N by applying a linear transformation known as diagonal averaging or Hankelization. The elementary matrices are not themselves Hankel matrices, so that to reconstruct each principal component the average along the diagonals *i + j = constant* is calculated. The diagonal averaging algorithm [9] is as follows:

Let $\mathbf{Y}$ be any of the elementary matrices $\mathbf{E}_i$ of dimension $L \times K$, the elements of which are y_{ij}, $1 \le i \le L, 1 \le j \le K$. The time series $\mathbf{G}$ (principal component) corresponding to this elementary matrix is given by:

$$g_k = \begin{cases} \frac{1}{k+1} \sum_{m=1}^{k+1} y_{m,k-m+2} & for\ 0 \le k < L^* - 1 \\ \frac{1}{L^*} \sum_{m=1}^{L^*} y_{m,k-m+2} & for\ L^* - 1 \le k < K^* \\ \frac{1}{N-k} \sum_{m=k-K^*+2}^{N-K^*+1} y_{m,k-m+2} & for\ K^* \le k < N \end{cases} \quad (2)$$

Where $L^* = \min(L, K)$, $K^* = \max(L, K)$ and $N = L + K - 1$.

It can be shown that the squared norm of each elementary matrix equals the corresponding eigenvalue, and that the squared norm of the trajectory matrix is the sum of the squared norms of the elementary matrices [9]. The largest eigenvalues in the singular spectrum represent the large amplitude components in the decomposition. Contrariwise, the low–amplitude noise components of the signal are represented in the singular spectrum by the smallest eigenvalues.

3. Methods

To test the performance of the SSA smoothing method, a raw acquired EMG signal was smoothed using the SSA algorithm implemented in Matlab 6.1 (Mathworks, Inc.).

Standard passive surface electrodes (B&L Engineering) were used for signal detection from the Biceps Brachii,

which is a very superficial muscle. The skin was abraded and cleaned with alcohol and then electrodes were positioned in the direction of muscle fibres, in the middle zone of the muscle, far from innervated and tendinous zones (see Figure 1). The Biceps Brachii muscle was activated by a contraction during weightlifting of a 2.5 kg weight in a movement confined into the sagittal plane. The captures were performed in a movement that comprises several weightliftings. EMG signals were differentially amplified via a commercial amplifier (B&L Engineering).

EMG signal was collected by means of Tektronix TDS1002B and its software Tektronix TDS1002B which permits the acquisition of the data and screen captures of the recorded signal. This software allows the exportation of the data to the PC to be treated. The SSA algorithm was implemented in MATLAB.

The acquisition process was completed using a motion capture system to compare and relate, in future works, the smoothed EMG signal and the muscle excitation-activation signal obtained by means of an inverse dynamic analysis. The movement acquisition was performed using 3 OptiTrack FLEX:V100R2 cameras and the data collected was processed with the ARENA Motion Capture software.

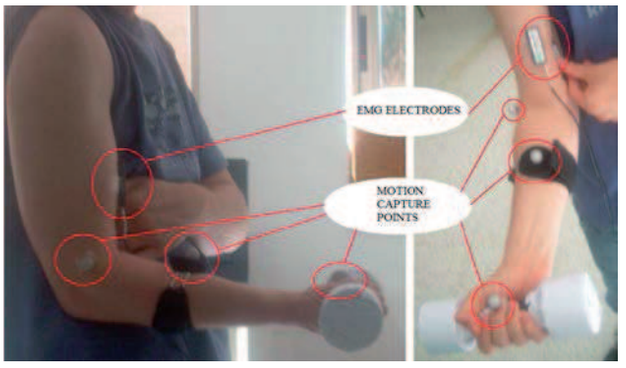


Figure 1. *EMG electrodes distribution.*

4. Results

The trajectory matrix of the EMG signal was generated by sliding a window of 10 elements in length. The plot of the eigenvalues of the matrix **S** (Singular Spectrum) is plotted in Figure 2. This figure shows that the contribution of the first eigenvalue to the norm of the trajectory matrix is much higher than the contribution of the rest. In fact, 61.09% of the norm of **X** is contributed by the first two eigenvalues, whereas the rest are much lower and vary slightly. This fact usually indicates that these last eigenvalues represent noise, or at least a non-periodic component without any latent structure as indicated by Golyandina et al. [9].

Figure 3 shows a graphical representation of the correlation matrix corresponding to the decomposition obtained. Cell *ij* represents the correlation between principal components *i* and *j*, gray-scale coded from black for *0* (no-correlation) to white for *1*.

It has been pointed out that the signals reconstructed using one elementary matrix at a time are called principal components. The first five principal components for the case under analysis are plotted in Figure 4. It is clear from the figure that the first leading component represent the main trend (note that the vertical axis is scaled differently for each component), whereas the next four components represent noise. The approximated reconstruction will then be carried out using the first principal component. The reconstructed signal is plotted in Figure 5(c) along with the original raw signal.

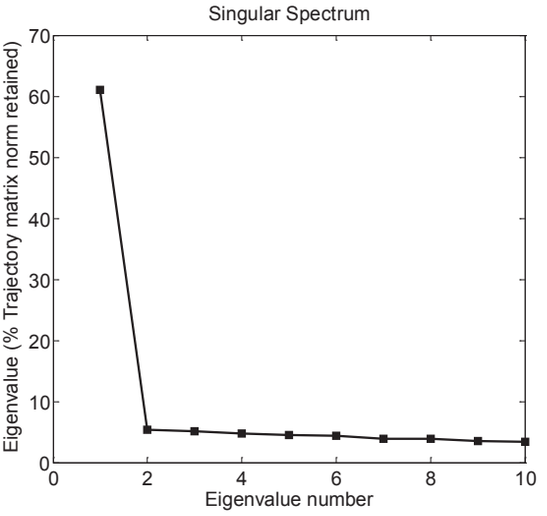


Figure 2. *Singular spectrum of EMG signal obtained using a window length L = 10.*

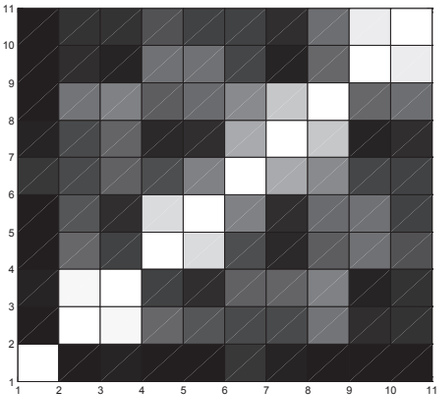


Figure 3. *Correlation matrix of the obtained decomposition.*

Finally, the original raw signal was passed through a second-order Butterworth filter with a 4 Hz cut frequency. The superiority of SSA is particularly relevant in the elimination of the so-called end-point errors, as seen in Figure 5. Methods based on signal extension have been proposed to reduce end-point error. No extension is necessary in the case of SSA smoothing. Errors due to this phenomenon are negligible.

5. Conclusions

This paper introduces a novel practical procedure for smoothing EMG signals based on the Singular Spectrum Analysis decomposition. The main advantages of this procedure are that it does not make any prior assumption about the data being analyzed, no artificial information is introduced into the filtered signal and that the access to different time-scale components (principal components) allows for a customized filtering required in different applications.

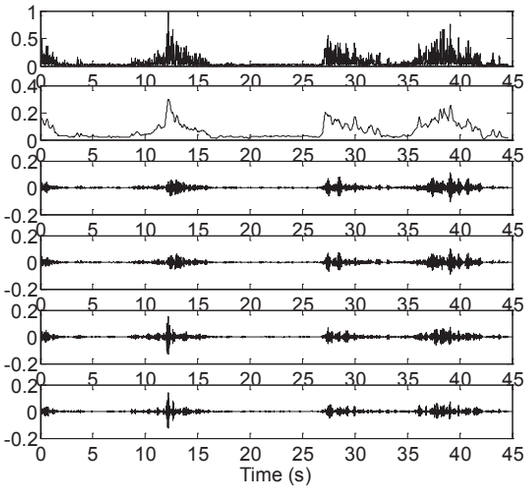


Figure 4. *Individual reconstruction of the five leading components (plotted in different scales) obtained from the SSA decomposition of raw EMG signal (window length L = 10).*

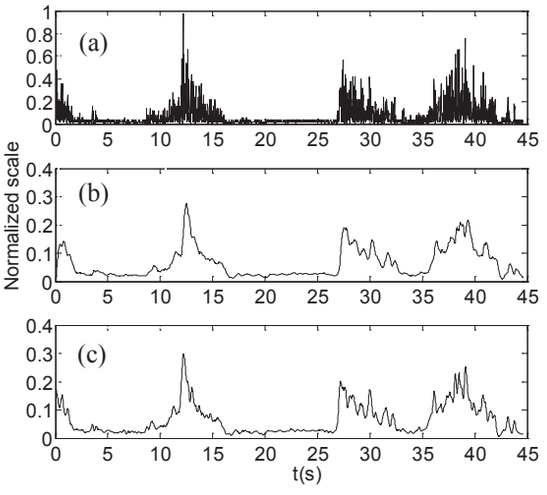


Figure 5. *(a) Original EMG signal. (b) Filtered signal using a 4 Hz cut frequency Butterworth filter. (c) SSA- smoothed signal.*

The main drawback is that there are no fixed, objective rules for selecting the window length. Nevertheless, the results are not very sensitive to window length. Moreover, the grouping strategy is usually clearly indicated by the singular spectrum.

Acknowledgments

This work is supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation under the project DPI2009-13438-C03. The support is gratefully acknowledged.

References

[1] C.J. De Luca, Physiology and mathematics of myoelectric signals, IEEE Trans Biomed. Eng. 26(6) (1979) 313–25.

[2] C.J. De Luca, The use of surface electromyography in biomechanics, J. Appl. Biomech. 13(2) (1997) 135–63.

[3] S. Usui, I. Amidor, Digital low-pass differentiation for biological signal processing, IEEE Transactions on Biomedical Engineering 29 (1982) 686–693.

[4] Z. Xu, S. Xiao, Digital filter design for peak detection of surface EMG, J. Electromyogr. Kinesiol. 10 (2 000) 275–281.

[5] D. Zennaro, P. Wellig, V.M. Koch, G.S. Moschytz, T.Laubli, A software package for the decomposition of long-term multichannel EMG signals using wavelet coefficients, IEEE Trans. Biomed. Eng. 50 (1) (2003) 58–69.

[6] T. Grujic, A. Kuzmanic, Denoising of surface EMG signals: a comparison of wavelet and classical digital filtering procedures, Technol. Healthcare 12 (2) (2004) 130–135.

[7] G. Aschero, P. Gizdulich, Denoising of surface EMG with a modified Wiener filtering approach, Journal of Electromyography and Kinesiology 20 (2010) 366–373.

[8] A.O., Andrade, S.J. Nasuto, P. Kyberd, C.M. Sweeney-Reed, F. R. Van Kanijn, EMG signal filtering based on Empirical Mode Decomposition, Biomedical Signal Processing And Control 1 (2006) 44–55.

[9] N. Golyandina, V. Nekrutkin, A. Zhigljavsky, Analisys of time series structure - SSA and related techniques. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Florida, 2001.

[10] R. Vautard, M. Ghil, Singular spectrum analysis in nonlinear dynamics, with applications to paleoclimatic time series, Physica D, Nonlinear Phenomena 35 (1989) 395 – 424.

[11] R. Vautard, P. Yiou, M. Ghil, Singular spectrum analysis: a toolkit for short noisy chaotic signals, Physica D, Nonlinear Phenomena 58 (1992) 95–126.

[12] R.A. Pasmanter, Variational search of periodic motions in complex dynamical systems, Chaos, Solitons and Fractals 6 (1995) 447–454.

[13] W.J. Wang, J. Chen, X.K. Wu, The application of some non-linear methods in rotating machinery fault diagnosis, Mechanical Systems and Signal Processing 15 (2001) 697–705.

[14] L. Vaisman, J. Zariffa, M.R. Popovic, Application of singular spectrum-based change-point analysis to EMG-onset detection, J. Electromyogr. Kinesiol. 20(4) (2010) 750–60.

Evaluación experimental de un nuevo diseño de stent metálico recubierto para el tratamiento del trauma traqueal

F. Soria Gálvez[1], C. Martín García[1], E. Morcillo Martín[1], F.M. Sánchez Margallo[1]

[1] Unidad de Endoscopia, Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, fsoria@ccmijesususon.com

Resumen

Objetivo: *El presente trabajo evalúa un nuevo diseño de stent metálico recubierto temporal para el tratamiento mínimamente invasivo del traumatismo traqueal, circunstancia que aunque descrita, no tiene actualmente aplicación clínica por sus efectos adversos, como son la obstrucción por formación secundaria de hiperplasia traqueal en los extremos del stent.* ***Material y métodos:*** *En 8 animales de la sp. Cunícula se realiza la creación del modelo de trauma traqueal y se dispone bajo control fluoroscópico un stent traqueal modificado en sus extremos, realizándose un seguimiento de dos meses. A lo largo del estudio se evalúan parámetros ventilatorios y hemodinámicos.* ***Resultados****: En el seguimiento se observa una resolución de la lesión traqueal y ausencia de crecimiento hiperplásico en los extremos del stent.* ***Conclusiones****: El stenting metálico recubierto permite en este estudio resolver el trauma traqueal y el nuevo diseño no produce hiperplasia traqueal obstructiva.*

1. Introducción

En las últimas décadas, la disposición de stents o endoprotesis vía endoscópica se ha convertido en una importante opción al tratamiento invasivo de las estenosis u obstrucciones del tracto respiratorio superior [1]. Estos dispositivos son empleados tanto en procesos benignos como malignos, permitiendo mejorar la calidad de vida, así como prolongar la supervivencia de los pacientes [2]. Además de para tratar estos procesos obstructivos, los stents traqueales han sido colocados tras la realización de otros procesos reconstructivos quirúrgicos para contrarrestar la fuerza ejercida por la fibrosis cicatricial, así como para servir de andamio durante la epitelización que se produce en la zona dañada [3] [4].

Sin embargo, la colocación de stents tras la aparición de daños traqueales por traumatismo no está muy extendida. En primer lugar, se lleva a cabo un tratamiento médico si el daño no es muy severo, seguido de reconstrucciones quirúrgicas por abordaje broncoscópico o m ediante exploración abierta si la lesión es más acusada [5]. Estos tratamientos además de ser más invasivos, pueden tener mayor número de complicaciones así como provocar la formación de estenosis.

Desde el primer stent de plástico fabricado en 1915, muchos han sido los cambios tanto en el diseño como en los materiales que ha sufrido este dispositivo [6]. El primer stent comercializado, de Montgomery tubo en T, fabricado de silicona, y su modificación tras la colocación de salientes en su estructura para evitar la migración (stent de Dumon) dieron paso a los stents expandibles fabricados con una malla metálica, que a diferencia del anterior, pueden ser introducidos a través de un broncoscopio flexible. Estos últimos presentan también diferentes diseños en función de la estructura de la malla, del metal empleado y de si se encuentran recubiertos o no. Esta última característica determinará la temporalidad de los stents, ya que los que no disponen de ningún recubrimiento favorecen el crecimiento de tejido tumoral o de granulación a través del mismo dificultando su extracción [7].

A pesar de la gran variedad de stents disponibles, aún no hay un consenso de cuál es el stent ideal. Las propiedades que debería presentar son: facilidad para su colocación y retirada; estar fabricado con un material biocompatible; prevenir el crecimiento del tumor o la aparición de hiperplasia; que su diseño permita una buena función mucociliar o facilite la eliminación de mucosidades; que su colocación permita su liberación bajo sedación o anestesia local; y que se adapte a l as dimensiones de la vía aérea sin que migre durante la respiración o al toser [8].

Sin embargo, los stents empleados en la actualidad, aunque eliminan la estenosis y previenen el colapso del segmento lesionado durante su reconstrucción, se consideran cuerpos extraños y promueven la formación de tejido de granulación y la aparición de hiperplasia en los extremos del stent, debido a la fricción sobre la mucosa, disminuyendo con ello la luz traqueal y obligando a su retirada [9] [10].

El presente trabajo evalúa un nuevo diseño, que inhibe la formación de tejido hiperplásico obstructivo, de stent metálico recubierto temporal para el tratamiento mínimamente invasivo del traumatismo traqueal, circunstancia que aunque descrita, no tiene actualmente aplicación clínica.

2. Material y Métodos

En este estudio se emplean 8 animales de la sp. Cunícula raza New Zealand, con pesos comprendidos entre los 3,5-5 Kg. En todos los animales la anestesia es inducida con propofol intravenoso y con Isofluorano por vía inhalatoria para el mantenimiento de la misma. Como agente analgésico se administra buprenorfina (0,2 ml/Kg) por vía intravenosa y enrofloxacina (0,2 ml/Kg) como antibioterápico. Cada animal es colocado en decúbito dorsal, encontrándose bajo monitorización continua de parámetros hemodinámicos y ventilatorios como la

frecuencia cardiaca (FC) y la saturación de oxígeno (SpO_2), mediante su conexión al Pulsioxímetro multiparamétrico Datex-Ohmeda®, y la frecuencia respiratoria (FR), el volumen tidal (Vt) y el volumen espirado de CO_2 ($EtCO_2$) a través de la estación anestésica Heinen Lowenstein®. La cara anterior del cuello es rasurada y desinfectada antes de la intervención.

En primer lugar se realiza una evaluación inicial mediante fluoroscopia para determinar el diámetro traqueal. Posteriormente, se procede a realizar el modelo de trauma traqueal. Para ello, mediante abordaje cervical, se realiza una incisión en la piel en la línea media del cuello para acceder a la tráquea previa disección de las capas musculares. Una vez localizado el punto de incisión mediante visión fluoroscópica, a la altura de la cuarta vértebra cervical, procedemos a la creación del modelo de trauma traqueal mediante la incisión de un 25 % de la circunferencia traqueal.

A continuación se procede a realizar el tratamiento del trauma traqueal y para ello se introduce vía oral una guía a través de cual, y tras retirar el tubo endotraqueal antes colocado, se introduce un catéter introductor que alberga en su parte final el stent. En función del diámetro traqueal de los animales se dispone un stent de tamaño adecuado. Este dispositivo es un stent traqueal de nitinol recubierto internamente (8 mm de diámetro, 20 mm de longitud) al que modificamos sus extremos con una sección de PTFE (U200900357) (Figura 1).

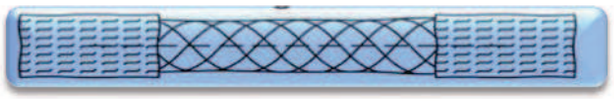


Figura 1. *Nuevo diseño de stent*

La disposición de este dispositivo se realiza bajo control fluoroscópico englobando el trauma traqueal en la posición central del stent (Figura 2). Una vez colocado se retira el introductor, se introduce de nuevo el tubo endotraqueal y se extrae la guía.

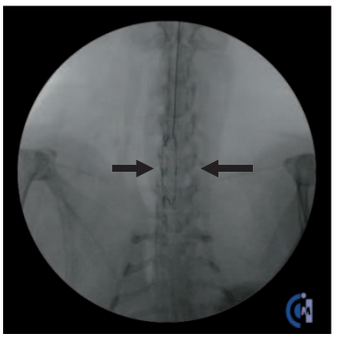


Figura 2. *Disposición del stent bajo control fluoroscopio.*

Tras confirmar su correcta colocación se procede a suturar por planos las capas musculares, de tejido subcutáneo y piel mediante sutura continua. Finalmente se coloca un apósito en la incisión que permanecerá durante 4 días.

Los parámetros hemodinámicos y ventilatorios son evaluados antes del trauma (fase I), durante el trauma (fase II) y tras la disposición del stent (fase III).

Posteriormente, se realiza en todos los animales un seguimiento final mediante abordaje endoscópico a los dos meses.

3. Resultados

Los datos obtenidos mediante monitorización hemodinámica y ventilatoria durante la intervención indican que todos los animales de este estudio mostraron en la fase II un incremento en la frecuencia cardiaca y volumen tidal, así como una disminución en la SpO_2, como datos más significativos. A pesar de ello estas variaciones no pusieron en peligro la vida del animal. Finalmente, durante la fase III todos los animales recuperaron los valores basales de estos parámetros que habían sido obtenidos en la fase I. Sin embargo, el $EtCO_2$ se incrementó ligeramente en las distintas fases con respecto a los valores obtenidos en la Fase I, aunque sin consecuencias clínicas para los animales. Los resultados pueden observarse en la Tabla 1.

	FC	FR	Vt	SpO_2	$EtCO_2$
Fase I	237,62	20,25	49,37	99,37	36,37
Fase II	247,25	21,25	59,37	98,87	37,12
Fase III	234,62	21,0	55,62	99,12	38,25

Tabla 1. *Resultados hemodinámicos y ventilatorios en las distintas fases del estudio.*

Los animales, que actualmente se encuentran bajo seguimiento, muestran una resolución de la lesión traqueal, no evidenciando alteraciones respiratorias, ni enfisema subcutáneo, ni crecimiento hiperplásico en los extremos del stent, como puede apreciarse en la Figura 3. Del mismo modo se ha podido comprobar que en ninguno de los casos se ha producido migración de los stents.

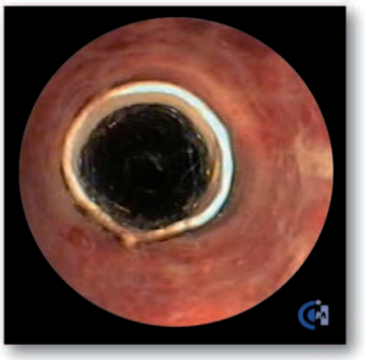


Figura 3.*Ausencia de crecimiento hiperplásico en el extremo del stent.*

4. Discusión

Las lesiones traqueales y sus complicaciones, como estenosis o malacias, son tratadas quirúrgicamente mediante tratamientos reconstructivos, mientras que la colocación de stents aún es muy limitada [5].

Estos tratamientos se basan en la reconstrucción traqueal mediante la disposición de injertos, sin embargo, el tejido de reconstrucción óptimo es difícil de encontrar. Éste debería ser similar a la tráquea nativa, componiéndose de un marco cartilaginoso revestido por un epitelio ciliado vascularizado. Este tejido está disponible en los aloinjertos traqueales, pero su trasplante no es factible en una situación clínica [7]. Por ello diversos tejidos han sido elegidos como tejidos de reconstrucción para las estenosis como son injertos de mucosa vascularizada (fascia del antebrazo que se unida a dos injertos de la mucosa bucal) [7], injertos con pericardio [11], cartílago costal, pedículos del músculo intercostal [12], injertos aórticos [13] y tejido perióstico del fémur [14]. Algunos de estos tejidos no poseen un tejido epitelial de revestimiento ni suministro sanguíneo, por lo que su cicatrización será por segunda intención [7]. Además se trata de procedimientos más invasivos con mayor tiempo de recuperación y complicaciones.

Una alternativa a estas intervenciones es la colocación de stents en traumatismos traqueales, aunque su empleo aún es muy limitado. A pesar de ello, estos dispositivos están ampliamente difundidos en procesos benignos y malignos de las vías respiratorias que causan obstrucción [15].

Dentro de los stents, podemos encontrarnos dispositivos fabricados con silicona, aunque presentan algunas complicaciones a largo plazo que han sido halladas tras su uso. En primer lugar, este tipo de stents impiden la correcta función mucociliar del epitelio, acumulándose secreciones en su interior pudiendo provocar obstrucción. Del mismo modo pueden deformarse y desplazarse, lo que dificulta su asentamiento, provocando que se rompan, migren y que deban ser recolocados de nuevo [7].

A diferencia de esto, los stents metálicos expandibles presentan una gran facilidad de inserción y fijación, impidiendo además la acumulación de secreciones y la obstrucción del mismo [4]. Sin embargo, tanto los tumores como el tejido de granulación pueden crecer a través de la malla, impidiendo su retirada posteriormente, por lo que deben ser retirados quirúrgicamente [7].

En base a esto se han desarrollado stents recubiertos, que además de prevenir la erosión y la penetración del stent en el tejido de alrededor en el caso de que este se rompa son empleados en tumores traqueales proliferativos, o con tejido de granulación en crecimiento [7] [16]. A pesar de ello, la aparición de hiperplasia en las extremidades (o en las zonas en las que el stent no se encuentra cubierto) es un inconveniente de ambos tipos de stent (metálico y silicona), posiblemente como resultado de la fuerza radial aplicada contra la pared de la vía aérea y de la fricción ejercida. Esta complicación algunas veces requiere repetir las intervenciones para tratar los granulomas, que pueden llegar a obstruir la vía o bien reemplazar las prótesis [10]. Este hecho puede convertirse en una de las principales limitaciones de la colocación de estos dispositivos.

Sin embargo, en el nuevo diseño que empleamos, que se encuentra registrado como modelo de utilidad ante la Oficina Española de Patentes y Marcas, gracias a la modificación realizada en los extremos consistente en incluir una sección de material de PTFE, que aporta al stent un segmento blando en ambos extremos, que permite interactuar con el peristatismo ureteral y que por lo tanto provoca que el dispositivo urinario muestre menor fricción mecánica en los extremos. El nuevo stent por su diseño crea una interfase entre el cuerpo metálico del stent y el PTFE (sin alma metálica) frente a la mucosa traqueal, que como puede observarse en el seguimiento realizado a los dos meses mediante broncoscopia, en el que no se aprecia hiperplasia en la mucosa adyacente a ambos extremos del stent.

Asimismo, el stent debe encajar perfectamente para disminuir el movimiento y evitar la erosión de la mucosa, por lo que además de comprobar que los bordes del stent son lisos, es importante considerar el tamaño del stent a la hora de evitar esta complicación. En nuestro estudio, la evaluación inicial de la tráquea del animal proporciona el tamaño óptimo del stent.

También es importante considerar los materiales que constituyen el recubrimiento de los stents. Así, los materiales sintéticos favorecen la hiperplasia y la migración debido a que presentan una superficie resbaladiza [17]. También se ha empleado poliuretano en stents de nitinol recubiertos obteniéndose mejores resultados [18]. Además, en la bibliografía podemos encontrar un estudio experimental en sp. porcina, en el que se emplea tejido submucoso intestinal, obtenido del intestino porcino. Se trata de un tejido relativamente acelular, compuesto fundamentalmente por fibras de colágeno, por lo que debería estar exento de la respuesta inmunitaria así como una mayor resistencia a la infección [19]. Sin embargo en este estudio se observó una severa reacción, con lesiones granulomatosas polipoides en los extremos del stent provocadas por la erosión.

Los últimos trabajos van encaminados al estudio de stents bioabsorbibles que aportan rigidez y soporte temporal durante la reconstrucción traqueal sin provocar reacciones inflamatorias ni de cuerpos extraños, además de evitar su retirada cuando haya pasado cierto tiempo, disminuyendo los gastos médicos y los riesgos de una segunda anestesia [4].

Además del material bioabsorbible, el diseño del stent también es importante a la hora de favorecer la función mucociliar, así como a la hora de eliminar los fragmentos del mismo que se van formando al degradarse [4]. Finalmente, el futuro es combinar los nuevos diseños junto a stents bioabsorbibles liberadores de fármacos, que previenen la formación de estenosis [20].

5. Conclusiones

Nuestro estudio indica que las lesiones traumáticas traqueales pueden ser resueltas satisfactoriamente

mediante la disposición de un stent autoexpandible recubierto.

El nuevo diseño del stent modificado en sus extremos inhibe la formación de hiperplasia en los animales del estudio.

A pesar de ello, el escaso número de animales de este estudio, nos obliga a ser prudentes y a tratar estos resultados como preliminares.

Referencias

[1] Puma F, Farabi R, Urbani M, et al. Long-term safety and tolerance of silicone and self-expandable airway stents: an experimental study. The Annals of Thoracic Surgery, vol 69, sup 4, 2000, pp 1030-4 (ISSN: 1552-6259).

[2] Walser EM. Stent placement for tracheobronchial disease. European Journal of Radiology, vol 55, sup 3, 2005, pp 321-30 (ISSN: 0720-048X).

[3] Zalzal GH. Use of stents in laryngotracheal reconstruction in children: indications, technical considerations, and complications. The Laryngoscope, vol 98, sup 8, 1988, pp 849-54 (ISSN: 1531-4995).

[4] Robey TC, Välimaa T, Murphy HS et al. Use of internal bioabsorbable PLGA "finger-type" stents in a rabbit tracheal reconstruction model. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surger, vol 126, sup 8, 2000, pp 985-91 (ISSN 1538-361X).

[5] Oosthuizen JC, Burns P, Russell JD. Endoscopic management of posttraumatic supraglottic stenosis in the pediatric population. American Journal of Otolaryngology, vol 32, sup 5, 2011, pp 426-9 (ISSN: 0196-0709).

[6] Brunings W, Albrecht W. Direkte Endoskopie der Luft- und Speise- wege. Enke, 1915, pp 134-8.

[7] Saito Y, Imamura H. Airway stenting. Surgery Today, vol 35, sup 4, 2005, pp 265-70 (ISSN:1436-2813).

[8] Shin JH, Song HY, Shim TS. Management of tracheobronchial strictures. Cardiovascular and Inverventional Radiology, vol 27, sup 4, 2004, pp 314-24 (ISSN: 1432-086X).

[9] Zalzal GH. Stenting for pediatric laryngotracheal stenosis. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, vol 101, sup 8, 1992, pp 651-5 (ISSN: 0003-4894).

[10] Noppen M, Stratakos G, D'Haese J et al. Removal of covered self-expandable metallic airway stents in benign disorders: indications, technique, and outcomes. Chest, vol 127, sup 2, 2005, pp 482-7 (ISSN:1931-3543).

[11] [Bell RB, Verschueren DS, Dierks EJ. Management of laryngeal trauma. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, vol 20, sup 3, 2008, pp 415-30 (ISSN: 1042-3699).

[12] Ferreira HP, Araújo CA, Cavalcante JF, et al.Complex tracheal lesion: correction with an intercostal muscle pedicle flap. The Journal Brasileiro de Pneumologia, vol 35, sup 12, 2009, pp 1250-3 (ISSN:1806-3713).

[13] Davidson MB, Mustafa K, Girdwood RW. Tracheal replacement with an aortic homograft. The Annals of Thoracic Surgery, vol 88, sup 3, 2009, pp 1006-8 (ISSN: 1552-6259).

[14] Kashiwa K, Kobayashi S, Tono H, et al. Reconstruction of the cervical trachea using a prefabricated corticoperiosteal flap from the femur. Annals of Plastic Surgery, vol 62, sup 6, 2009, pp 633-6 (ISSN: 0148-7043).

[15] Walser EM. Stent placement for tracheobronchial disease. European Journal of Radiology, vol 55, sup 3, 2005, pp 321-30 (ISSN: 0720-048X).

[16] Kim HJ, Shin JH, Hong SJ et al. Treatment of congenital tracheal stenosis with balloon-assisted posterior tracheal splitting and temporary placement of a covered retrievable metallic stent. Journal of Vascular and Interventional Radiology, vol 16, sup 2, 2005, pp 287-91 (ISSN: 1051-0443).

[17] Marquette CH, Mensier E, Copin MC, et al. Experimental models of tracheobronchial stenoses: a useful tool for evaluating airway stents. The Annals of Thoracic Surgery, vol 60, sup 3, 1995, pp 651-6 (ISSN: 1552-6259).

[18] Song HY, Shim TS, Kang SG, et al. Tracheobronchial strictures: treatment with a polyurethane-covered retrievable expandable nitinol stent--initial experience. Radiology, vol 213, sup 3, 1999, pp 905-12 (ISSN: 1527-1315).

[19] Park JW, Pavcnik D, Uchida BT, et al. Small intestinal submucosa covered expandable Z stents for treatment of tracheal injury: an experimental pilot study in swine. Journal of Vascular and Interventional Radiology, vol 11, sup 10, 2000, pp 1325-30 (ISSN: 1051-0443).

[20] Zhu GH, Ng AH, Venkatraman SS, et al. A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. The Laryngoscope, 2011 (ISSN: 1531-4995).

Estudio electroquímico sobre el efecto bactericida residual de la aleación Ti6Al4V tras una irradiación UV-C

M.A. Pacha-Olivenza[1,2], A.M. Gallardo-Moreno[2,1], J.C. Galván-Sierra[3], J.M. Bruque[2,1], M.L. González-Martín[2,1]

[1] CIBER-BBN, Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Badajoz, España, mlglez@unex.es

[2] Departamento de Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Extremadura, Badajoz, España

[3]Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas, CENIM-CSIC, Madrid, España

Resumen

Son conocidas las propiedades biocidas del dióxido de titanio cuando está sometido a radiación UV siendo el fundamento de diferentes aplicaciones medioambientales de este material como, por ejemplo,la potabilización de aguas. Diferentes autores han demostrado que la causa del efecto bactericida superficial radica en reacciones fotocatalíticas que se producen en la superficie del TiO_2 durante el proceso de radiación. Sin embargo, nuestro grupo de investigación ha constatado que dichas propiedades biocidas se mantienen incluso después del cese de la radiación UV sobre la superficie de la aleación Ti6Al4V. Este comportamiento antimicrobiano del material tratado sugiere un importante campo de aplicación especialmente para implantes quirúrgicos. El objetivo de este trabajo, es el uso de técnicas electroquímicas para analizar el origen de dicho efecto, no asociado a la fotocatálisis, sino probablemente consecuencia de recombinación de pares electrón-hueco generados durante el tratamiento de irradiación.

1. Introducción

El titanio y sus aleaciones, se encuentran entre los materiales más importantes para implantes biomédicos y dentales, debido a su alta resistencia a la corrosión y su buena biocompatibilidad. Estas excelentes propiedades se ven reforzadas gracias a l a película de óxido de protección pasiva, que se genera de forma espontánea en la superficie de este tipo de biomateriales en contacto con ambientes oxidantes como aire o agua [1,2]. Esta película, tiene un espesor de aproximadamente 5 nm y está compuesta principalmente por TiO_2 protegiendo al material de su oxidación [3] y del posible intercambio iónico desde o al medio que le rodea. Para las aleaciones de titanio y concretamente para Ti6Al4V, esta película no solamente está compuesta de óxidos de titanio, sino también de los elementos aleantes.

El TiO_2 es un semiconductor fotoactivo tipo n [4], cuya hidrofobicidad se ve modificada temporalmente después de haber sido sometido a un tratamiento de irradiación UV-C. En un trabajo anterior, hemos demostrado que la superficie de Ti6Al4V cambia de un comportamiento hidrofóbico a hidrofílico tras este proceso y este hecho a su vez, está directamente relacionado con variaciones significativas en la energía de Gibbs superficial [5]. Además de estos cambios, también hemos constatado, que la superficie del biomaterial Ti6Al4V muestra un efecto bactericida después de haber sido expuesta a irradiación UV-C, tanto para cepas bacterianas gram-positivas como para gram-negativas [6]. En este mismo estudio, propusimos como una de las posibles causas para la existencia de este efecto el exceso de conductividad eléctrica superficial de la muestra irradiada respecto a su comportamiento antes de ser irradiada, provocado posiblemente por la recombinación de pares electrón-huecos generados durante la excitación del semiconductor.

Por esta razón, el objetivo de este trabajo es analizar en detalle los cambios eléctricos superficiales que tienen lugar en l a aleación Ti6Al4V irradiada frente a la no irradiada, mediante técnicas electroquímicas, concretamente mediante Espectroscopía de Impedancia Electroquímica (EIS).

2. Materiales y métodos

Los experimentos se llevaron a cabo con muestras de Ti6Al4V de 25 mm de diámetro, suministradas por SURGIVAL SA (Valencia, España). Las muestras usadas como controles, no fueron sometidas a ningún tipo de tratamiento, sin embargo, un segundo set de muestras fue expuesto a irradiación UV durante un tiempo de 15 h. Este periodo fue suficiente para garantizar una completa hidrofilicidad de la superficie, como de mostramos con anterioridad [5]. Las lámparas utilizadas para irradiar las muestras fueron las UV G15-T8, proporcionadas p or Philips (Philips Ibérica, España), que emiten predominantemente a una longitud de onda de 257,7 nm.

Los experimentos de Espectroscopía de Impedancia Electroquímica se llevaron a cab o en una celda electroquímica convencional con solución fisiológica Ringer, utilizando tanto las muestras de Ti6Al4V sin tratamiento (control) como las previamente irradiadas con UV (UV). Como electrodo de trabajo se empleó un electrodo de platino como contraelectrodo y un electrodo Ag/AgCl saturado en una solución de cloruro de potasio, como electrodo de referencia. Las medidas de EIS se obtuvieron usando un potenciostato/galvanostato Autolab EcoChemie PGSTAT30 (EcoChemie, Utrecht, The Netherlands) equipado con un módulo analizador de respuesta en frecuencias FRA2.

La frecuencia de barrrido se llevó a cab o mediante la aplicación de una onda senoidal de amplitud ± 10 mV, en un rango de frecuencias comprendido entre 100 kHz y 1 mHz. Se registraron cinco puntos de impedancia en cada década, con un total de 40 p untos. Los valores de resistencia eléctrica se obtuvieron mediante la aplicación de las rutinas del software Zview versión 3.1c (Scribner Associates Inc, Southern Pines, NC, USA). Los experimentos se llevaron a cabo por triplicado.

3. Resultados y discusión

Los diagramas de Nyquist de EIS obtenidos para las muestras control e irradiadas muestran un único bucle capacitivo, con un gran semicírculo incompleto para todo el rango de frecuencias estudiado (Figura 1), típico de la respuesta de impedancia de películas delgadas de óxido [7].

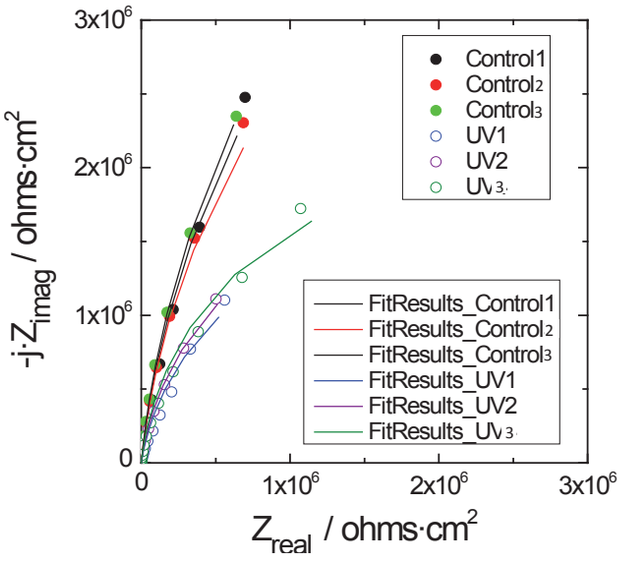


Figura 1. *Diagrama de Nyquist ajustado al circuito equivalente, correspondiente al espectro de impedancia para la aleación Ti6Al4V, -jZimag parte imaginaria y Zreal parte real de la impedancia.*

El espectro de impedancia correspondiente a la muestra control, presenta valores de impedancia imaginaria superiores a los obtenidos para la muestra después de haber sido irradiada.

Para proporcionar una mejor interpretación de los resultados de EIS y de las reacciones electrocatalíticas que tienen lugar en la interfase película TiO_2/ electrolito es necesario establecer un modelo matemático [8]. Se han estudiado diferentes circuitos equivalentes mediante el software FRA2 con la estación PGSTAT30, sin embargo el modelo que proporcionó el mejor ajuste para los resultados obtenidos, fue el representado en la Figura 2.

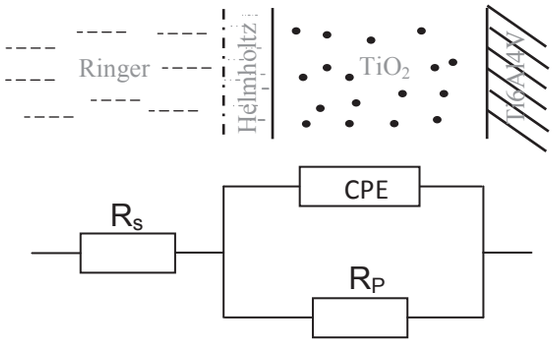


Figura 2. *Cirquito equivalente del sistema electroquímico película TiO_2 / solución. Rs, resistencia electrolito; R_P, resistencia polarización; CPE, elemento de fase constante.*

Donde R_s es la resistencia del electrolito entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia; R_P es la resistencia de polarización, inversamente proporcional a la densidad de corriente de corrosión y CPE es el elemento de fase constante, definido como:

$$Z_{CPE} = 1/Q\ (j\omega)^n$$

Donde Q es la magnitud del CPE (una constante), ω la frecuencia angular (ω=2πf), y n el término exponencial del CPE, que puede tomar valores comprendidos entre -1 y 1. Así pues si, 0<n<0,5, el CPE es predominantemente una resistencia, si 0,5<n<1, el CPE se comporta como un condensador y si -1< n<0, el CPE es predominantemente un inductor.

En este circuito (Figura 2), el valor de Q es igual a $(C_{SC}^{-1} + C_H^{-1})^{-1}$ siendo C_{SC} la capacitancia del espacio de carga o película pasiva, y C_H la capacidad de la película de Helmholtz (doble capa eléctrica). En el diagrama de Nyquist (Figura 1) podemos observar que únicamente tiene lugar una única constante de tiempo por la aparición de un único bucle capacitivo, aunque en realidad se tenga el efecto conjunto de la doble capa y de la película pasiva de óxido. Probablemente la no observación de uno de ellos se deba a que la constante de tiempo para el caso de la película de Helmholtz está asociada a un proceso que se está produciendo a una velocidad muy alta y no somos capaces de visualizarlo por las limitaciones de los equipos de medida. De tal forma si C_H es mucho mayor que C_{SC}, se puede decir que Q es aproximadamente igual a C_{SC}.

Los valores de ajuste para cada uno de los elementos del circuito equivalente del sistema película TiO_2/electrolito para el substrato control y el tratado después de 15 h de irradiación UV, promedios, se muestran en la Tabla 1.

	R_s(Ω cm^2)	Q- CPE (μF cm^{-2})	n-CPE	R_P (Ω cm^2)
Ti6Al4V (Control)	48,71±0,46	4,75E-5±7,4E-8	0,938±0,02	1,42E7±0,43E5
Ti6Al4V (UV)	44,35±0,54	5,27E-5±1,3E-7	0,917±0,03	0,38E7±1,10E5

Tabla 1. *Resultados de EIS según el modelo electrónico de ajuste, para la muestra Ti6Al4V control y UV. Rs, resistencia del electrolito; Q- CPE, valor teórico del CPE; n-CPE factor exponencial del CPE; R_P, resistencia de polarización.*

La reducción observada en el valor de la resistencia de polarización, R_P, después de la irradiación, se debe probablemente a la generación de pares electrón-huecos en la película pasiva semiconductora TiO_2 durante el proceso de irradiación UV-C.

Con el fin de cuantificar el tiempo de duración del efecto de conducción eléctrica superficial que tiene lugar en la muestra después de ser irradiada 15 h bajo luz UV-C los experimentos de EIS no se llevaron a cabo inmediatamente después de apagar la lámpara, sino después de tiempos de espera de 15, 30, 45, 60 min y 1 día.

El diagrama de Nyquist correspondiente a los ensayos de EIS obtenidos, se representa en la Figura 3, manteniendo la forma típica de semicírculos incompletos pero con un diámetro que varía en función del tiempo de espera ensayado.

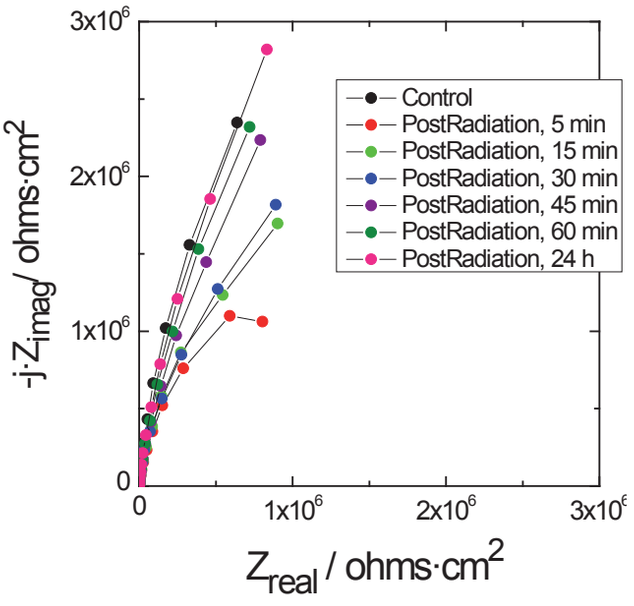


Figura 3. *Diagrama de Nyquist correspondiente al espectro de impedancia para la aleación Ti6Al4V a diferentes tiempos de espera, -jZimag parte imaginaria y Zreal parte real de la impedancia.*

La recuperación completa de la muestra se observó después de un tiempo de espera de 1 día y debe estar asociada a la completa recombinación de los pares electrón-hueco de la película semiconductora. Los resultados están de acuerdo con el efecto bactericida inicial observado en la superficie Ti6Al4V después de la irradiación UV y su dependencia temporal [6].

Agradecimientos

Al Ministerio de Ciencia e Innovación (Proyecto MAT2009-14695-C04-01), a la Junta de Extremadura (Proyecto PRI08A124) y los fondos FEDER.

Referencias

[1] Pan J, Leygraf C, Thierry D, Ektessabi M. Corrosion resistence for biomaterial applications of TiO_2 films deposited on titanium and stainless steel by ion-beam-assisted sputtering. Journal of Biomedical Materials Research, vol 35, 1997, pp 309-9.

[2] Fonseca C, Barbosa MA. Corrosion behaviour of titanium in biofluids containing H_2O_2 studied by electrochemical impedance spectroscopy. Corrosion Science, vol 43, 2001, pp 547-12.

[3] Bao Y, Wang W, He B, Wang M, Yin Y, Liang L et al. EIS analysis of hydrophobic and hydrophilic TiO_2 film. Electrochemica Acta, vol 54, 2008, pp 611-4.

[4] Pedraza Avella JA, Acevedo Peña P, Pedraza Rosas JE. Photocatalytic oxidation of cyanide on TiO_2: An electrochemical approach. Catalysis Today, vol 133, 2008, pp 611-7.

[5] Pacha-Olivenza MA, Gallardo-Moreno AM, Méndez-Vilas A, Bruque JM, González-Carrasco JL, González-Martín ML. Effect of UV irradiation on the surface Gibbs energy of Ti6Al4V and thermally oxidizes Ti6Al4V, Journal of Colloid and Interface Science, vol 320, 2008, pp 117-7.

[6] Gallardo-Moreno AM, Pacha-Olivenza MA, Fernández-Calderón MC, Pérez-Giraldo C, Bruque JM, González-Martín ML. Bactericidal behavior of Ti6Al4V surfaces after exposure to UV-C light, Biomaterials, vol 31, 2010, pp 5159-9.

[7] Paszenda Z, Walke W, Jadacka S. Electrochemical investigations of Ti6Al4V and Ti6Al7Nb alloys used on implants in bone surgery, Journal of Achievements in Mat. and Manuf. Eng., vol 38, 2010, pp 24-8.

[8] Leng WH, Zhang Z, Zhang JQ, Cao CN. Investigation of the kinetics of a TiO_2 photoelectrocatalytic reaction involving charge transfer and recombination through surfaces states by electrochemical impedance spectroscopy, J. Phys. Chem. B, vol 109, 2005, pp 15008-15.

Caracterización de biomateriales basados en colágeno para experimentos tridimensionales in-vitro

L. Vázquez, A. Sancho, E.M. de Juan-Pardo

Departamento de Ingeniería de Tejidos. CEIT (Universidad de Navarra). San Sebastián. España. {lvazquezm,asancho, edejuan}@ceit.es

Resumen

Las células están afectadas por las propiedades biofísicas del microambiente que las rodea. Con la intención de mimetizar la matriz extracelular in-vitro en 3D se han fabricado hidrogeles de colágeno y colágeno-agarosa. El colágeno tipo I es una proteína muy abundante en la matriz extracelular y la agarosa es un polisacárido biocompatible y no degradable. Este trabajo presenta la caracterización mecánica y estructural, así como los primeros cultivos celulares en entorno tridimensional. La caracterización mecánica determina un aumento de la rigidez de los geles cuanto mayor es la concentración de colágeno. A su vez, la agarosa aumenta hasta casi tres órdenes de magnitud la rigidez de los geles de colágeno. La caracterización estructural lo explica por la densa red que forma la agarosa entre las fibras de colágeno. Los ensayos realizados in-vitro revelan diferentes morfologías de las células en los distintos tipos de geles.

1. Introducción

Las células están afectadas por las propiedades biofísicas del microambiente que las rodea [1, 2]. La matriz extracelular se compone principalmente de agua, proteínas y polisacáridos [1]. Con el propósito de reproducir el entorno de las células con experimentos in-vitro, se han fabricado geles de colágeno y c olágeno-agarosa para cultivos celulares en tres dimensiones. Los materiales utilizados para ello son el colágeno tipo I y la agarosa.

En primer lugar, el colágeno tipo I es la proteína más abundante de la matriz extracelular humana. Las fibras del colágeno tipo I tienen receptores específicos de integrinas. Esto es importante para la adhesión celular ya que permite la transducción de señales y la modificación del sustrato [1, 3, 4].

En segundo lugar, se ha usado agarosa. Este biopolímero procede de las algas *Gellidium* y *Gracillaria*. Se trata de un material biocompatible y bioinerte a la adhesión de células mamíferas. Además, tiene la capacidad de aumentar la rigidez de los geles de colágeno si se añade en pequeñas cantidades al mismo [5].

Las propiedades mecánicas y estructurales de los geles fabricados se estudian mediante reometría y microscopía. Según varios estudios, la rigidez mecánica de la matriz extracelular afecta a l a estructura celular, la migración celular, la proliferación y la diferenciación [1, 2, 5].

Otro de los factores que afectan al comportamiento celular es la dimensionalidad [4, 5]. Concretamente, este parámetro influye en la morfología, la expresión de genes y proteínas, la adhesión y la migración celular, entre otros.

La remodelación de la matriz ocurre en parte debido a las fuerzas de contracción durante la migración celular [4]. Las fibras del colágeno se empaquetan fuertemente mediante la tracción ejercida por las células durante la migración, para crear un microambiente anisótropo a escala celular que permite la migración celular [6].

Las propiedades mecánicas de los tejidos fibrosos dependen de la resistencia de las fibras que los componen y de su organización. Los polímeros fibrosos presentan un comportamiento mecánico no afín a macro y microescala. Bajo tensión, las fibras se alinean, disipando así la tensión. La curva de tensión-deformación descrita por este tipo de tejidos tiene forma de J [4]. Sin embargo, cuando la agarosa se encuentra en gran cantidad, el gel se comporta como un material de estructura continua [6]; de esta forma el comportamiento mecánico es afín.

El objetivo de este estudio es diseñar, fabricar y caracterizar geles de colágeno y colágeno-agarosa tridimensionales (3D) con diferentes concentraciones. Estos geles serán usados en estudios in-vitro donde se requieran cultivos celulares 3D de propiedades microambientales controladas.

2. Materiales y métodos

El protocolo usado para la fabricación de geles de colágeno y colágeno con agarosa ha sido adaptado del protocolo seguido en el Laboratorio del Prof. Kumar de la Universidad de California, Berkeley (UC Berkeley).

2.1 Reactivos y técnicas

El colágeno utilizado es *Purified bovine collagen solution PCol* (3.1 mg/mL) (Advanced BioMatrix; ref. 5005-B). El medio de cultivo para las células es de la casa comercial Gibco. Invitrogen. (ref. 41965-039). La solución salina DPBS ha sido suministrada por Lonza (ref. LA-0009E). La agarosa en polvo es de Sigma (ref. A9414). Las células empleadas para los ensayos *in-vitro* de interacción célula-biomaterial son células madre derivadas del tejido adiposo (ADSC) que expresan proteína verde bajo el promotor de proteína β-actina (GFP).

2.2 Protocolos de fabricación

Las proporciones relativas al colágeno, medio, neutralizador y solución salina han sido de 7:1:1:1,

respectivamente. En el caso de los geles de colágeno-agarosa, las proporciones usadas han sido 4:1:1:4 para el colágeno, medio, neutralizador y agarosa, respectivamente. La gelificación se ha llevado a cabo en la incubadora a 37ºC.

Para la preparación de geles para el microscopio electrónico de barrido (FEG-SEM del modelo JEOL JSM-7100F), se han deshidratado las muestras con una serie de inmersiones en etanol sobre unos cubres de cristal de 12mm de diámetro.

Las medidas reológicas para la estimación del módulo elástico de cada tipo de geles se han llevado a cabo en un reómetro Anton Paar modelo Physica MCR 301. Los geles se han secado y se han ensayado mediante un plato paralelo de 25mm de diámetro. Se han sometido a ensayos de barrido de amplitud y de barrido de frecuencia.

3. Resultados

3.1 Caracterización mecánica

La Tabla 1 muestra el módulo de almacenamiento, obtenido mediante los ensayos de barrido de frecuencia, y el módulo de elasticidad, estimado a partir del correspondiente módulo de almacenamiento para cada tipo de gel analizado con el reómetro. Se observa que un aumento notable de la concentración de colágeno da lugar a un incremento ligero de la rigidez del gel. En cambio, en el caso de los geles con agarosa, dicha rigidez se ve incrementada en casi tres órdenes de magnitud, siendo además el incremento de la rigidez directamente proporcional al aumento de la concentración de agarosa.

Gel	G' (Pa)	Módulo elástico E (Pa)	Des Est (Pa)
C1	**6,09**	**18,27**	1,10
C1,5	**7,21**	**21,62**	0,69
C2	**13,06**	**39,18**	2,46
C0,5a0,25	**41,20**	**123,60**	12,27
C0,5a0,5	**137,88**	**413,64**	22,14
C0,5a0,75	**383,68**	**1151,05**	44,07
C0,5a1	**695,00**	**2085,01**	73,52
C1a0,25	**45,78**	**137,33**	15,19
C1a0,5	**146,90**	**440,69**	31,13
C10,75	**448,09**	**1344,26**	64,39
C1a1	**599,20**	**1797,60**	161,58

Tabla 1. *Valores del módulo de almacenamiento G' y del módulo de elasticidad E para cada tipo de gel. La concentración de colágeno(C) está en mg/mL y la de agarosa(a) en % p/v.*

3.2 Envejecimiento

Para comprobar si el almacenamiento de los geles durante un mes desde su fabricación en el frigorífico a 4 ºC alteraba sus propiedades, se han repetido las medidas reológicas con geles de colágeno y colágeno-agarosa almacenados en estas condiciones, y se han identificado variaciones en la rigidez. Concretamente, en el caso de los geles de colágeno el almacenamiento a 4ºC ha disminuido su rigidez, mientras que para los geles de colágeno-agarosa, en la mayoría de los casos, la rigidez ha aumentado. Este efecto aparentemente contradictorio puede ser explicado si se tiene en cuenta la característica de no degradabilidad de la agarosa [7] y por la posible formación de enlaces por puentes de hidrógeno con el tiempo. Por el contrario, el ablandamiento del colágeno puede ser debido a un ablandamiento de las propias fibras causado por fluencia lenta o *creep*.

3.3 Caracterización estructural

Tras la deshidratación de los geles, se ha procedido a realizar su caracterización estructural por microscopía electrónica de barrido de alta resolución, FEG-SEM. Este equipo proporciona imágenes de la microestructura de las fibras de colágeno. En la Figura 1 se puede observar la densa red formada por la agarosa acumulada entre las fibras del colágeno de mayor diámetro.

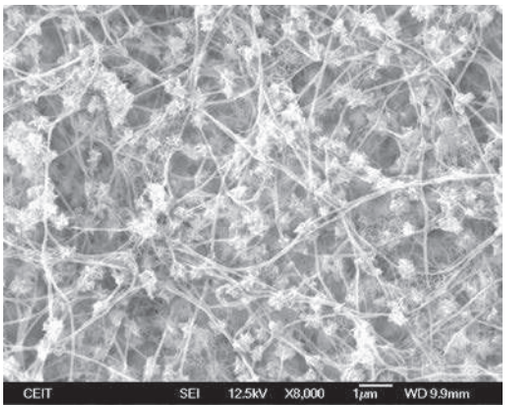


Figura 1*. Fibras de un gel de colágeno-agarosa de concentración 0,5mg/mL de colágeno y 0,125% p/v de agarosa.*

3.4 Interacción de las células con el gel

Las células ADSC-GFP adquieren distintas morfologías dependiendo del tipo de geles donde se encuentran y de la concentración de sus componentes.

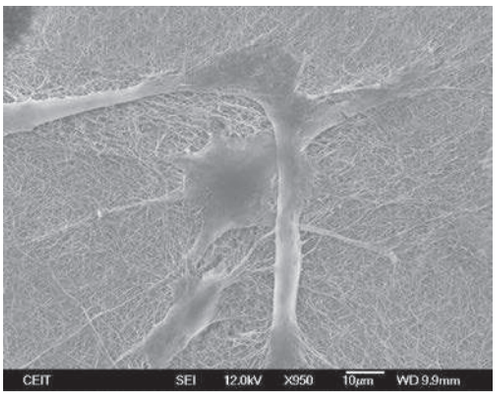


Figura 2. *Células ADSC-GFP en un gel de colágeno de concentración 1,5mg/mL.*

En la Figura 2 se observan células ADSC-GFP en un gel 3D de colágeno. Las células están estiradas y adheridas a las fibras de colágeno debido a los receptores específicos de integrinas presentes en las mismas [3]. Esto explica la capacidad de estas células para migrar por el gel,

ejerciendo unas fuerzas de contracción que remodelan la matriz del gel como se observa en la Figura 3. Las células son capaces de compactar el gel de colágeno, reduciéndolo a una pequeña porción del volumen original [4,8,9]. Dependiendo de la densidad de células embebidas en el gel, la resistencia del gel puede aumentar tanto local como globalmente por dicha contracción [2].

Por el contrario, en los geles de colágeno-agarosa se aprecia que las células adquieren una forma más circular, proyectando pequeñas extensiones de su citoesqueleto o filopodios hacia las fibras de colágeno. En este caso, la red de agarosa es la que impide que las células se estiren, debido a su fina porosidad y por ser bioinerte [5]. En conclusión, las células ADSC apenas remodelan la matriz a nivel macroscópico, aunque sin embargo a nivel microscópico alinean las fibras de colágeno.

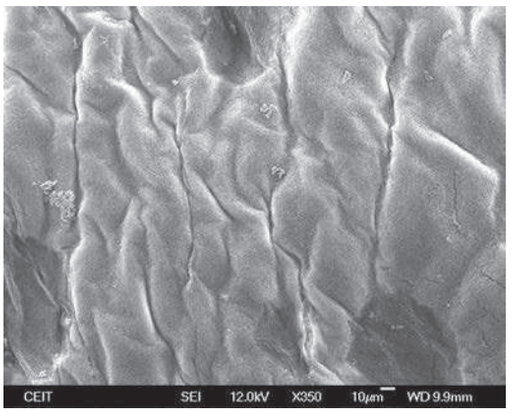


Figura 3. *Gel de colágeno remodelado con células ADSC-GFP a día 16.*

4. Conclusiones

De los experimentos realizados se concluye que los hidrogeles desarrollados son aptos para el cultivo celular tridimensional in-vitro, permitiendo la migración de células en todas sus dimensiones. La matriz obtenida presenta una estructura similar a la de la matriz extracelular de diversos tejidos. Por otro lado, se ha observado que tanto las propiedades mecánicas, como la organización de la citada matriz varían con las concentraciones de los componentes empleados en la fabricación de los hidrogeles, lo cual aporta mayor versatilidad para el diseño de experimentos in-vitro.

Agradecimientos

Se agradece el consejo y la ayuda prestada por Sanjay Kumar y Theresa A. Ulrich del Departamento de Bioingeniería de la Universidad de California (UC Berkeley), USA.

Además, se agradece al Ministerio de Ciencia e Innovación y al Fondo de Ayudas para el Desarrollo Regional Europeo por la financiación vinculada a este trabajo (DPI 2009-14115-CO3-01).

Referencias

[1] Cristian Frantz, Kathleen M. Stewart and Valerie M. Weaver. “The extracellular matrix at a glance”. 2010.

[2] Jessamine P. Winer, Shaina Oake, Paul A. Janmey. “Non-Linear Elasticity of Extracellular Matrices Enables Contractile Cells to Communicate Local Position and Orientation”. 2009.

[3] Anna Batorski, Jiehong Liao, Amanda W. Lund, George E. Plopper and Jan P. Stegemann. “Encapsulation of A dult Human Masenchymal Stem Cells within collagen-agarose microenvironments”. 2005.

[4] John A. Pedersen and Melody A. Swartz. “ Mechanobiology in the third dimension”. 2005.

[5] Theresa A. Ulrich, Amit Jain, Kandice Tanner, Joanna L. Mackay and Sanjay Kumar. “Probing cellular mechanobiology in three dimensional culture with collagen-agarose matrices”. 2010.

[6] Theresa A. Ulrich, Tae Geol Lee, Hyun Kyong Shon, Dae Won Moon and Sanjay Kumar. “Microscale mechanisms of agarose-induced disruption of collagen remodelling”. 2011.

[7] Nicola C. Hunt and Liam M. Grover. “Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine”. Review. 2010.

[8] Kuikui Hu, Hui Shi, Ji Zhu, Dan Deng, Guangdong Zhou, Wenjie Zhang, Yilin Cao and Wei Liu. “Compressed collagen gel as the scaffold for skin engineering”. 2010.

[9] Vahid Serpooshan, Naser Muja, Benedetto Marelli, Showan N. Nazhat. “Fibroblast contractility and growth in plastic compressed collagen gel scaffolds with microstructures correlated with hydraulic permeability”. 2011.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Sistemas de Evaluación y Diagnóstico

Moderadores: Beatriz Giraldo, Pablo Bustos
Aula C: HP

ELECTROMEDICINA EXTREMEÑA S.L.

Es una empresa nacida de la idea de algunos profesionales de la electrónica, que habían trabajado en este campo y pensaron en la necesidad de cubrir el vacío existente en el mantenimiento de equipos bioelectrónicos, que son utilizados en establecimientos sanitarios cada vez con más frecuencia, y es sin duda en la aplicación medica y militar el campo de mayor innovación y tecnificación de la electrónica.

ELECTROMEDICINA EXTREMEÑA S.L.

empresa

Nuestra compañía está concienciada, que la actualidad que vivimos, ha creado un compromiso con la asociación de empresas e individuos que se disponen, para dar cada una esa parte de conocimientos experimentados que favorecen la unificación de criterios, para canalizar y delimitar marcos de actuación en campos tan importantes como la calidad, la normalización e incluso las directivas que servirán de guías para los legisladores.

Estos son algunos de los motivos que se han considerado imprescindibles para ser miembro colectivo de la Asociación Española para la Calidad, Asociación de Ingeniería Hospitalaria y Socio de la Sociedad Española de Electromedicina e Ingeniería Clínica.

También ha sido cada uno de los trabajadores los que han apostado por un esfuerzo contínuo en el desarrollo no sólo de las actividades definidas si no en el correcto desarrollo del trabajo con el objetivo único de encontrar soluciones y respuestas satisfactorias para cada problema.

Electromedicina Extremeña S.L. ha estado convencida desde su creación, de la importancia de un control continuo del nivel de aproximación de nuestros trabajos respecto al marco definido conforme al patrón de referencia utilizado por la ISO 9001/2000.

servicios

PERSONAL TÉCNICO: Disponemos de técnicos cualificados para ofrecer el mantenimiento preventivo y/o preventivo óptimo de las instalaciones o equipos, ajustándonos a las necesidades de cada cliente. Contamos con personal con mas de 10 años de experiencia en la reparación de instalaciones.

CUENTE CON NOSOTROS

Realizamos mantenimiento preventivo y/o correctivo de cualquier instalación o equipo del entorno de electromedicina, como pueden ser: mantenimiento de salas de alto riesgo (quirófanos, salas de rayos, etc.), equipos de radiodiagnóstico, desfibriladores, etc.

Nos encargaremos de conservar en perfectas condiciones de uso los equipos que se encuentren averiados. Todas nuestras reparaciones incluyen un control de calidad una vez terminada la reparación.

NUESTROS OBJETIVOS:

- Conseguir el mejor estado de conservación de las partes y elementos que componen los equipos.

- Asegurar el funcionamiento continuo y eficaz de las instalaciones y equipos, minimizando las posibles paradas como consecuencia de averías.

- Alcanzar la disponibilidad total de los Equipo e Instalaciones.

- Conseguir la seguridad integral referida a los aspectos técnicos de los equipos e instalaciones.

- Cumplir la normativa vigente, en cada momento, referente a las instalaciones y equipos que formen parte del contrato con el cliente.

Herramienta Software para la Detección de Cáncer en el Cerebro mediante Espectroscopia por Resonancia Magnética de Multivoxel

J.J. Fuertes[1], V. Naranjo[1], P. González[1], A. Bernabeu[2], M. Alcañiz[1-3], J. Sánchez[4]

[1] Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH), Universitat Politècnica de València, I3BH/LabHuman, Valencia, España, jjfuertes@labhuman.i3bh.es

[2] Hospital General Universitario de Alicante. Unidad de resonancia Magnética. Inscanner, abernabeu@inscanner.es

[3] Ciber, Fisiopatología de Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Spain

[4] Philips Healthcare España, Madrid, Spain, javier.sanchez.gonzalez@philips.com

Resumen

El presente trabajo describe la implementación de una aplicación software para ayudar al personal clínico en la detección de cáncer en el cerebro. Inicialmente, se realiza el registro entre la imagen anatómica (IRM) y la espectroscopia (ERM) por resonancia magnética, para posteriormente procesar las señales con el objetivo de obtener la composición metabólica de las sustancias del cerebro. Aplicando el algoritmo HLSVD para la supresión del agua, algoritmos de corrección de fase, funciones de apodización y métodos de cuantificación de las señales, se obtienen los mapas de colores que determinan la agresividad del tumor. Adicionalmente al resto de aplicaciones existentes, se incorpora una vista 3D del cerebro del paciente que es reconstruido a par tir de las imágenes anatómicas y que permite asimismo observar el volumen de imágenes de espectroscopia para tener una visión espacial de la planificación quirúrgica. El objetivo final se basa en la creación de los mapas de colores de los metabolitos del cerebro que se puedan superponer en el neuronavegador para conocer el punto exacto donde realizar la biopsia.

1. Introducción

Un gran número de herramientas software para el diagnóstico de cáncer en el cerebro se han desarrollado a lo largo de los últimos 20 años [1,2]. Muchas de ellas se basan en la espectroscopia por resonancia magnética de hidrógeno, cuantificando las señales y obteniendo la relación existente entre los diferentes metabolitos que existen en el cerebro. Entre las más populares destacan el software jMRUI [3], el AQSES [4] y el LCModel™ [5], que incorporan una gran cantidad de algoritmos de procesado de señales. Por un lado, en dichas aplicaciones se encuentran los métodos denominados *black-box methods,* basados en la descomposición de una matriz en sus valores singulares (SVD), como pueden ser el HLSVD [6] o el HTLS [7], y que ofrecen una eficiente cuantificación cuando las señales presentan una buena relación señal a ruido. Por otro lado, existen métodos que permiten incorporar un mayor conocimiento previo de modo que la cuantificación de las señales se realiza imponiendo condiciones a los parámetros que modelan las señales, como son los métodos AMARES [8] o QUEST[9]. En resumen, los pasos que se siguen en la mayoría de las herramientas para realizar la cuantificación de las señales son:

1. Corrección de fase.
2. Supresión de las señales dominantes.
3. Mejora de la relación señal a ruido (SNR)
4. Estimación espectral de los parámetros.
5. Cuantificación de las señales.

Debido al gran número de aplicaciones que existen hoy en día, no hay necesidad de *reinventar la rueda* sino llegar a entender los pasos a seguir, apreciar las limitaciones y proporcionar a los médicos las herramientas que necesitan para realizar su trabajo de una forma más fácil y eficaz. Por lo tanto, el software que se presenta en este trabajo trata de incorporar los algoritmos de procesado de datos que habitualmente se usan en la ERM para poder generar los mapas de colores de los metabolitos existentes en el cerebro. Adicionalmente al resto de aplicaciones, se incorpora una vista en 3D que reconstruye la anatomía del paciente a través de sus imágenes de resonancia magnética, y que a la vez muestra el volumen de datos obtenidos por espectroscopia proporcionando al médico una visión de la planificación operatoria. Además, se permite la reconstrucción en 3D de los mapas de colores generados, y que también se pueden guardar en formato DICOM para incorporarlos al neuronavegador, de modo que cuando el cirujano realice la biopsia conozca exactamente el punto donde realizar la punción. De este modo, se pueden combinar los efectos de la vibración de los núcleos atómicos de los metabolitos junto con los efectos del gradiente del campo magnético usado en la IRM, consiguiendo un diagnóstico preciso de cualquier enfermedad cerebral. A continuación, en el apartado 2 se presenta el diseño estructural de la aplicación y las bases matemáticas de los algoritmos de procesado de señal y registro, explicando brevemente cada uno de los 4 bloques que forman el software. En la sección 3 se muestra un estudio de aceptabilidad de la aplicación y finalmente, en la sección 4 se explican las conclusiones extraídas introduciendo el trabajo futuro.

2. Estructura de la herramienta software y metodología funcional

En este apartado se describe la estructura de la aplicación para la detección de cáncer en el cerebro y su funcionamiento. Con ella, se le proporciona al clínico una visión interna del cerebro del paciente generando las imágenes DICOM que son compatibles con el neuronavegador para cuando se lleve a cabo la biopsia en el quirófano. La herramienta se divide en cuatro bloques principales (Figura 1): en el primero de ellos se muestran las imágenes anatómicas y se seleccionan aquellos voxeles de ERM que van a ser analizados mediante el procesado de datos; en el segundo, se muestran las señales obtenidas con ERM, se procesan y se obtienen los resultados; en el tercer bloque, se representan los mapas de colores pertenecientes a los metabolitos del cerebro una vez se han cuantificado las señales; y finalmente, en el último apartado se presenta una vista 3D de la estructura anatómica y molecular del cerebro del paciente, proporcionando asimismo una perspectiva sagital, coronal y axial de la planificación.

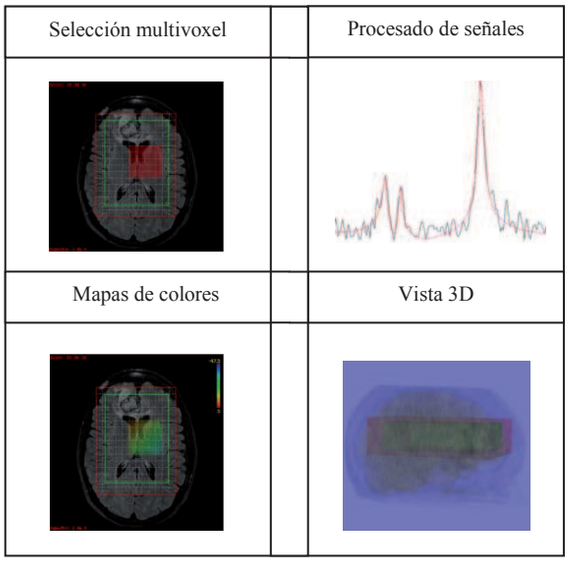


Figura 1. *Diferentes módulos de la aplicación software.*

2.1. Imágenes anatómicas y selección multivoxel

El primer paso al ejecutar la aplicación es cargar las imágenes anatómicas del cerebro del paciente, proporcionando al usuario la vista axial, sagital y coronal de modo que se puedan seleccionar aquellos cortes que van a ser analizados con la técnica de espectroscopia por resonancia magnética. A continuación, se cargan los datos correspondientes a las imágenes espectroscópicas, y se seleccionan aquellos voxeles que pertenecen al área que quiere ser analizada. En esta ventana (Figura 2) se pueden observar dos regiones sobre las imágenes anatómicas: la primera de ellas, de color rojo, corresponde al campo de visión (FOV) de los espectros; la segunda, de color verde, indica aquellos voxeles que son excitados y que son los que realmente se pueden analizar.

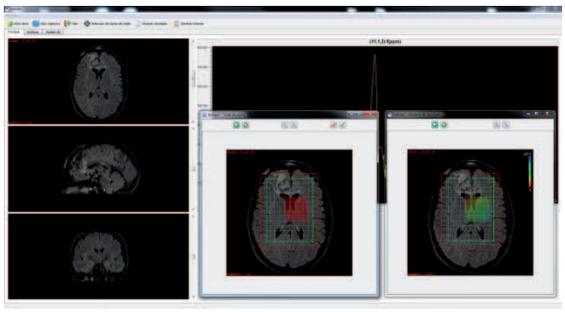


Figura 2. *Ventana principal de la aplicación.*

Para realizar el registro entre IRM y ERM, se considera la matriz de rotación de cada una de ellas y se calcula qué imágenes anatómicas corresponden a cada corte de espectroscopia mediante la expresión:

$$e(x,y,z) = \mathrm{c(x,y,z)} + \mathrm{t} * \mathrm{M'} \qquad (1)$$

donde *e(x,y,z)* es la posición absoluta de los bordes de las imágenes espectroscópicas, *c(x,y,z)* es el centro del FOV, *t* es el grosor de cada corte y *M* es la matriz de rotación del volumen de datos. De este modo, se tienen registradas en las 3 orientaciones del espacio las imágenes anatómicas y espectroscópicas.

2.2. Procesado de la señal

Una vez se han seleccionado los voxeles de los datos de espectroscopia, se procesan las señales para cuantificarlas y generar los mapas de colores. En esta ventana (Figura 3) se dispone de los algoritmos de correción de fase, supresión del agua, mejora de la relación señal a ruido (SNR), y cuantificación de señales.

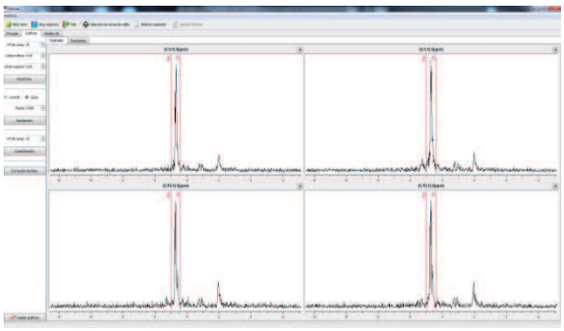


Figura 3. *Ventana de procesado de señales.*

La ventana se divide en dos apartados: la primera, donde se muestran las señales originales en el dominio del tiempo y de la frecuencia, en milisegundos, en hercios, en puntos, y en partes por millón (ppm) en el eje x; y la parte real, imaginaria y el módulo en el eje y. En el segundo bloque se proporciona el resultado tras procesar las señales, obteniendo las amplitudes de los diferentes metabolitos para poder generar los mapas de colores.

La finalidad del procesado de señal es suprimir la contribución del agua, corregir la fase y su distorsión, mejorar la SNR, y cuantificar las señales. Con este objetivo se han propuesto multitud de algoritmos desde los años noventa, tanto en el dominio del tiempo como de la frecuencia [11], si bien hoy en día sólo algunos de ellos son realmente usados para espectroscopia de multivoxel. Idealmente, la señal obtenida por ERM sin ruido está

compuesta por K exponenciales decayentes caracterizadas por una frecuencia f_k, amplitud A_k, fase φ_k, factor de damping α_k, longitud de la señal N, la raíz cuadrada de -1 i, y el intervalo de tiempo Δt:

$$X_n = \sum_{k=1}^{K} A_K e^{i\varphi_k} e^{(-\alpha_k + 2\pi i f_k) n\Delta t} \quad n = 0, \ldots, N-1. \quad (2)$$

Con el objetivo de suprimir el pico del agua, se eliminan aquellas frecuencias que aparecen en la region del pico a través del algoritmo Hankel Lanczos Singular Value Decomposition (HLSVD-PRO) [11], que estima el conjunto de parámetros necesarios para modelar una función. Los valores óptimos de dicho algoritmo para señales en-vivo son obtenidos mediante simulaciones computacionales, siendo *K=25,* y los valores de la matriz de Hankel *N=1024 y M=512* [12]. Además, se permite al personal clínico cambiar estos valores para mejorar la supresión del agua.

Una vez la señal ha sido filtrada se aplica una mejora de la relación señal a ruido, bien con una función Lorentziana o Gausiana, cuya expresión es:

$$f(t) = e^{-\text{sign}(\text{factor}) * \text{factor} * t} \quad (3)$$

donde *factor* es el coeficiente de apodización, *sign* es el signo del factor, y *t* es el tiempo que resulta ser t^2 cuando la función es Gausiana.

Llegados a este punto, se realiza la cuantificación de las señales con los algoritmos HLSVD o AMARES, para saber la concentración de metabolitos que hay en cada voxel. En la Figura 4 se muestra un ajuste del método de cuantificación HLSVD.

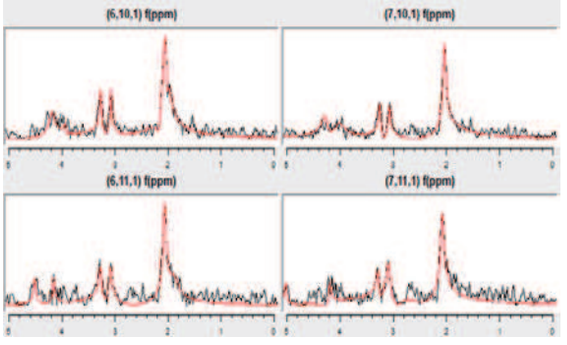


Figura 4. *Cuantificación de las señales con el método HLSVD.*

Una vez se conoce la concentración de cada metabolito es posible calcular la relación existente entre ellos creando los mapas de colores de Naa/Cr, Cho/Cr, Cho/Naa, etc. (N-acetil aspartato (Naa), creatina (Cr), colina (Cho)), que son guardados en formato DICOM para ser usados en el neuronavegador.

2.3. Creación de mapas de colores

Una vez se han procesado las señales, se generan los mapas de colores en escala azul-rojo de modo que se puedan enfatizar aquellas zonas donde existe tejido tumoral. En la Figura 5 se muestra la rejilla registrada con la imagen anatómica y aquellos voxeles que se han seleccionado para estudiar las señales espectroscópicas. Posteriormente, se observa el mapa de color generado y que está registrado con la imagen anatómica.

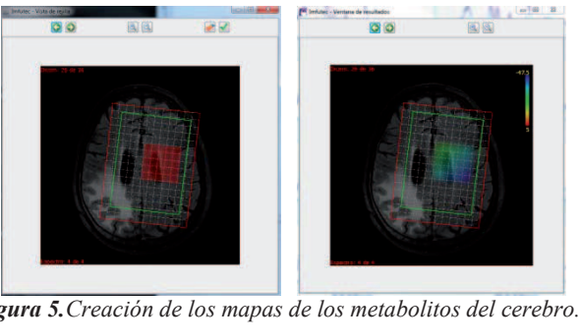


Figura 5. *Creación de los mapas de los metabolitos del cerebro.*

2.4. Vista 3D anatómica – Planificación operatoria

Adicionalmente, se ha incorporado una vista 3D a la herramienta proporcionando al personal clínico con una nueva funcionalidad, de modo que tanto las imágenes anatómicas, las imágenes de espectroscopia, y el modelo 3D anatómico reconstruido, se pueden observar junto con la planificación establecida en cada uno de los 3 ejes (axial, coronal y sagital) como se muestra en la Figura 6.

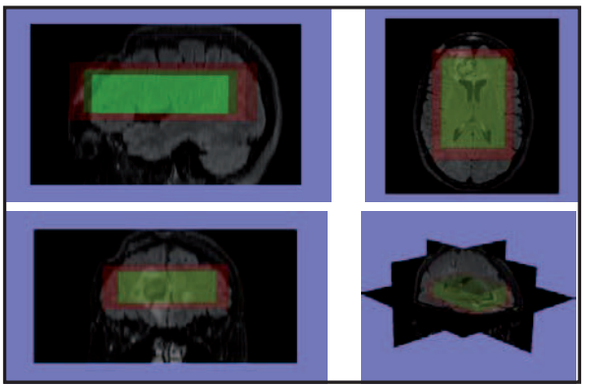


Figura 6. *Planificación de la ERM.*

Además, es posible reconstruir los mapas de colores generados de modo que se puede obtener una vista 3D de la composición metabólica del cerebro. En la Figura 7 izquierda, se muestra el volumen de datos de espectroscopia junto con el cerebro del paciente, y en la derecha el mapa de color en 3D que ha sido reconstruido.

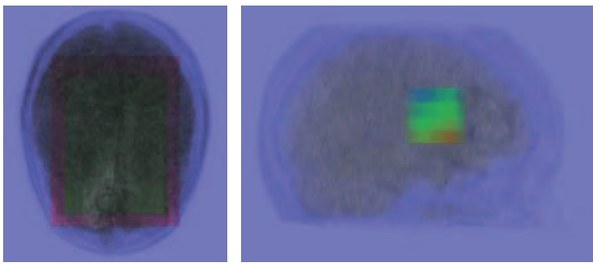


Figura 7. *Vista 3D del cerebro y del mapa de color creado.*

3. Test de usabilidad

Una de las características más importantes cuando se habla de aplicaciones software para médicos, además de la precisión requerida es la aceptabilidad que tienen entre ellos. Con el objetivo de hacer más fácil el uso del software, proporcionando una interfaz amigable para los doctores, se ha realizado un estudio sobre 5 radiólogos e ingenieros biomédicos en cuanto a facilidad de uso (verde), usabilidad percibida (azul), interacción hombre-máquina (naranja) y nivel de satisfacción (amarillo).

Claridad al usar los métodos	8
Facilidad de aprendizaje del software	9.4
Metodología para procesar los datos	9
Ruta directa a los métodos	10
Métodos de procesado de señales adecuados	8.4
Métodos de procesado de imágenes adecuados	9
Creación de un informe PDF automático	10
Relación tiempo-trabajo	8.6
Interacción hombre-máquina	10
Interfaz amigable	10
Me gustaría usar esta herramienta en mi trabajo	9
Resultados gráficos adecuados	9.4
Facilidad	9
Intuitivo	8.6
Útil	9
Práctico	9

Tabla 1. *Test de aceptabilidad del software.*

El nivel de satisfacción y la interacción hombre-máquina muestran la buena aceptación de la aplicación en un entorno clínico. La incorporación de un mayor número de algoritmos de procesado de señal dotará a la herramienta de una mayor funcionalidad.

4. Conclusiones y trabajo futuro

En este paper se ha presentado una herramienta software para ayudar a los clínicos en la detección del cáncer de cerebro gracias a la ayuda de la espectroscopia por resonancia magnética de multivoxel. La aplicación mostrada trata de incorporar aquellos algoritmos de la literatura comúnmente usados, dotando al personal clínico de una interfaz amigable que cumpla con las necesidades que ellos tienen. Ésta es la razón por la que adicionalmente al resto de herramientas existentes se ha implementado un apartado que muestra en 3D las imágenes de resonancia y espectroscopia junto con una reconstrucción del cerebro del paciente. Otra característica a destacar es la creación de imágenes DICOM de los mapas de colores compatibles en el neuronavegador, indicando al cirujano el punto exacto donde realizar la biopsia. Los experimentos futuros se centran en la comparación de la herramienta de trabajo con otras aplicaciones ya existentes y de uso común; en la implementación de nuevos algoritmos de tratamiento de señales e imágenes, concretamente en la incorporación de morfología matemática en 1-D; también en la fusión de imágenes de PET con imágenes 3D anatómicas y con las imágenes moleculares generadas. Con todo ello se conseguirá un realce de las zonas de tejido tumoral, indicando al médico el punto exacto donde intervenir.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) bajo el proyecto ONCOTIC (IDI-20101153), y parcialmente por los proyectos Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC), "CIBER of Physiopathology of Obesity and Nutrition, an initiative of ISCIII" y el excelente programa de investigación PROMETEO (Generalitat Valenciana. Conselleria de Educación, 2008-157). Queremos agradecer al Hospital Clínica Benidorm por su colaboración en este proyecto. La investigación de J. J. Fuertes ha sido subvencionada por una beca FPI del "Programa de Ayudas de Investigación y Desarrollo (PAID)" de la UPV.

Referencias

[1] Castillo, M., Kwock, L., and Mukherji, S. (1996). Clinical application of proton MR spectroscopy. American Journal of Neuroradiology. 17:1-15.

[2] Stoyanova, R., Kuesel, A., and Brown, T. (1995) Application of principal-component analysis for spectral Quantitation. Journal of Magnetic Resonance. 115:265-269.

[3] Stefan, D., Di Cesare, F., Andrasescu, A., Popa, E., Lazariev, A., Vescovo, E., Strbak, O., Williams, S., Starcuk, Z., Cabanas, M., Van Ormondt, D., and Graveron-Demilly, D. (2009). Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. Measurement Science and Technology, volume 20.

[4] Gruber, S., Stadibauer, A., Mlynarik, V., Ganslandt, O., and Moser, E. (2004). An LCModel-based automatic software tool for the reconstruction of anatomically- and pathologically-matched voxels using high-resolution 3D-spectroscopic imaging: Applications in tumour patients. In Proc. ISMRM, volume 11.

[5] Simonetti, A.W., Poullet, J-B., Sima, D.M., De Neuter, B., Vanhamme, L., Lemmerling, P., and Van Huffel S. (2006). An open source short echo time MR quantitation software solution: AQSES.

[6] Pijnappel, W. W. F., Van den Boogaart, A., De Beer, R., and Van Ormondt, D. (1992). SVD-based quantiffication of magnetic resonance signals. Journal of Magnetic Resonance. 97(1):122-134.

[7] Van Huffel, S., Chen, H., Decanniere, C., and Van Hecke, P. (1994) Algorithm for time-domain NMR data fitting based on total least squares. Journal of Magnetic Resonance. 110:228-237.

[8] Vanhamme, L., and Van Huffel, S. (1997). Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior-knowledge. Journal of Magnetic Resonance. 129(1):35-43.

[9] Ratiney, H., Sdika, M., Coenradie, Y., Cavassila, S., Van Ormondt, D., and Graveron-Demilly, D. (2005). Time domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set. NMR in Biomedicine. 18(1):1-13.

[10] Poullet, J.B, Sima, D. M., and Van Huffel, S. (2008). MRS signal quantitaion: a review of time- and frewuency-domain methods. Journal of Magnetic Resonance. 195(2):134-144.

[11] Laudadio, T., Mastronardi, N., Vanhamme, L., Van Hecke, P. and Van Huffel, S. (2002). Improved Lanczos algorithms for blackbox MRS data quantitation. Journal of Magnetic Resonance. 157:292-297.

[12] Cabanes, E., Confort-Gouny, S., Le Fur, Y., Simond, G. and Cozzone, P.J. (2001). Optimization of Residual Water Signal Removal by HLSVD on Simulated Short Echo Time Proton MR Spectra of the Human Brain. Journal of Magnetic Resonance. 150:116-125.

Estudio del efecto de la densidad BI-RADS en un sistema CAD utilizando la base de datos DDSM

A. García Manso, C.J. García Orellana, R. Gallardo Caballero, H. González Velasco, M. Macías Macías.

Grupo de Clasificación de Patrones y Análisis de Imágenes (CAPI), Universidad de Extremadura, {antonio,carlos,ramon,horacio,miguel}@capi.unex.es

Resumen

En el presente trabajo se ha estudiado el efecto de la densidad BI-RADS en nuestro sistema CAD para detección de masas. Nuestro sistema realiza una extracción de características de las regiones de interés (ROIs) mediante Análisis en Componentes Independientes para formar los vectores de entrada a un clasificador neuronal. Hemos utilizado la base de datos USF's Digital Database for Screening Mammography (DDSM) para entrenar y evaluar nuestro sistema. Los resultados obtenidos muestran que la variación máxima en el rendimiento de nuestro sistema debido a la densidad BI-RADS es de un 7,56% siendo el mejor valor dado en forma de área bajo la curva ROC (AUC) de 0,965 y un peor valor de 0,892 para casos con densidad 1 y 4 respectivamente.

Kewwords: Análisis en Componentes Independientes (ICA), cáncer de mama, DDSM, CAD, masa.

1. Introducción

Hay varios factores que pueden afectar la composición del tejido mamario y, por tanto, a su densidad. El incremento o la disminución de la glandularidad mamaria es parte de los cambios fisiológicos normales que ocurren en las mamas y normalmente ocurren en ambas mamas al mismo tiempo [1]. Estos cambios pueden ser causados por fluctuaciones hormonales incluyendo la menarquía, el embarazo, el período de lactancia o la menopausia. El incremento de la glandularidad también depende de la predisposición genética de la mujer. En mujeres jóvenes es usual que la mama esté compuesta principalmente por tejido glandular y muy poco tejido graso. Y, aunque, esta composición cambia con la edad, es posible encontrar a mujeres mayores con mamas extremadamente densas. La composición del tejido mamario está definido por el parámetro BI-RADS llamado "densidad" [2].

La mayor o menor dificultad de analizar una mamografía dependerá de la naturaleza del tejido mamario como se puede ver en las Figuras 1 y 2. En estas dos figuras se puede apreciar claramente la distinta naturaleza del tejido predominante en cada una de ellas. Como se puede ver es muy fácil localizar la lesión en la Figura 1 que corresponde a una mujer de 71 años y tiene una densidad igual 1 y, cómo es mucho más difícil analizar y localizar la lesión en la mamografía representada en la Figura 2 que corresponde a una mujer de 41 años con una densidad igual 4. Parece claro, por tanto, que la densidad puede ser un factor que limite la sensibilidad de la mamografía. Hay análisis que muestran que la mayoría de los casos de cáncer perdidos en screening corresponden a mamografías densas (densidad igual a 3 o 4) [3][4][5]. También podemos encontrar en la bibliografía estudios como [6] que estudian el impacto de la densidad BI-RADS sobre los sistemas CAD, en concreto sobre el sistema CAD de la empresa Second Look CAD system (versión 4.0 i-*CAD).* Y otros como [7] que incorporan la información aportada por dicho parámetro para el desarrollo de sus algoritmos de detección de masas en mamografías.

Figura 1. *Imagen del Case1468-RCC (base de datos DDSM) correspondiente a una mujer de 71 años, densidad = 1.*

En este trabajo hemos estudiado como afecta este parámetro a nuestro sistema de detección de masas. Nuestro sistema consta de una primera etapa de extracción de características mediante ICA (Análisis en Componentes Independientes) de las regiones de interés

(ROIs) y una segunda etapa de clasificación mediante clasificadores neuronales.

Figura 2. *Imagen del caso case1985-RMLO (base de datos DDSM) correspondiente a una mujer de 41 años, densidad = 4*

2. Métodos

En esta sección se presentarán las técnicas de extracción de características y clasificación utilizadas en este estudio así como la selección de ROIs utilizadas.

2.1. Extracción de características

En este trabajo hemos utilizado el Análisis en Componentes Independientes (ICA) como método de extracción de características. El objetivo es obtener una base de funciones apropiadas, derivadas desde las imágenes prototipos. Así, podremos representar la textura y las características de las imágenes de la mama como una expansión en esas bases (Figura 3), donde los coeficientes de esta expansión (s_i) serán los vectores de entrada a los clasificadores. El valor añadido de nuestro enfoque es que las funciones bases obtenidas deben ser más adecuadas a nuestro problema ya que se obtienen utilizando las propias imágenes a clasificar y no unas funciones genéricas.

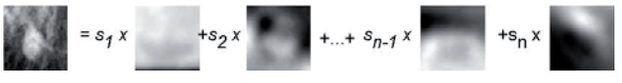


Figura 3. *Expansión de la imagen original utilizando una base de n componentes.*

Análisis en Componentes Independientes

El Análisis en Componentes Independientes (ICA) define un modelo generativo de los datos multivariables observados, típicamente dados como una base de datos de muestras. En este modelo, se asume que los datos son combinaciones lineales de unas variables latentes desconocidas, y el sistema por el cual se combinan es también desconocido. También se asume que éstas variables son no-gaussianas y mutuamente independientes, siendo por tanto las componentes independientes de los datos observados. L os datos analizados mediante ICA pueden proceder de muy diversas fuentes incluyendo imágenes digitales. En muchos casos, los datos proceden de un conjunto de señales paralelas o series temporales, usándose en este caso el término "Separación Ciega de Fuentes" (BSS) (del inglés *Blind Source Separation*) para definir este tipo de problemas.

En ese sentido, si consideramos que tenemos *n* señales, el objetivo es expandir las señales registradas por los sensores (x_i) como una combinación lineal de *n* fuentes (s_j), en principio desconocidas.

$$x_i = \sum a_{ij}\, s_j$$

El acierto de ICA es estimar la matriz de mezclas **A** = (a_{ij}), además de las fuentes s_j. Se puede usar esta técnica para realizar una extracción de características ya que las componentes de **X** se pueden considerar como características representado a los objetos [8].

2.2. Clasificador

Hemos usado una red neuronal artificial (ANN) para clasificar nuestros datos. Concretamente, el clásico perceptron multicapa *"feed-fordward"* con una sola capa oculta. Para el proceso de entrenamiento hemos utilizado una variante del algoritmo *"Back-Propagation"* llamada *"Resilent Back-Propagation (RPROP)"* [9].

2.3. Conjunto de ROIs seleccionadas en las mamografías de la base de datos DDSM

La base de datos DDSM [10] contiene 2.582 prototipos de masas incluyendo malignas y benignas. Algunas de las cuales están sobre los bordes de la mamografía. Consecuentemente, sólo pudimos considerar 2.324, aquellos que podían ser cogidos en un cuadrado sin deformarlos. Ya que el procedimiento seguido para capturar prototipos era determinar el menor cuadrado que los contenía a partir de las coordenadas dadas mediante "*chain-code*" en la propia base de datos DDSM. Los prototipos de tejido normal fueron cogidos desde las mamografías normales de la misma base de datos, también de forma cuadrada y con tamaños que iban desde la menor hasta la mayor de las masas encontradas en la base de datos.

La distribución media de prototipos en los conjuntos de entrenamiento y test y de acuerdo a su valor de densidad fue la mostrada en la Tabla 1. Hablamos de distribución media ya que en este trabajo hemos realizado los estudios bajo el paradigma de las curvas ROC utilizando además

un análisis *"30-Fold Cross Validation"*.

***30-Fold Cross Validation*. Número promedio de prototipos**		
Patología	**Aprendizaje**	**Test**
Maligno	1157,9	39,2
Benigno	1095,6	37,4
Normal	2632,6	89,4
Densidad		
1	754,26	25,73
2	1945,87	66,17
3	1365,8	46,2
4	820,07	27,9

Tabla 1. Número promedio de prototipos en las 30 particiones del estudio *30-Fold Cross Validation* realizado. Se muestra el número promedio de prototipos en cada subconjunto dependiendo de su patología y de su densidad.

3. Sistema propuesto

En esta sección mostramos una descripción de la estructura de nuestro sistema (Figura 4), describiendo las principales etapas requeridas para configurar el sistema y obtener un diagnóstico para una región de interés desconocida.

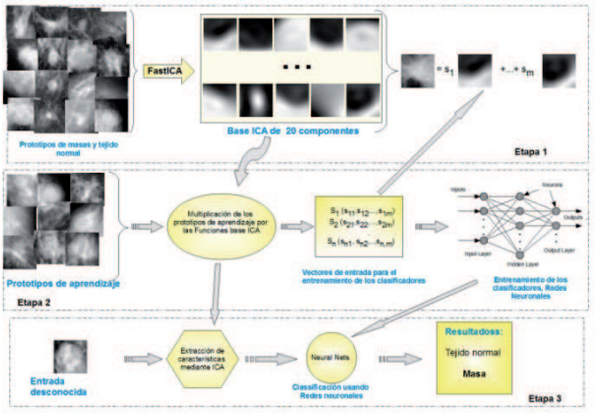


***Figura 4**. Esquema general del sistema propuesto*

3.1. Configuración del sistema

La implementación del sistema consiste de tres etapas. En la primera se estiman las funciones base basadas en ICA utilizando para ello las imágenes prototipos y el algoritmo FastICA [11]. La segunda involucra todos los procedimientos requeridos para optimizar los clasificadores neuronales con cada configuración de los vectores de entrada. Realizamos un barrido en el número de componentes en los vectores de entrada desde 10 hasta 65 en saltos de 5. También probamos con dos tamaños fijos para las ROIs, 32x32 píxeles y 64x64 píxeles. Es decir, una vez capturados los prototipos desde las mamografías, eran reducidos a estos dos tamaños fijos. Y por último en la última etapa evaluábamos la capacidad de diagnóstico del sistema para cada configuración de entrada y elegir así la mejor configuración global del sistema.

4. Resultados

En este trabajo, nuestro principal interés es evaluar la dependencia del rendimiento de nuestro sistema CAD con la densidad BI-RADS de los prototipos. Para ello hemos incluido todos los prototipos de masas encontrados en la base de datos DDSM que podían ser capturados enmarcados por el mínimo cuadrado que los contenía sin deformarlos. Los resultados presentados corresponden a un extractor de características basado en ICA que opera sobre prototipos cuya dimensión inicial era de 64x64 píxeles obteniendo de ellos un vector de características de 20 componentes. Damos los resultados para esta configuración dado que fue con la que obtuvimos los mejores resultados promedios. Los resultados obtenidos mediante análisis ROC se muestran en la Tabla 2 y en las Figuras 6, 7 y 8. Todos los resultados han sido obtenidos utilizando la infraestructura de computación que disponemos en el Grupo CAPI. Esta infraestructura de computación consta de varios servidores de archivos, SQL y de computación y sobre todo de dos *clústeres* con 45 y 48 nodos *cuatricores*, el primero en Badajoz y en el segundo Cáceres.

Test *30-Fold Cross Validation*. Resultados			
Vect. de entrada	**AUC**	**95% CI**	**Descripción**
	0,943	[0,938, 0,948]	Globales
Caract.	0,965	[0,948, 0,983]	densidad = 1
extraídas	0,961	[0,954, 0,969]	densidad = 2
por ICA	0,916	[0,902, 0,929]	densidad = 3
	0,892	[0,871, 0,914]	densidad = 4

***Tabla 2**. En esta tabla se muestran los resultados promedios obtenidos sobre los conjuntos de test en forma de Área Bajo la Curva ROC (AUC) para un Intervalo de Confianza (CI) del 95%.*

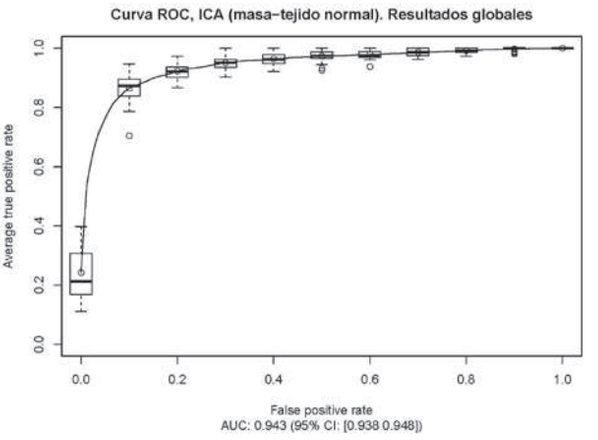


***Figura 6.** Curva ROC obtenida mediante 30-fold cross-validation usando los subconjuntos de test1. Los vectores de entrada a los clasificadores se han obtenido mediante ICA.*

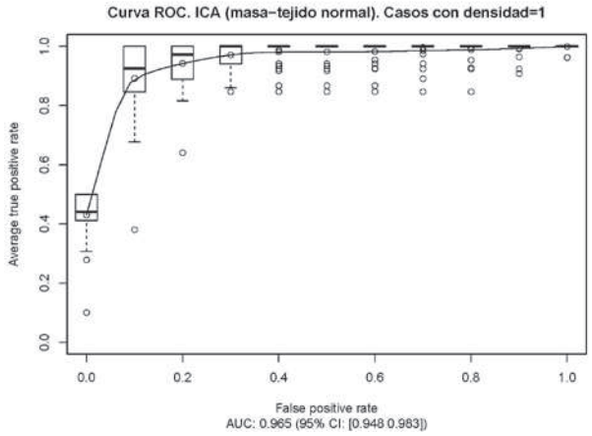


Figura 7. *Curva ROC obtenida mediante 30-fold cross-validation usando los subconjuntos de test, considerando únicamente los* ***casos con densidad igual 1****.*

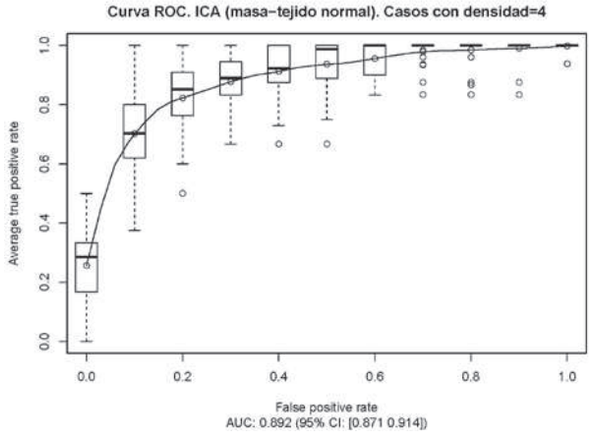


Figura 8. *Curva ROC obtenida mediante 30-fold cross-validation usando los subconjuntos de test, considerando únicamente los* ***casos con densidad igual 4****.*

5. Conclusiones

El rendimiento de nuestro sistema es afectado por la densidad BI-RADS de la mamografía a la cual pertenecen las regiones procesadas (prototipos de masas y de tejido normal seleccionados). De hecho, el AUC decrece desde un 0,965 a un 0,892 (-7,56%) para casos con densidad igual 1 y casos con densidad igual 4 respectivamente. Como ambos subconjuntos tienen un número similar de muestras, podemos rechazar el efecto del tamaño de las muestras. Sin embargo, la evaluación del conjunto global, con todos los casos incluidos independientemente de su densidad, da como resultado un AUC de 0,942, sólo un 2,28% menor que el mejor rendimiento obtenido para el subconjunto de casos con densidad 1. Como el número de muestras en los subconjuntos de casos con densidad 2 y 3 es significativamente mayor a las incluidas en los subconjuntos de casos con densidad 2 y 3, podemos concluir que la variación del rendimiento debido a la densidad BI-RADS de nuestro sistema está limitada a un 7,56%.

Agradecimientos

Por último agradecer a la Junta de Extremadura y al FEDER su apoyo para la realización de este trabajo a través de los proyectos GRI0018 y PRI08A092.

Referencias

[1] Mansel RE, Webster DJT, and Sweetland HM. Benign Disorders and Diseases of the Breast. Elsevier Limited, 978-0-7020-2774-1, 3 edition, 2009.

[2] Kopans DB. La mama en imagen. Marban Libros, S.L., 2 edition, 2003.

[3] Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology*, Vol. 184, págs. 613-617, 1992

[4] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH**.** Comparison of t he Performance of S creening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27, 825 Patient Evaluations. *Radiology*, Vol. 225, págs. 165-175, 2002

[5] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA., Taplin SH, White E. Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Int erval- and Screen-Detected Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, pp. 1081-1087. 2000

[6] Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, DiSimio MP, Rogers SK.. Impact of Breast Density on Computer-Aided Detection for Breast Cancer. *American Journal of Roentgenology*, vol 184, pp 439-444, 2005

[7] Freixenet J, Oliver A, Martí R, Lladó X, Pont J, Pérez E, Denton ERE, Zwiggelaar R. Eigendetection of masses considering false positive reduction and breast density information. *Medical Physics*, vol 35, sup 5, pp 1840-14, 2008

[8] Hyvarinen A, Karhunen J, Oja E. Independent Component Analysis. Adaptive and Learning Systems for S ignal Processing, Communications, and Control, John Wiley & Sons., 2001

[9] Riedmiller H, Braun h. A direct adaptive method for faster backpropagation learning. The RPROP algorithm*, I EEE International Conference on Neural Net-works* (1993), pp. 586-591.

[10] Heath M, Bowyer K, Kopans D, Moore R, Kegelmeyer WP. The Digital Database for Screening Mammography, *in Proceedings of the Fifth International Workshop on Digital Mammography (M. J. Ya_e, ed.),* 2001, pp. 212-218.

[11] Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans. on Neural Networks*, vol 3, 1999, pp. 626-634.

[12] Página web del Grupo de Clasificación de Patrones y Análisis de Imágenes (CAPI). http://capi.unex.es/ (Consulta Septiembre 2011)

Aplicación de móvil para el registro de la actividad física y el estado psicológico en pacientes con fibromialgia

E. Ruiz Martínez[1], J. Saiz Rodriguez[1], J. Guixeres Provinciale[2], M. Alcañiz Raya[2], R. Herrero Camarano[3], Y. Vizcaíno Dragón[3], D. Castilla López[3], A. García-Palacios[3]

[1] I3BH/GBIO, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, {eruiz,jsaiz}@gbio.i3bh.es

[2] I3BH/LabHuman, Universidad Politécnica de Valencia / Ciber, Fisiopatologia Obesidad y Nutrición, CB06/03, Instituto de salud Carlos III, Valencia, España, {jguixeres,malcaniz}@labhuman.i3bh.es

[3] Labpsitec, Universidad Jaume I de Castellón, Castellón, España, {rherrero,vizcaino,castilla,azucena}@psb.uji.es

Resumen

El propósito de este artículo es presentar una aplicación de móvil capaz de registrar la actividad física y el estado psicológico de pacientes con fibromialgia. Para ello se hace uso del acelerómetro interno que llevan los móviles de última generación. Y a través de preguntas que son lanzadas de forma automática se evalúa el nivel de dolor, la fatiga y el estado de ánimo del paciente. Además se ayuda a través de videos interactivos al paciente a superar su patología, estos videos son lanzados también de forma programada, incluyéndose dentro de una terapia cognitivo-conductual realizada por el grupo de psicología y tecnología Labpsitec. En el diseño de la aplicación se tuvo en cuenta el perfil de paciente y las necesidades por parte de las terapeutas. Para conseguir el objetivo de una autonomía de un día se ideó un algoritmo adaptativo para el acelerómetro, de forma que solo se almacenen datos cuando el paciente realice actividad física.

1. Introducción

El dolor crónico supone según un estudio de la Comunidad Europea [1] uno de los principales problemas de salud en Europa. Tras entrevistar a 46.0000 personas de 16 países (entre ellos España) el 19% de la población estudiada presentaba dolencias de dolor crónico, siendo en España un 9% de la población la afectada. Una de las patologías dentro del dolor crónico que presenta mayor prevalencia es la fibromialgia. Estudios realizados informan que los pacientes afectados de fibromialgia poseen una peor función de sus capacidades físicas, pasando más días en cama y perdiendo más días de trabajo que los grupos de control [2].

Además del aspecto del dolor físico, los factores psicológicos desempeñan un importante papel en dicha patología. De modo que creencias sobre el dolor (si es curable o no, de su control, etc.) influyen en la percepción del paciente y determinan las estrategias de afrontamiento a utilizar [3] y la capacidad de adaptación al mismo.

Por consiguiente, es muy importante el tratamiento psicológico. Que debe incluir en sus objetivos básicos la modificación de las conductas desadaptativas, la reducción de las conductas de dolor, el incremento progresivo de la capacidad funcional del paciente, la promoción de las estrategias de afrontamiento adaptativas y el tratamiento de los trastornos psicopatológicos. En referencia a esto, se ha demostrado [4] la eficacia de la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento del dolor crónico.

Dado estos dos aspectos que recoge la fibromialgia, dolor crónico que afecta a la actividad física, y el estado emocional del paciente. Se ideó una aplicación de móvil que pudiese recoger la actividad física a través del acelerómetro interno que llevan incorporado los teléfonos móviles de última generación. Además, gracias a las posibilidades interactivas que posee dicho dispositivo lanzar una serie de preguntas sobre su sensación de dolor, fatiga y estado de ánimo al paciente. También la posibilidad de emitir una serie de videos interactivos donde se le explica al paciente una serie de tareas a realizar. Tanto las preguntas como los videos fueron diseñados por el grupo de investigación de psicología y tecnológica Labpsitec de la Universidad Jaume I de Castellón. Del mismo modo, toda la aplicación fue supervisada y realizada conjuntamente con dicho grupo, por los grupos I3BH/GBIO y I3BH/LabHuman de la Universidad Politécnica de Valencia.

En el presente artículo se va a detallar que aspectos se tuvieron en cuenta para el desarrollo de la aplicación móvil debido a las necesidades de las terapeutas, punto de vista ingenieril y perfil de paciente al que va dirigido; así cono su funcionamiento una vez finalizado.

2. Métodos

2.1. Necesidades de la aplicación

Desde el punto de vista terapéutico se presentaba la necesidad de adquirir bajo un mismo dispositivo la actividad física realizada por el paciente a lo largo del día y a la vez poder realizar una serie de preguntas que reflejasen el estado emocional y sensación de dolor que tiene el paciente en un momento dado. Para posteriormente poder relacionar ambos aspectos. Este dispositivo debía ser llevado por los pacientes a lo largo de varias semanas, englobándose dentro de un estudio más amplio.

Dicho estudio se divide en sesiones (con una duración normalmente de 1 semana). Al finalizar cada sesión, el paciente acude al centro terapéutico donde a través de una aplicación de ordenador (también desarrollada por los

grupos de investigación anteriormente citados) se descarga toda la información almacenada del teléfono móvil durante la sesión y se configura el terminal para el inicio de la siguiente sesión.

Desde el punto de vista ingenieril se requería de un dispositivo que fuese capaz de registrar la actividad física en un periodo de tiempo ininterrumpido de un día y que además permitiese una interacción con el paciente.

Para el registro de actividad física hay diversos métodos validados por múltiples estudios. Estos métodos van desde los cualitativos (cuestionarios) a técnicas cuantitativas (principalmente medición de la frecuencia cardiaca, podometría y acelerometría). Debido a s us características: tamaño, peso, capacidad de almacenar datos sin interrupción durante días… los acelerómetros son compatibles con la vida diaria [5, 6].

La limitación de los acelerómetros, para lograr cubrir las necesidades presentadas por los terapeutas, es que solamente tienen la posibilidad del registro de la actividad, es decir, no se cubre con este instrumento el aspecto psicológico que también tiene la fibromialgia. Debido a esto se necesita un instrumento dotado de un acelerómetro pero que además permita una interacción con el paciente, tal como preguntarle el nivel de dolor que siente, su sensación de fatiga o su estado de ánimo.

Gracias a los avances tecnológicos en telefonía móvil, los últimos terminales tienen incorporado un acelerómetro. Posibilitando el registro de la actividad física, además el teléfono móvil permite una interacción con el paciente sin necesidad por parte del usuario este de tener conocimientos avanzados en tecnología. Por otra parte este dispositivo es ampliamente utilizado por la población actual, siendo familiar su uso para la mayor parte de la sociedad, lo que implica que su utilización no altera los hábitos de actividad del día a día.

Por último se tuvo que tener en cuenta el tipo de paciente al que iba dirigido. En este aspecto los pacientes tenían en su amplia mayoría una edad avanzada (mayores de 55 años), estudios básicos y un nivel tecnológico deficitario o nulo. Por todo ello se tuvo que tener especial cuidado con el diseño de la aplicación para que fuese lo más compacta y usable posible, así como presentar todas las facilidades y ayudas posibles para que el paciente, fuese cual fuese su nivel tecnológico y de estudios, la supiese utilizar.

2.2. Objetivo de la aplicación

Tras lo expuesto en el punto anterior, el objetivo de la aplicación fue el desarrollo de una aplicación para móvil que fuese capaz de registrar la actividad física usando el acelerómetro que lleva incorporado, y lanzar al paciente una serie de preguntas a lo largo del día para reflejar su estado psicológico. Esta aplicación debía ejecutarse de forma constante durante todo el día, desde que el paciente se levantase hasta que el paciente se acostase. Dando la posibilidad al paciente de pausar la aplicación cuando realizase una actividad incompatible con el uso del móvil (por ejemplo: ducharse). También debía permitir que el paciente indicase el dolor que sentía en cualquier momento, y la capacidad de reproducir un video (de los varios disponibles) diseñado por Labpsitec que sirve como apoyo a la terapia cognitivo-conductual.

Para tal cometido se utilizó 3 modelos de móviles (HTC Diamond 1, HTC Diamond 2 y HTC HD2) con un acelerómetro triaxial incorporado modelo BMA 150 de Bosch, con una sensibilidad de ±2g [78]. Los 3 modelos de móvil corrían bajo Windows Mobile CE.

3. Resultados

Debido a las características de los pacientes se desestimó la posibilidad de que el móvil compartiese la usabilidad propiamente del dispositivo (llamar, recibir llamadas, enviar SMS…) con el uso de la aplicación. Ya que esto implicaba que el paciente debía tener unos conocimientos medios de uso de tecnología móvil. Por tanto la aplicación desarrollada se ejecuta siempre en primer plano, imposibilitando el uso del móvil fuera de dicha aplicación, es decir, una vez la aplicación se pone en ejecución el paciente no puede interactuar con el resto de funcionalidades del móvil. En la misma línea, la aplicación se inicia de forma automática cada vez que se enciende el móvil.

Además la interfaz gráfica fue pensada especialmente para el tipo de paciente al que iba dirigido, en este sentido, se usó un tamaño de texto grande, gran contraste en las imágenes, múltiples pantallas de guía para indicar paso a paso las acciones a realizar, así como una voz en off que también indica la acción a realizar en cada pantalla.

Como se ha comentado, a lo largo del día la aplicación lanza al paciente una serie de preguntas. La hora de las preguntas viene fijada desde la aplicación PC al configurar el terminal por el terapeuta. De forma análoga se realiza lo mismo con el video interactivo, pero este video solo se imite como máximo una vez al día. Al lanzar el aviso para que el paciente responda las preguntas o visione el video, la aplicación emite una alarma sonora y activa la vibración durante 10 segundos. Esta señal se repite cada minuto durante los primeros 15 minutos si el paciente no responde. Pasados esos 15 minutos, la alarma se dispara 3 veces más cada cuarto de hora.

Respecto a las preguntas que se realizan al paciente, son como se ha indicado previamente, sobre su nivel de dolor (con una escala numérica de 0 a 10), fatiga (con una escala numérica de 0 a 10) y estado de ánimo (con una escala visual de gestos faciales que van desde la cara muy triste (1) hasta la amplia sonrisa (7)) del paciente (fig. 1). Estas preguntas, así como el video, fueron diseñados por el grupo de investigación de psicología y tecnológica Labpsitec de la Universidad Jaume I de Castellón.

Cuando el paciente realiza una actividad incompatible con el uso del móvil, como puede ser ducharse, tiene la posibilidad de poner en pausa la aplicación. Al volver de la pausa, solamente tiene que pulsar el botón de encendido para que la aplicación salga de la pausa.

Figura 1. Pantalla de la aplicación de móvil cuando se pregunta al paciente su estado de ánimo

Por otro lado, cuando el paciente se va a dormir, lo debe indicar a la aplicación, ésta le guiará a través de una serie de pantallas para conectar el terminal móvil a la electricidad y así cargarse durante la noche. La aplicación tras una hora y media desde que el paciente le indicó la acción de dormir, reinicia el móvil, esta opción se tomo para no arrastrar posibles fallos o anomalías de ese día. Al reiniciarse el móvil, la aplicación vuelve a ejecutarse.

Tras el reinicio nocturno, la aplicación se vuelve a ejecutar, pero no toma datos del acelerómetro, puesto que esos datos no tienen sentido alguno hasta que el paciente no se levante, desconecte el móvil y se lo vuelva a poner en la cintura. Por esta razón la aplicación detecta de forma automática el momento en que el paciente desconecta el móvil de la electricidad y en ese momento volver a registrar datos del acelerómetro.

El uso del acelerómetro es totalmente transparente al paciente, estando siempre en funcionamiento salvo en los momentos en que el paciente pone la aplicación en pausa, está respondiendo a las preguntas lanzadas, está indicando el dolor que siente en un momento dado, está visionando el video, o está durmiendo.

Cuando el acelerómetro está en funcionamiento, se rige por un algoritmo adaptativo que comprueba el nivel de actividad en los últimos 20 segundos. Si ha habido actividad se sigue recogiendo datos, pero si al realizar el promedio de esos 20 segundos se comprueba, a través de un umbral prefijado (obtenido en base al registro del acelerómetro mientras el móvil estaba sin movimiento sobre una superficie plana) [7], que no hay actividad, se efectúa una parada (30 segundos en el caso inicial) en la que no se registran datos del acel erómetro. Tras la finalización de dicha parada, se vuelve a medir la actividad. Si se vuelve a detectar que no hay actividad en un intervalo de tiempo menor o igual que el anterior, el periodo de parada se incrementa (un incremento de 30 segundos), en caso contrario, se realiza una parada con un periodo de tiempo igual al caso inicial (30 segundos). El periodo de parada se incrementa hasta un límite de tiempo (máximo 3 minutos). Para registrar de forma adecuada la actividad física el móvil debía colocarse en la cintura, estando bien sujeto.

Este algoritmo de ideó para conseguir el objetivo de autonomía de un día de duración en el dispositivo móvil, para ello como se ha comentado, se realizan paradas en los momentos donde no hay actividad. De este modo se obtiene la deseada autonomía y no se pierde información relevante sobre la actividad física realizada por el paciente a lo largo del día. Además se basó en [8], donde se argumenta que en comparación con otros grupos de edad, las personas mayores ocupan un mayor porcentaje del día a la realización de actividades de baja intensidad, y a la vez un menor porcentaje a la realización de actividades de alta intensidad [9]. Además de que cuando realizan algún tipo de actividad física, la realizan de forma prolongada, al contrario que los niños cuyos patrones de actividad son más estocásticos, de una intensidad mayor y de menor duración. Estos patrones pueden deberse a cambios relacionados con la edad, entre los que se incluyen la pérdida de flexibilidad, la disminución de masa ósea y muscular y la menor capacidad de los sistemas cardíaco y respiratorio para adaptarse a una actividad física más intensa [9]. También enfermedades crónicas aumentan su prevalencia con la edad de modo que pueden afectar a los niveles de actividad física, así como problemas de memoria y recuerdo.

Por último apuntar que los primeros resultados obtenidos al utilizar dicha herramienta son satisfactorios. Además se han realizado pruebas de fiabilidad para comparar los resultados obtenidos por el acelerómetro del móvil con los obtenidos por un acelerómetro comercial ampliamente validado como es el Actigraph GT1M [10, 11, 12, 13]. Estas pruebas consistieron en una serie de fases, donde se intercalaba una con actividad (corriendo sobre una cinta deslizante) y otra sin actividad (sentado). Obteniendo unos primeros resultados con un coeficiente de correlación de $R=0.929$ ($p<0.001$) en base a obtener los counts (esta es la medida propia que se suele usar en los acelerómetros comerciales [14] corresponde a la integración de los valores de aceleración de la señal en cada uno de los ejes en una ventana de tiempo determinado (generalmente de 1 minuto) [7].

4. Conclusiones

En este artículo se ha presentado la problemática que tiene una patología como la fibromialgia. La cual además de afectar a la actividad física diaria del paciente, también presenta un componente psicológico muy importante. A raíz de esto, se han detallado los distintos aspectos que se han tenido que tener en cuenta para el desarrollo de una aplicación de móvil que permitiese registrar la actividad física y además poder realizar una serie de preguntas que reflejasen el estado emocional y sensación de dolor que tiene el paciente en un momento dado.

En dicha aplicación se prestó especial atención al diseño de la misma, debido a las características de los pacientes que iban a usar dicha aplicación. Y por otro lado a la autonomía del móvil, en este aspecto, se ideó un algoritmo adaptativo para que solamente se registrase la

actividad. De modo que cuando se detecte que no hay actividad se deje de tomar datos, y así alargar la duración de la batería sin perder información relevante acerca de la actividad física realizada por el paciente.

Los primeros resultados obtenidos presentan una alta estabilidad y usabilidad de la aplicación, siendo aceptada por los pacientes y por los terapeutas. Por otro lado, los resultados tras la realización de una prueba de laboratorio para evaluar la fiabilidad presentan una alta correlación respecto a los datos obtenidos por un acelerómetro validado como es el Actigraph GT1M.

Referencias

[1] Breivik H, Collett B e t al. Survey of c hronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain, vol 10, 2006, pp 287-333.

[2] White KP, Speechley M, Harth M, OstbyeT. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. Arthritis Rheum, vol 42, 1999, pp 76-83.

[3] Jensen MP, Turner JA, Romano, JM, et al. Coping with chronic pain: a critical review of the literature. Pain, vol 47, 1991, pp 249–83.

[4] Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain.s.l. Lancet, 1999.

[5] Chen, K.Y. and Bassett, D.R. The technology of accelerometry-based activity monitors: Current and future. Medicine and Science in Sports and Exercise, vol 37, 2005 pp 490-500.

[6] Richard P. Troiano, David Berrigani, Kevin W. Dood, Louise C. Masse, Timothy Tilert, Margaret Mcdowell. Physical Activity in the United States Measured by Accelerometer. Medicine & Science in Sports & Exercise, vol 40, 2008, pp 181-188.

[7] Karantonis, D.M., Narayanan, M.R., Mathie, M., Lovell, N.H., Celler, B.G. Implementation of a r eal-time human movement classifier using a triaxial accelerometer for ambulatory monitoring. Information Technology in Biomedicine. Vol. 10, 2006, pp 156-157.

[8] Murphy SL. Review of physical activity measurement using accelerometers in older adults: considerations for research design and conduct. Preventive Medicine, vol 48, 2009; pp 108-14.

[9] Westerterp K.R. Physical activity as determinant of daily energy expenditure. Physiology and Behavior, vol 93, 2008, pp 1039–1043.

[10] Brage, S., Wedderkopp, N., Franks, P.W. Anderson, L.B., Froberg, K. Reexamination of validity and reliability of the CSA monitor in walking and running. Medicine and Science in Sports and Exercise vol 35, 2003, pp 1447-1454.

[11] Jeffer E. Sasaki, Dinesh John, Patty S. Freedson, Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. Journal of Science and Medicine in Sport, vol 14, 2011, pp 411-416.

[12] Welk Gregory J., Almeida Joao, Morss Gina. Laboratory Calibration and Validation of t he Biotrainer and Actitrac Activity Monitors. Medicine & Science in Sports & Exercise, vol 35, 2003, pp 1057-1064.

[13] Freedson Patty S., Melanson Edwars, Sirard Jorn, Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. Medicine & Science in Sports & Exercise, vol 30, 1998, pp 777-781.

[14] http://www.theactigraph.com

Clasificación Automática de la Densidad del Parénquima Mamario Integrada en un Sistema CAD

N. Vállez[1], O. Déniz[1], J. Salido[1], C. Pastor[2], G. Bueno[1]

[1] Grupo VISILAB, E.T.S.I. Industriales, UCLM, Ciudad Real, España

[2] Dpto. Radiología, Hospital General Universitario Ciudad Real, Ciudad Real, España

Resumen

La densidad del parénquima mamario es un factor de riesgo para el cáncer de mama. Cuanto mayor es la densidad del parénquima más difícil se vuelve la interpretación de las mamografías. Los sistemas de ayuda al diagnóstico (CAD) pueden ser de gran ayuda en estos casos. Sin embargo, tratar de ajustar los algoritmos para que funcionen con imágenes de mamas muy densas hace que se incremente mucho el número de falsos positivos lo que conlleva el desarrollo de herramientas CAD poco fiables. Por ello, la clasificación automática del tipo de tejido mamario basada en características de textura puede ayudar en la detección y el análisis de las imágenes sirviendo de guía para los algoritmos de detección. Con el conjunto de características de textura se ha llevado a cabo un análisis de varianza para determinar cuáles son significativas y a continuación se han propuesto varias alternativas para llevar a cabo el proceso de clasificación. Los resultados muestran hasta un 86% de precisión sobre un conjunto de 322 mamografías en formato SFM y un 85% en un conjunto de 1137 mamografías FFDM. Las técnicas de clasificación se han incorporado en un sistema CAD mejorando la precisión de los algoritmos de detección, disminuyendo los falsos positivos y aumentando los verdaderos positivos.

1. Introducción

El cáncer de mama continúa siendo un problema importante de salud. Su detección temprana reduce significativamente la mortalidad. Por ello, los sistemas CAD (*Computer-Aided Diagnosis*) son de gran ayuda para los radiólogos en los procesos de detección y clasificación. Sin embargo, el desarrollo de un sistema CAD es complicado debido a la dificultad de interpretación de las mamografías. Uno de los factores que dificulta el proceso de detección y diagnóstico es el tejido denso. Un parénquima denso puede llegar a ocultar áreas sospechosas de la mama. Desde el descubrimiento de Wolfe [1] en 1976 de la relación entre el patrón del parénquima mamario y la posibilidad de desarrollar cáncer de mama ha habido gran interés en investigar el tejido mamario.

Nuestra investigación se basa en la necesidad de clasificar el tejido mamario para guiar los algoritmos de un sistema CAD. En general, es necesario el ajuste de los parámetros de estos algoritmos en función de la densidad mamaria para evitar, en la medida de lo posible, marcas de falsos positivos (FP) al intentar reducir los falsos negativos (FN).

En la literatura pueden encontrarse muchos métodos de clasificación. En nuestro estudio hemos comparado diversos clasificadores y técnicas de clasificación obteniendo los mejores resultados con un método de clasificación por niveles junto con combinación de clasificadores y una selección de características.

Para comprobar la influencia del tipo de tejido sobre las características calculadas se ha realizado un análisis de la varianza junto con el estudio de la normalidad y la homocedasticidad de las muestras. Sólo las características influenciadas significativamente por el tipo de tejido mamario son utilizadas como entrada para el proceso de clasificación.

Las mamografías utilizadas presentan diferentes tipos de densidad y lesiones. Todas ellas han sido clasificadas por radiólogos expertos siguiendo las 4 categorías especificadas por el Colegio Americano de Radiología (ACR) [2]. Estas categorías son: T.I) grasa, T.II) grasa-glandular o fibroglandular, T.III) heterogéneamente densa and T.IV) extremadamente densa.

El resto del trabajo se organizan como sigue. La Sección 2 describe los métodos y materiales utilizados para este trabajo. Esto incluye el proceso de extracción de características de las imágenes, el estudio de éstas para su posterior uso en el proceso de clasificación, los diferentes métodos de clasificación utilizados y la integración del proceso de clasificación en los algoritmos del CAD. En la Sección 3 se describen los resultados obtenidos del proceso de clasificación. Finalmente, la Sección 4 presenta las conclusiones más importantes obtenidas.

2. Materiales y Métodos

Los trabajos sobre la clasificación de tejido mamario se basan en el uso de los histogramas de niveles de gris [3] o en la información de textura extraída de diferentes regiones [4], [5]. En este trabajo se propone aplicar el análisis de textura sobre la mama completa. Por tanto, todas las mamografías son pre-procesadas para identificar la región mamaria además de eliminar el fondo y las posibles etiquetas (Fig. 1).

2.1. Base de Datos

Se han utilizado dos bases de datos de mamografía completamente diferentes. Una de ellas está compuesta por 322 mamografías tradicionales digitalizadas, SFM (*Screen Film Mammography*), procedentes la base de

datos pública MIAS y la otra por mamografías obtenidas directamente en formato digital, FFDM (*Full Field Digital Mammography*), procedentes de los hospitales locales. Nuestra atención se centra en la base de datos FFDM aunque la SFM es utilizada para comparar los resultados con los de otros autores.

El conjunto de mamografías SFM contiene imágenes de las proyecciones izquierda y derecha mediolateral-oblicuas mientras que el FFDM contiene también las dos proyecciones craneo-caudales.

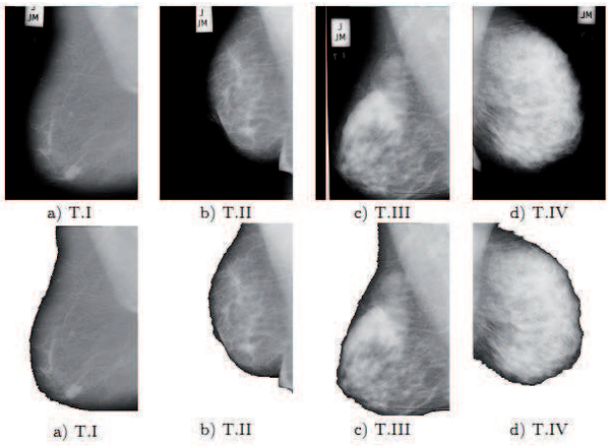


Figura 1.

2.2. Extracción de Características

Las características de textura extraídas de las imágenes para el proceso de clasificación se basan en descriptores estadísticos. Se han analizado 241 descriptores estadísticos de textura de 1er y 2º orden calculados a partir de los histogramas de niveles de gris y de las matrices de coocurrencia de las imágenes. Las características de primer orden calculadas son: Media, Moda, Varianza, 1er Cuartil, 2º Cuartil, 3er Cuartil, Rango Intercuartílico, Mínimo, Máximo, Rango de Valores, Entropía, Asimetría y Curtosis. Las características de textura de segundo orden son los coeficientes de Haralick [6] y son: Energía, Contraste, Correlación, Varianza, Media de la Suma, Entropía de la Suma, Varianza de la Suma, Entropía, Varianza de la diferencia, Entropía de la Diferencia, Información de Correlación 1, Información de Correlación 2, Homogeneidad 1, Homogeneidad 2, Sombra de Agrupación, Prominencia de Agrupación, Autocorrelación, Disimilitud, Probabilidad Máxima. Estos coeficientes se calculan para las distancias d = {1, 3, 5} con grados a = {0º, 45º, 90º, 135º}.

Una vez obtenidas las características se realiza un análisis estadístico de todas ellas.

2.3. Test de Normalidad

Para comprobar la normalidad de los datos se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov (KS) [7]. De los resultados obtenidos del test KS sobre los descriptores de textura de las imágenes de la base de datos SFM se concluye que bajo un nivel de significación α=0.05 sólo 61 de las 241 características siguen una distribución normal al obtener *p-valores* mayores que α. En cuanto a la FFDM, sólo 14 de las características siguen una distribución normal.

2.4. Test de Homocedasticidad

La siguiente etapa del análisis es analizar la homocedasticidad de las muestras, es decir, la igualdad de varianzas de las variables entre los diferentes grupos definidos por los tipos de tejido. Para ello se ha utilizado el test de Levene [7] con un α=0.05.

2.5. Influencia del Tipo de Tejido en los Datos

El Análisis Multivariante de la Varianza, MANOVA (*Multivariate Analysis of Variance*) es una generalización del Análisis de la Varianza pero estudiando los efectos causados sobre varias variables [7]. En este caso, se utiliza el MANOVA para determinar si el tipo de tejido influye en las características anteriormente calculadas. Pero hay dos restricciones principales para aplicar este análisis, la normalidad y la homocedasticidad de las muestras. La falta de normalidad no s upone ningún problema ya que se dispone de más de 30 muestras por cada uno de los grupos pero no es posible obviar el hecho de que las varianzas no son homogéneas ya que el número de muestras por cada tipo de tejido no es homogéneo. Para las variables que no cumplen la condición de igualdad de varianzas se ha optado por utilizar el test de Kruskal-Wallis que es la alternativa no paramétrica al MANOVA [7]. Ambos tests han sido llevados a cabo bajo un nivel de significación α=0.05.

En el caso de las imágenes SFM los resultados del MANOVA muestran que 4 de las características no están influenciadas por el tipo de tejido:

- Minimum
- Información de Correlación 1 con d = 5 y a = {0º, 45º, 135º}

Para la base de datos FFDM son 45 las variables que no se encuentran influenciadas:

- Varianza de la diferencia con d = 3 y a = {0º, 90º}
- Energía con d = {1, 3, 5} y a = {0º, 45º, 90º, 135º}
- Homogeneidad 1 con d = {3, 5} y a = {0º, 45º, 90º, 135º}
- Homogeneidad 2 con d = 1 y a = {0º, 45º, 135º} y d = {3, 5} y a = {0º, 45º, 90º, 135º}
- Probabilidad Máxima con d = {1, 3, 5} y a = {0º, 45º, 90º, 135º}

De los resultados del test de Kruskal-Wallis se concluye que todas las características con desigualdad de varianzas de las imágenes SFM están influenciadas por el tipo de tejido. En el caso de las imágenes FFDM se obtienen 4 características en las que no influye el tipo de tejido:

- Moda
- Entropía de la diferencia con d=5 y a={0º,45º,135º}

Considerando los resultados anteriores es lógico plantear el proceso de clasificación automática con todas las variables en las que el tipo de tejido influye significativamente.

2.6. Reducción de la Dimensión

Aunque se han eliminado algunas características el número continúa siendo elevado (237 para SFM y 192 para FFDMM). Para reducir el espacio de características se ha aplicado PCA (*Principal Component Analysis*). Los autovalores y autovectores han sido analizados para encontrar las características más representativas de acuerdo al PCA. Además, se ha realizado también una selección de características basada en las distancias inter/intra grupos (SIIG).

2.7. Proceso de Clasificación

Se han probado diferentes métodos de clasificación con las características seleccionadas: máquinas de vectores soporte (SVM), redes neuronales (NN), *k* vecinos más próximos k-NN con *k*=1, clasificador lineal de bayes (LBN), clasificador cuadrático (QD), clasificador loglineal (LOGL) y clasificador *naive* de Bayes (NAIVEB). SVM se aplica con un *kernel* polinomial y y NN con propagación hacia atrás (BPNN) [8].

Además, se ha utilizado una estructura de clasificadores en árbol con dos niveles de clasificación. El primer nivel separa los tejidos en dos grupos (grasos y densos), es decir, {T.I ∪ T.II; T.III ∪ T.IV}. En el segundo nivel se separa cada uno de los dos grupos del nivel anterior en otros dos, {T.I; T.II}; {T.IIII; T.IV} llegando así a los cuatro grupos de la clasificación.

Para mejorar los resultados obtenidos se propone un método de combinación de clasificadores, uno por cada tipo de tejido, basado en votación por pesos. El proceso comienza entrenando y comprobando los clasificadores de forma individual. Después, se elige el mejor clasificador para cada tipo de tejido que será el que mayor porcentaje de imágenes de dicho tejido clasifique de forma correcta. Una vez elegidos los clasificadores se les asigna un peso global en función de su precisión global y un vector de 4 pesos que indica la probabilidad de acierto dependiendo de la salida del clasificador obtenida. Al final, para realizar la combinación durante el proceso de comprobación, se aplican de forma individual los clasificadores y se suman los pesos de las 4 salidas obtenidas multiplicados cada uno por el peso global y agrupados según el tipo de tejido que se obtuvo como salida. El tipo de tejido que obtenga el mayor valor será el tipo de tejido asignado.

Para entrenar y comprobar los clasificadores se han utilizado dos métodos: 1) una combinación entre *hold-out* y resustitución (HO-RS) y 2) una validación cruzada con 10 grupos (10fcv) [8]. El método (HO-RS) propuesto se lleva a cabo en dos etapas. En la primera se dividen los datos de forma aleatoria en dos grupos con el mismo número de muestras. Uno de esos grupos se selecciona para entrenar los clasificadores. Una vez entrenados, los clasificadores se prueban sobre el conjunto completo de muestras.

2.8. Integración en el Sistema CAD

El método de clasificación automática de tejido mamario ha sido integrado en un sistema CAD desarrollado por los autores junto con varios algoritmos de detección para distintos tipos de lesiones.

Antes de la aplicación de los algoritmos de detección se lleva a cabo el proceso de clasificación para ajustar los distintos parámetros que se utilizan y controlar, de esta forma, la sensibilidad del algoritmo en las zonas de alta intensidad disminuyendo también los falsos positivos.

3. Resultados

Los resultados que se muestran a continuación han sido obtenidos utilizando 20 características tanto para PCA como para SIIG ya que con dicho número de características se obtiene la mayor precisión de los clasificadores.

Utilizando los clasificadores de forma individual para clasificar en los 4 tipos de tejido y como método de entrenamiento y comprobación HO-RS se obtienen los mejores resultados con el clasificador k-NN con un 79% y un 82% de las muestras clasificadas correctamente para las bases de datos SFM y FFDM respectivamente. Usando validación cruzada el clasificador LBN es capaz de clasificar el 69% de las muestras de la SFM correctamente y el FISH el 72% de las de la FFDM. Todos ellos se aplican junto con PCA.

BBDD	Criterio	Clasificadores	Precisión
SFM	HO-RS	FISH + SIIG	T.I 92%
		LOGL + SIIG	T.II 80%
		KNN + SIIG	T.III 85%
		QD + SIIG	T.IV 82%
	10fcv	SVM + SIIG	T.I 93%
		LOGL + SIIG	T.II 66%
		SVM + SIIG	T.III 64%
		LOGL + PCA	T.IV 55%
FFDM	HO-RS	FISH + SIIG	T.I 92%
		KNN + PCA	T.II 67%
		KNN + SIIG	T.III 79%
		FISH + SIIG	T.IV 90%
	10fcv	FISH + PCA	T.I 89%
		LOGL + SIIG	T.II 57%
		LOGL + SIIG	T.III 70%
		FISH + PCA	T.IV 75%

Tabla 1. *Resultados de la combinación de clasificadores*

Con la estructura de clasificación por niveles se consigue mejorar los resultados anteriores. Para las imágenes SFM se obtiene un 91% de precisión en el 1er nivel y un 84% en el 2º con el clasificador k-NN junto con PCA utilizando HO-RS. Utilizando validación cruzada las imágenes SFM obtienen un 90% de precisión en el 1er nivel con el clasificador LBN y 75% con SVM. Para las imágenes FFDM, con HO-RS se obtiene un 95% en el 1er nivel con FISH y PCA y un 83% en el 2º con FISH y PCA. Usando validación cruzada se obtiene un 87% en el 1er nivel con FISH y un 75% en el 2º nivel con BPNN, ambos con PCA.

Usando el método propuesto para la combinación de clasificadores mediante votación por pesos se obtienen los resultados de las Tablas 1 y 2. Como se puede ver, los resultados mejoran los obtenidos con los métodos anteriores.

BBDD	Criterio	Clasificadores		Precisión	
		1er Nivel	2º Nivel	1er Nivel	2º Nivel
SFM	HO-RS	FISH+PCA	FISH+SIIG	94%	92%
			LOGL+SIIG		86%
		SVM+PCA	KNN+SIIG	90%	79%
			QD + SIIG		89%
	10fcv	FISH+PCA	SVM+SIIG	92%	86%
			LOGL+SIIG		78%
		LOGL+PCA	SVM+SIIG	93%	76%
			LOGL+PCA		84%
FFDM	HO-RS	FISH+PCA	FISH+SIIG	96%	93%
			KNN+PCA		79%
		LOGL+PCA	KNN+SIIG	95%	82%
			FISH+SIIG		87%
	10fcv	LOGL+PCA	FISH+PCA	94%	88%
			LOGL+SIIG		68%
		FISH+PCA	LOGL+SIIG	91%	73%
			FISH+PCA		82%

Tabla 2. *Resultados de la combinación de clasificadores utilizando dos niveles*

Para las imágenes SFM se obtiene un 92% de precisión en el 1er nivel y un 86% en el 2º. Utilizando validación cruzada las imágenes SFM obtienen un 91% de precisión en el 1er nivel y un 8 0% en el 2º. Para las imágenes FFDM, con HO-RS se obtiene un 95% en el 1er nivel y un 85% en el 2º. Usando validación cruzada se obtiene un 92% en el 1er nivel y un 78% en el 2º nivel.

La integración en el CAD del proceso de clasificación junto con los algoritmos desarrollados supone, en general, el aumento de la tasa de verdaderos positivos y la disminución de la tasa de falsos positivos especialmente en las imágenes con tejido denso (Tabla 3).

4. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto un proceso jerárquico de combinación por votación con pesos de clasificadores para la clasificación de tejido mamario. Nuestro método refleja hasta un 86% de las muestras correctamente clasificadas para el caso de la base de datos con imágenes SFM lo que mejora anteriores resultados de otros trabajos [5]. Para las imágenes de la base de datos FFDM se obtiene hasta un 85% de las imágenes clasificadas de forma correcta.

Se ha realizado un análisis de las características de textura calculadas. En esta etapa se concluye que la mayoría de las características calculadas presentan diferencias significativas en función del tipo de tejido mamario. Además, se ha estudiado la capacidad de agrupación de cada una de las características mediante PCA y la relación entre las distancias inter/intra grupos.

		Algoritmo	T.I	T.II	T.III	T.IV
Sin Clasif. Previa	VP	Algoritmo I	89%	78%	10%	4%
		Algoritmo II	65%	64%	10%	5%
		Algoritmo III	85%	85%	82%	75%
	FP	Algoritmo I	8%	9%	6%	10%
		Algoritmo II	11%	23%	7%	4%
		Algoritmo III	10%	25%	73%	62%
Con Clasif. Previa	VP	Algoritmo I	89%	80%	20%	10%
		Algoritmo II	70%	65%	79%	78%
		Algoritmo III	83%	82%	80%	70%
	FP	Algoritmo I	8%	7%	5%	2%
		Algoritmo II	3%	2%	4%	5%
		Algoritmo III	10%	16%	17%	15%

Tabla 3. *Tasas de VP y FP aplicando y sin aplicar clasificación*

Las herramientas de procesado implementadas en el CAD han sido probadas y validadas por médicos expertos. Por último, se ha demostrado que el proceso de clasificación reduce el número de falsos positivos y aumenta el número de verdaderos positivos.

Agradecimientos

Este trabajo se ha podido realizar gracias a la financiación de los proyectos del ministerio RETIC COMBIOMED y de la JCCM PI-2006/01.1.

Referencias

[1] Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*, vol 37, 1976, pp 2486-2492.

[2] American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS). Reston, ACR, 2003.

[3] Sheshadri HS. Kandaswamy A. Breast Tissue Classification Using Statistical Feature Extraction Of Mammograms. *Medical Imaging and Information Sciences*, vol. 23, n.3, 2006, pp. 105-107.

[4] Bovis K. Singh S. Classification of Mammographic Breast Density Using a Combined Classifier Paradigm. *4th Intern. Workshop on Digital Mammography,* 2002, pp. 177-180.

[5] Oliver A., Lladó S., Martí R., Freixenet J., Zwiggelaar R. Classifying Mammograms Using Texture Information. *Medical Image Understanding and A nalysis,* 2007, pp. 223-227.

[6] R. Haralick, S. Sternberg, and X. Zhuang: Image Analysis Using Mathematical Morphology. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Mac hine Intelligence*, vol. 9, n. 4, 1987, pp. 532-550.

[7] Walpole RE., Myers RH., Myers SL. Probability & statistics for engineers & scientists. Pearson Education, 2006.

[8] Duda RO., Hart PE., Stork DG. Pattern Classification. John Wiley & Sons, Inc, 2001.

Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales

A. Bachiller Matarranz[1], J. Poza Crespo[1], A. Carreres Rodríguez[2], N. Jimeno Bulnes[3], R. Hornero Sánchez[1]

[1] Dpto. de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, alejandro.bachiller@uva.es , {jespoz,robhor}@tel.uva.es

[2] Servicio de Neurología, Hospital Universitario Pío del Río Hortega, Valladolid, España, aliciacarreres@yahoo.es

[3] Área de Psiquiatría Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, najimeno@med.uva.es

Resumen

Con el objetivo de estudiar las alteraciones de la enfermedad de Alzheimer (EA), se ha analizado la actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea de 25 sujetos sanos y 32 enfermos con EA. Para ello se calcularon cuatro tipos de distancia: eculídea (D_E), de Wootters (D_W), de Kullback (D_K) y de Jensen (D_J), para estimar la irregularidad y el desequilibrio en base a los cambios en el contenido espectral de la actividad EEG. Los resultados revelaron un aumento significativo de la distancia ($p < 0.05$), que conlleva una disminución significativa de la irregularidad y un aumento del desequilibrio en la EA. A través del estudio individual de los sensores, se obtuvieron diferencias más significativas ($p < 0.005$) en las regiones central, frontal y frontopolar. Asimismo, se realizaron análisis de clasificación, obteniendo una precisión diagnóstica del 73,6% (Sensibilidad: 78,1%; Especificidad: 68,0%) para D_W y D_J en el sensor Fp1. Estos resultados sugieren que la medida de la irregularidad a través de distancias en el espacio de probabilidad puede aportar información útil para la ayuda en el diagnóstico de la EA y para entender los cambios que se producen en la dinámica cerebral.

1. Introducción

La demencia más común en los países occidentales es la enfermedad de Alzheimer (EA), con una incidencia de aproximadamente el 60% de los casos detectados [1]. Su diagnóstico clínico se basa en los criterios especificados por el *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Se realizan una serie de pruebas físicas, neuropsicológicas y neuropsiquiátricas, complementadas con tests de laboratorio y pruebas de neuroimagen [2]. A pesar de ello, su diagnóstico es impreciso y debe confirmarse con un estudio histológico de muestras cerebrales [3].

Debido a las dificultades en la detección de la EA, numerosos estudios han dirigido sus esfuerzos a la búsqueda de nuevos biomarcadores. En este sentido, conviene destacar que la EA es una enfermedad cortical. Por lo tanto, se produce un procesamiento anormal de la información a nivel neuronal [4]. Es de esperar que afecte a la actividad electromagnética cerebral, medida mediante un electroencefalograma (EEG) o un magnetoencefalograma (MEG) [5].

Si bien algunos investigadores sugieren que la señal MEG sufre menos distorsión que los registros EEG, su coste de adquisición es muy elevado. Esto implica que su uso esté menos extendido. Por el contrario, el EEG ha sido usado en numerosos estudios como una herramienta de ayuda en el diagnostico de demencias [6]. Diversos estudios han identificado varios patrones de la actividad EEG asociados a la EA, como un desplazamiento del espectro hacia las bandas bajas de frecuencia [6] y una disminución de la coherencia en la banda alfa y un aumento en la banda delta [7]. Para la medida de la irregularidad y la complejidad típicamente se han utilizado parámetros no-lineales. De está manera, se ha observado un aumento de la regularidad [8], [9] y una disminución de la complejidad [10], [11].

Con el objetivo de obtener una descripción alternativa de la dinámica cerebral, en el presente estudio se proponen nuevas medidas de irregularidad y desequilibrio. En este sentido, se estudiarán la medida de la distancia de una manera directa mediante la distancia euclídea (D_E) u la distancia de Wootters (D_W), e indirectamente a través del cálculo de la entropía relativa de Kullback-Leiber (distancia de Kullback, D_K) y de la divergencia de Jensen (distancia de Jensen, D_J).

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos y condiciones de registro

Se han analizado registros EEG procedentes de 57 sujetos. De ellos, 32 han sido diagnosticados con EA probable (10 varones y 22 mujeres, edad = 79,50 ± 6,51 años, media ± desviación estándar, DE) y 25 son sujetos sanos de edad avanzada (9 varones y 16 mujeres, edad = 76,00 ± 7,40 años). El déficit cognitivo de los sujetos analizados se evaluó con el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Los enfermos alcanzaron una puntuación media de 18,61 ± 6,26, mientras que los controles 28,76 ± 1,45. No se hallaron diferencias significativas en la edad media de ambos grupos ($p > 0,05$, test U de Mann-Whitney). Todos los sujetos de control 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 57 sujetos se registraron 5 minutos de actividad EEG espontánea de 19 electrodos (C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5 y T6), mediante el sistema internacional 10-20. Los registros se efectuaron en el Hospital Pío del Río Hortega de Valladolid, con los sujetos sentados, quietos, relajados, despiertos y con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos oculares o musculares. El aparato de medida fue un electroencefalógrafo digital XLTEK (Natus Medical Incorporated®), configurado con una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Los datos se organizaron en segmentos de 5 s, a los que se aplicó un rechazo de artefactos mediante inspección visual. Para eliminar la interferencia de la red eléctrica y quitar la componente continua, se aplicó un filtro de ranura a 50 Hz y se restó la media de cada segmento. Finalmente, se realizó un filtrado software paso-banda entre 1 y 40 Hz.

2.2. Definición de los parámetros espectrales

En general, los registros de la actividad electromagnética cerebral no son estacionarios [12]. Es conveniente, por tanto, analizarlos con métodos que reflejen la variación temporal de sus propiedades. En este estudio se ha empleado la transformada corta de Fourier (STFT, *Short-Time Fourier Transform*) como método de análisis tiempo-frecuencia. Cada segmento de 5 s (M=1000 muestras) se dividió en segmentos sin solapamiento de 0.25 s (L=50 muestras). La densidad espectral de potencia se calculó como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación, $R_{xx}[k]$, en cada intervalo temporal i (i=1,…, N_T, con N_T=M/L) [13].

$$S[i,j]=\frac{1}{L}\cdot\sum_{k=0}^{2L-1}R_{xx}[k]\cdot e^{-i\frac{2\cdot\pi\cdot j}{2L-1}k},\quad j=0,\ldots,2\cdot L-1\ . \qquad (1)$$

El espectro se normalizó en cada intervalo $(S_n[i,j])$ de manera que se pudiera identificar con una distribución de probabilidad definida en N_T instantes. Finalmente, a partir de $S_n[i,j]$ se calcularon las distancias estadísticas en el plano tiempo-frecuencia para analizar la irregularidad y el desequilibrio de los registros EEG.

En primer lugar, $S_n[i,j]$ se utilizó para calcular la distancia con respecto a una distribución uniforme, $P_e=\{1/N,...,1/N\}$, siendo N=2L-1. La D_E cuantifica el desequilibrio de una distribución de probabilidad [14]. Su definición viene dada por,

$$D_E[i]=\sum_{j=1}^{N}\left\{S_n[i,j]-\frac{1}{N}\right\}^2\ . \qquad (2)$$

Uno de los problemas de D_E consiste en que no tiene en cuenta la naturaleza estocástica de la distribución de probabilidad [15]. Por ello, Wootters introdujo el concepto de "distancia estadística", mediante D_W, que se define como [16],

$$D_w[i]=\cos^{-1}\left\{\sum_{j=1}^{N}\sqrt{S_n[i,j]}\cdot\sqrt{1/N}\right\}. \qquad (3)$$

Una forma alternativa para calcular la distancia en el espacio de probabilidad se basa en el concepto de divergencia. Existen diversas definiciones, si bien en el presente trabajo se presentan dos basadas en el cálculo de una entropía relativa (entropía relativa de Kullback-Leiber) y de diferencias entrópicas (divergencia de Jensen) [14]. En ambos casos se utiliza como medida de entropía el valor de la entropía espectral de Shannon (E_S) para cada segmento.

$$E_S^{S_n}[i]=-\sum_{j=1}^{N}S_n[i,j]\cdot\ln(S_n[i,j])\ . \qquad (4)$$

Para dos distribuciones de probabilidad P_1 y P_2, se define la entropía relativa de Kullback-Leiber-Shannon [17],

$$K_S[P_1|P_2]=\sum_{j=1}^{N}P_1[j]\cdot\ln(P_1[j]/P_2[j])\ . \qquad (5)$$

Considerando P_1 y P_2 como $S_n[i,j]$ y P_e respectivamente, el valor de D_K se obtiene como [18],

$$D_K[i]=K_S[S_n|P_e]=E_S^{P_e}[i]-E_S^{S_n}[i]\ . \qquad (6)$$

Finalmente, la divergencia de Jensen-Shannon para dos distribuciones de probabilidad P_1 y P_2 es [15],

$$J_S^{\beta}[P_1,P_2]=\beta\cdot K_S[P_1\,|\,(\beta P_1+(1-\beta)P_2)] + (1-\beta)K_S[P_2\,|\,(\beta P_1+(1-\beta)P_2)]\ . \qquad (7)$$

El valor de D_J se haya a partir de la divergencia de Jensen-Shannon para β=1/2 [15], considerando P_1 y P_2 respectivamente como $S_n[i,j]$ y P_e

$$D_J[i]=\frac{1}{2}K_S\left[S_n[i,j]\middle|\frac{S_n[i,j]+P_e}{2}\right]+\frac{1}{2}K_S\left[P_e\middle|\frac{S_n[i,j]+P_e}{2}\right]. \qquad (8)$$

Todos los cálculos fueron realizados con el software Matlab (versión 7.6; The Mathworks Inc., Natick, MA).

2.3. Análisis estadístico

Inicialmente, se estudió la distribución de los datos. Tras el análisis descriptivo se observó que no se cumplían las suposiciones de los test paramétricos. Por ello, se analizó la significación estadística mediante el test de U de Mann-Whitney (α = 0,05). Finalmente, para analizar la capacidad de clasificación de los parámetros se utilizó un análisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC), con validación cruzada dejando uno fuera (LOO-CV, *Leave-One-Out Cross-Validation*). Los resultados de clasificación se evaluaron en términos del área bajo la curva ROC (AUC, *Area Under ROC Curve*), la precisión (Pr), la sensibilidad (Sens) y la especificidad (Esp).

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SPSS (versión 18.0; SPSS I nc, Chicago, IL), mientras que los análisis de clasificación se realizaron con el software Matlab (versión 7.6; The Mathworks Inc., Natick, MA).

3. Resultados y discusión

Se calculó la STFT de cada tramo de 5 s para los 19 canales. A partir de la representación tiempo-frecuencia, se calcularon las cuatro distancias y se realizó el promedio por canal y sujeto. Su significación estadística se evaluó mediante el test U de Mann-Whitney. Se ha utilizado el concepto de distancia como medida de la irregularidad y el desequilibrio. De esta manera, un valor mayor de distancia, con respecto a la distribución uniforme, indica un a umento de la regularidad y el desequilibrio de la actividad EEG. En la Tabla 1 se observa como los enfermos de Alzheimer presentan unos valores de distancia mayores y por lo tanto una actividad EEG más ordenada. En la Figura 1 se muestra la distribución espacial de las diferencias significativas entre enfermos de Alzheimer y controles para D_E (Figura 1.a), D_W (Figura 1.b), D_K (Figura 1.c) y D_J (Figura 1.d). Se observa como D_E obtiene diferencias significativas para un mayor numero de sensores. Para todos los parámetros de distancia considerados se obtienen las mayores diferencias significativas ($p < 0,01$) en la región fronto-polar y en la zona central de la región frontal. Estos resultados están en la línea de los obtenidos en estudios previos, que han indicado que la actividad EEG de los enfermos de Alzheimer es más regular, [8]–[10]. Al aplicar la entropía espectral y la entropía muestral se obtienen las diferencias más significativas ($p < 0,01$) en las regiones parietal y occipital [9]. Los estudios de complejidad determinaron una disminución significativa ($p < 0,001$) en la actividad EEG de los EA [10], con un mayor índice de significación en la zona occipital y parietal [11]. De está manera se observa como los estudios son complementarios puesto que obtienen sus diferencias más significativas en distintas zonas cerebrales. Conviene destacar que algunos estudios vinculan la disminución de la irregularidad con la muerte de las neuronas corticales, la disminución de las conexiones neuronales y una deficiencia en la función de los neurotransmisores [19].

Para el análisis de la capacidad de clasificación, se comenzó considerando los valores de las distancias de forma global, a través del promedio de los canales para cada sujeto. Se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros de distancia considerados. Los mejores resultados se obtuvieron para D_E con un AUC = 0,6906 y para D_K, con un AUC = 0,6856. El AUC obtenido para D_W fue de 0,6675, mientras que para D_J se obtuvo un AUC = 0,6725. El inconveniente de la realización del promedio de los canales es la pérdida de la información espacial. En la Figura 1 se observa que las diferencias significativas se presentan en una determinada zona de la cabeza, por lo tanto se realizó a continuación un análisis de clasificación entre grupos para cada uno de los canales del registro EEG.

En la Tabla 2 se muestra como el AUC toma valores muy distintos en función del sensor y el parámetro de distancia considerado. De esta manera, se puede discriminar el parámetro y los sensores que podrían ser más útiles en la ayuda al diagnóstico de la EA. El análisis de clasificación, entre los sujetos sanos y los enfermos con EA para D_E obtiene una Pr máxima en el sensor Fp2 con un valor de 73,7 % (Sens = 84,4%; E = 60,0 %) y un AUC de 0,7687. Para el sensor F3 se obtiene el mismo valor de AUC pero con una Pr de 71,9 % (Sens = 84,4%; Esp = 56,0 %). Para D_W, se obtiene una Pr máxima para el sensor Fp1 con un valor del 73,7% (Sens = 78,1%; Esp = 68,0%) y un AUC de 0,7187. El análisis de clasificación para D_K presenta un valor máximo de Pr de 71,9% para los sensores Fp1 (Sens = 78,1%; Esp = 64,0%) y Fp2 (Sens = 84,4%; Esp =56,0%). Por último, D_J obtiene un valor de precisión máxima de 73,7% (Sens = 78,12%; Esp = 68%) para el sensor Fp1. En contraste con los resultados de estudios anteriores, para la entropía espectral se obtuvo una precisión diagnóstica del 77,7 % en los sensores P3, P4, O1 y O2 [9]. Mientras que en el estudio de la complejidad de Lempel-Ziv se obtuvo el mejor resultado en P3 y O1 con una precisión del 81,8 % [11]. Si bien, en estos estudios no se aplicó LOO-CV. Sería interesante comprobar la complementariedad entre los métodos.

Respecto a las limitaciones del estudio, sería conveniente aumentar el número de sujetos de control hasta contar con una población balanceada. Asimismo sería interesante

Parámetro	Enfermos de EA Media ± DE	Sujetos de Control Media ± DE
D_E	0,1242 ± 0,0327	0,1017 ± 0,0205
D_W	0,6700 ± 0,0749	0,6279 ± 0,0512
D_K	0,2844 ± 0,0587	0,2472 ± 0,0383
D_J	0,0688 ± 0,0134	0,0607 ± 0,0088

Tabla 1. *Valores de distancia respecto a la distribución uniforme.*

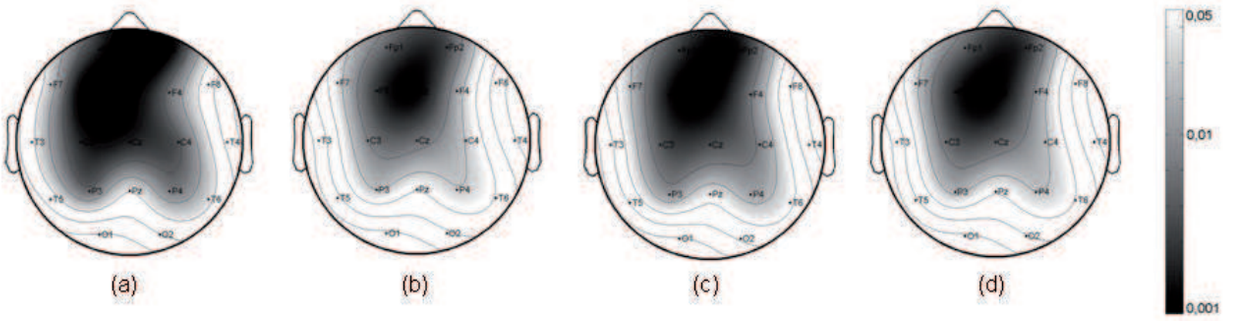


Figura 1*. Diagrama con las diferencias significativas entre los dos grupos (enfermos de Alzheimer y controles). a) p-valores para D_E. b) p-valores para D_W. c) p-valores para D_K. d) p-valores para D_J.*

Sensor	*DE*	*DW*	*DK*	*DJ*
C3	**0,7412**	**0,7050**	**0,7237**	**0,7150**
C4	**0,7237**	0,6737	**0,7050**	0,6812
Cz	**0,7425**	**0,7150**	**0,7275**	**0,7212**
O1	0,5525	0,5312	0,5437	0,535
O2	0,6112	0,5912	0,6087	0,5975
F3	**0,7687**	**0,7344**	**0,7475**	**0,7425**
F4	**0,7137**	0,6900	**0,7112**	**0,7006**
F7	0,6750	0,6637	0,6762	0,6712
F8	0,6312	0,5812	0,6075	0,5887
Fz	**0,7587**	**0,7537**	**0,7562**	**0,7550**
Fp1	**0,7425**	**0,7187**	**0,7350**	**0,7200**
Fp2	**0,7687**	**0,7306**	**0,7462**	**0,7375**
P3	**0,7191**	0,6788	**0,7002**	0,6854
P4	**0,7075**	0,6725	0,6900	0,6762
Pz	0,6575	0,6437	0,6587	0,6462
T3	0,6475	0,5675	0,5950	0,5700
T4	0,6025	0,5500	0,5687	0,5600
T5	0,6337	0,5887	0,6062	0,5937
T6	0,6637	0,6387	0,6512	0,6412

Tabla 2. *AUC para las distancias en cada canal EEG. En negrita se marcan las AUC mayores que 0,7000.*

utilizar otras representaciones tiempo-frecuencia para el cálculo de las distancias. Por último, sería conveniente realizar un análisis de la actividad EEG agrupando los sensores en las regiones del cerebro, ya que podría aportar información adicional sobre las alteraciones provocadas por esta demencia.

4. Conclusiones

El presente trabajo describe la aplicación de distintas definiciones de distancia estadística basadas en la STFT, para caracterizar la irregularidad y el desequilibrio de la actividad EEG espontánea en la EA. Los resultados obtenidos sugieren que la EA lleva asociada un aumento de la regularidad y del desequilibrio. Además, el análisis de distancias se complementa con anteriores estudios de medida de la irregularidad al obtener un patrón de diferencias significativas en áreas cerebrales distintas. Por último, los resultados del análisis de clasificación sugieren que los parámetros de distancia pueden ser de utilidad para la ayuda en el diagnóstico de la EA.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el IMSERSO –Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (85/2010) y el Ministerio de Ciencia e Innovación y los Fondos FEDER (TEC 2008-02241).

Referencias

[1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheirmer´s disease. *Lancet*, vol 368, 2006, pp 387-403.

[2] Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, *et ál.*. Practice parameter: Diagnosos of de mentia (an evidence based review). *Neurology*, vol 56, 2001, pp 1143-53.

[3] Dubois B, Feldman HH, Jacoba C, et ál.. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer´s disease. *Lancet Neurol.*, vol 6, 2007, pp 734-46.

[4] Cummings JL. Alzheimer´s Disease. *N. Engl. J. Med*., vol 351, 2004, pp 56-67.

[5] Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of a ging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol*., vol 83, 2007, pp 375-400.

[6] Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer´s disease. *Clin. Neurophysiol.*, vol 115, 2004, pp 1490-505.

[7] Locatelli T, cursi M, Liberati D, Franceschi M, Comi G. EEG coherence in Alzheimer´s disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol 106, 1998, pp 229-37.

[8] Abásolo D, Hornero R, Espino P, Poza J, Sánchez CI, de la Rosa R. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer´s disease patients with Approximate Entropy. *Clin. Neurophysiol*., vol 116, 2005, pp1826-34.

[9] Abásolo D, Hornero R, Espin P, Álvarez D, Poza J. Entropy análisis of the EEG background activity in Alzheimer´s disease patients. *Physiol. Meas*., vol 27, 2006, pp 241-53.

[10] Jeong J, Kim SJ, Han SH. Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer´s disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol 106, 1998, pp 220-8.

[11] Abásolo D, Hornero R, Gómez C, García M, López M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer´s disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med. Eng. Phys*., vol 28, 2006, pp 315-22.

[12] Blanco S, García H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA. Stationarity of the EEG series. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag*., vol 14, 1995, pp 395-9.

[13] Haykin, S. Communication systems. John Wiley & Sons, 2001. (ISBN: 0471178691)

[14] López-Ruiz R, Mancini HL, Calbet X. A statistical measure of complexity. *Phys. Lett. A*, vol 209, 1995, pp 321-6.

[15] Rosso OA, Martin MT, Figliola A, Keller K, Plastino A. EEG analysis using wavelet-based information tools. *J. Neurosci. Methods.*, Vol 153, 2006, pp 163-82.

[16] Wootters KW. Statistical distance and Hilbert space. *Phys. Rev. D*, 1981, vol 23, pp 357-62.

[17] Basseville M. Information: entropies, divergences et moyennes. Institut de Techerche en Informatique et Systèmes Aléatories, Publication Interne 1020, 1996.

[18] Kowalski AM, Martín MT, Plastino A, Rosso OA, Casas M. Distances in Probability Space and the Statistical Complexity Setup, *Entropy*, vol 13, 2011, pp 1055-75.

[19] Jelles B, van Birgelen JH, Slaets JPJ, Hekster REM, Jonkman EJ, Stam C. Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls. *Clin. Neurophysiol*., vol 110, 1999, pp 1159-67.

Análisis de la actividad MEG en enfermos con Alzheimer y deterioro cognitivo leve mediante la turbulencia espectral

J. Poza Crespo[1], A. Bachiller Matarranz[1], M. García Gadañón[1], C. Gómez Peña[1], A. Fernández Lucas[2], R. Hornero Sánchez[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, jespoz@tel.uva.es, bachillermatarranz@gmail.com, {margar,cargom,robhor}@tel.uva.es

[2] Dpto. de Psiquiatría y Psicología Médica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, aferlucas@med.ucm.es

Resumen

Con el objetivo de estudiar las alteraciones de la enfermedad de Alzheimer (EA) en su fase incipiente, se ha analizado la actividad magnetoencefalográfica (MEG) espontánea de 27 sujetos sanos, 18 sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) y 36 enfermos con EA. Se calculó la turbulencia espectral (TE) para estimar la irregularidad en base a los cambios en el contenido espectral de la actividad MEG. Los resultados revelaron que la EA, tanto en sus fases avanzadas, como en su forma incipiente, conlleva una disminución significativa de la irregularidad ($p < 0.05$), junto con un aumento significativo de la variabilidad en la evolución de la TE ($p < 0.05$). Asimismo, la TE obtuvo una precisión global del 66.7% y un volumen bajo la superficie ROC (Receiver Operating Characteristics) de 0.5497. Estos resultados sugieren que la medida de irregularidad propuesta puede aportar información útil para la ayuda en el diagnóstico temprano de la EA y para entender los cambios que se producen en la dinámica cerebral de las fases incipientes de esta demencia.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo que representa la causa de demencia más común [1]. El diagnóstico clínico se realiza mediante el estudio completo del historial médico y una serie de pruebas físicas, psiquiátricas y neurológicas. Asimismo, se complementa con tests de laboratorio y pruebas de neuroimagen para excluir otras enfermedades con una sintomatología similar [2]. Para paliar de manera efectiva sus síntomas es necesario introducir intervenciones terapéuticas en su fases iniciales, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas [3]. Debido a ello, la caracterización del deterioro cognitivo leve (DCL) es crucial, ya que es considerado un estadio intermedio entre la degeneración debida a la edad y la asociada a la demencia [4]. El DCL se considera un factor de riesgo importante para desarrollar la EA, ya que la probabilidad progresión a ésta demencia es entre 5 y 10 veces superior a la que presentan sujetos sanos [5]. En la actualidad no existe ningún método efectivo para detectar el DCL. Por lo tanto, es necesario investigar nuevos biomarcadores capaces de describir las alteraciones del DCL.

La EA y el DCL afectan a la corteza cerebral, por lo que es de esperar que la actividad electroencefalográfica (EEG) y magnetoencefalográfica (MEG) se vean afectadas por la presencia de estos síndromes [6]. Ambos tipos de registros son generados por oscilaciones sincronizadas de las neuronas de la corteza cerebral, no obstante, reflejan características ligeramente diferentes de la actividad cerebral [7]. Asimismo, los registros EEG se ven más afectados por las estructuras y los tejidos de la cabeza que los registros MEG. Incluso algunos trabajos indican que las estructuras extra-cerebrales realizan un filtrado espacial de las componentes de alta frecuencia en el EEG [8]. Debido a las ideas anteriores, algunos investigadores sugieren que las señales MEG ofrecen una visión más precisa de la actividad cortical que los registros EEG [8].

Diversos estudios han explorado las diferencias en la actividad MEG espontánea de enfermos con EA y controles [9]. Algunos de estos trabajos han indicado que la EA está asociada con una ralentización de los ritmos MEG [10], [11], una pérdida global de irregularidad [12], [13], una disminución de complejidad [14] y un nivel más bajo de sincronización funcional [15]. Por otro lado, sólo unos pocos trabajos han abordado la caracterización conjunta del DCL y de la EA, a pesar de que es un punto fundamental para obtener una detección temprana de la demencia. En este sentido, algunos estudios apuntan a que los enfermos con DCL muestran patrones intermedios de ralentización, de complejidad y de conectividad funcional, en comparación con enfermos de Alzheimer y controles [11], [16], [17]. No obstante, es necesario seguir investigando para delimitar patrones más específicos del DCL, que sean útiles para ayudar en su detección.

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de la dinámica cerebral asociada al DCL, en el presente trabajo se introduce un nuevo parámetro destinado a estimar la irregularidad de la representación tiempo-frecuencia de una señal: la turbulencia espectral (*TE*). Este parámetro cuantifica cómo evoluciona en el tiempo el grado de relación en el contenido espectral de una señal [18]. Por tanto, la *TE* estima la irregularidad teniendo en cuenta el carácter no estacionario de la señal MEG. Esto permite obtener una nueva definición de irregularidad, que ofrece una interpretación complementaria a los análisis realizados hasta el momento para caracterizar el DCL [19], [20].

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos y registros MEG

En el estudio participaron 81 sujetos. De ellos, 36 eran pacientes diagnosticados de EA probable (12 hombres y

24 mujeres, edad = 74.1 ± 6.9 años, media ± desviación estándar DE) pertenecientes a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Madrid, 18 enfermos diagnosticados con DCL (8 hombres y 10 mujeres, edad = 74.9 ± 5.6 años) y 27 sujetos sanos de edad avanzada (11 hombres y 16 mujeres, edad = 71.5 ± 6.2 años). El déficit cognitivo de los sujetos analizados se evaluó con el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Los enfermos con EA alcanzaron una puntuación media de 18.1 ± 3.4, los enfermos con DCL 25.7 ± 1.8 y los controles 29.0 ± 1.2. No se hallaron diferencias significativas en la edad media de los grupos ($p > 0.05$, test de Kruskal-Wallis). Asimismo, ningún sujeto estaba tomando medicación que pudiera afectar a las señales en el momento de registro. 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 81 sujetos se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea con un magnetómetro de 148 canales (MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimaging) situado en una sala aislada magnéticamente del Centro MEG Dr. Pérez-Modrego. Los registros 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 26.7 ± 5.7 segmentos de 10 s libres de artefactos por canal y sujeto. Antes de realizar los análisis espectrales, cada señal MEG se procesó con un filtro *software* entre 1 y 70 Hz.

2.2. Definición de los parámetros espectrales

Los registros de la actividad electromagnética cerebral son no estacionarios [21]. Por ello, conviene aplicar métodos que sean capaces de reflejar la variación temporal de sus propiedades. En este trabajo las señales MEG se analizaron mediante la transformada corta de Fourier (STFT, *Short-Time Fourier Transform*). Cada señal de 10s (M=1696 muestras) se dividió en segmentos sin solapamiento de 0.5 s (L=84 muestras) y se calculó la densidad espectral de potencia (DEP) en cada intervalo temporal i (i=1,…, N_T, con N_T=M/L): $S[i,j]$ (j = 0,…, 2L−1). Finalmente, el espectro se normalizó en cada intervalo temporal $S_n[i,j]$. Esta función se puede considerar una distribución de probabilidad, cuya evolución temporal viene dada en N_T instantes. A partir de $S_n[i,j]$ es posible calcular diversos parámetros en el plano tiempo-frecuencia, tales como entropías o desequilibrios, para analizar la irregularidad de las señales MEG [12], [19]. Una alternativa a los parámetros anteriores es la *TE*. Es una medida que cuantifica los cambios que se producen en el contenido espectral de una señal a lo largo del tiempo [18]. Su cálculo se basa en evaluar $S_n[i,j]$ y comparar los espectros adyacentes mediante el coeficiente de correlación. Su definición es,

$$ST[i] = \rho\{S_n[i,j], S_n[i+1,j]\}, \quad i = 1,\ldots,N_T - 1. \quad (1)$$

$\rho[\cdot]$ denota la operación del cálculo del coeficiente de correlación. Típicamente, la definición de la *TE* se basa en la correlación de Pearson [18]. 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 *TE* se calculó el promedio temporal, <*TE*>, y la DE de la serie temporal obtenida con los coeficientes, DE[*TE*]. <*TE*> representa el nivel medio de similitud en el contenido espectral de espectros consecutivos. Por otro lado, DE[*TE*] es un indicador de la variabilidad de la *TE* en torno al valor medio [18].

Todos los cálculos fueron realizados con el *software* Matlab (versión 7.4; The Mathworks Inc., Natick, MA).

2.3. Análisis estadístico y de clasificación

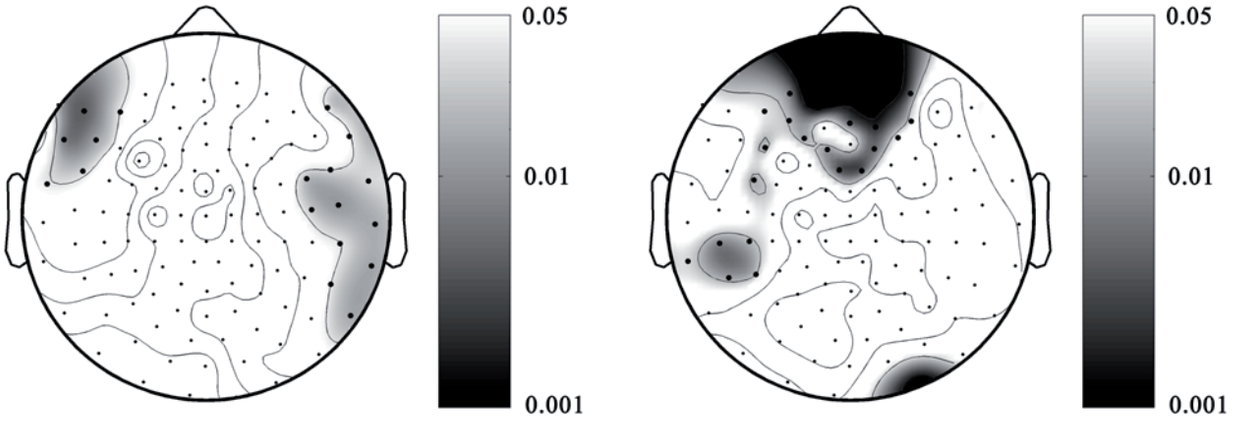
Inicialmente, se estudió la distribución de los datos. Tras el análisis descriptivo, se observó que los datos eran normales y homocedásticos. A continuación, se analizó la significación estadística mediante un análisis ANOVA univariante con contrastes (α = 0.05), aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

El análisis anterior se complementó con un análisis sobre la capacidad de clasificación de la *TE*. Dado que se estudió una población compuesta por tres grupos, se empleó un sistema basado en análisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC) tridimensional, asignando a cada grupo una *True Class* (TC), correspondiente al porcentaje de sujetos pertenecientes a ese grupo clasificados correctamente [22]. Los valores de TC obtenidos conforman las coordenadas de la curva o superficie ROC y permiten representar gráficamente la tasa de aciertos para cada grupo mediante distintos umbrales. El área bajo la curva (AUC, *Area Under ROC Curve*) o el volumen bajo la superficie ROC (VUS, *Volume Under ROC Surface*) indican la probabilidad de que, escogiendo al azar un sujeto de cada grupo, sus resultados estén ordenados.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el *software* SPSS (versión 15.0; SPSS Inc, Chicago, IL), mientras que los análisis de clasificación se realizaron con el *software* Matlab (versión 7.4; The Mathworks Inc., Natick, MA).

3. Resultados y discusión

Se calculó la STFT, tomando ventanas de 0.5 s, para 130 canales, descartando los 18 canales exteriores por su baja relación señal a r uido. A partir de la representación tiempo-frecuencia se calculó la evolución temporal de la *TE* en cada época y canal, de la cual se extrajeron <*TE*> y DE[*TE*]. La significación estadística se evaluó mediante un análisis ANOVA univariante con contrastes, aplicando la corrección de Bonferroni. La Figura 1 muestra la distribución espacial de las diferencias significativas entre los tres grupos para <*TE*> (Figura 1.a) y DE[*TE*] (Figura 1.b). Los valores de <*TE*> son significativamente mayores para los enfermos con EA (0.580 ± 0.054, media ± DE) que para los enfermos con DCL (0.545 ± 0.012) y los



(a) (b)

Figura 1. *Diagrama con las diferencias significativas entre los tres grupos (controles, enfermos con EA y enfermos con DCL). a) p-valores para <TE>.b) p-valores para DE[TE]*

controles (0.523 ± 0.028). Asimismo, los valores de DE[*TE*] fueron significativamente mayores para los enfermos con EA (0.165 ± 0.011) que para los enfermos con DCL (0.152 ± 0.012) y los controles (0.146 ± 0.012). Estos resultados indican que el contenido del espectro de los enfermos con EA sufre menos cambios que el de los controles, mientras que los enfermos con DCL exhiben un patrón intermedio de alteraciones. En consecuencia, la aparición de la EA, incluso en sus fases más incipientes, implica un aumento significativo en la regularidad de su actividad MEG. Estos resultados están en la línea de los obtenidos en trabajos previos que han indicado una reducción de la irregularidad en los registros MEG de enfermos de Alzheimer [12] y de sujetos con DCL [19].

Para el análisis de clasificación se calcularon curvas ROC tridimensionales. La Tabla 1 muestra los resultados del análisis para los parámetros <*TE*> y DE[*TE*], promediados en los canales que obtuvieron diferencias significativas para cada uno. El análisis de clasificación para DE[*TE*] entre los sujetos sanos y los enfermos con EA obtiene la precisión máxima con un valor del 79.4% (TC_{CON} = 81.5%, TC_{EA} = 86.1%) y un AUC de 0.8663. El análisis de clasificación entre sujetos sanos y enfermos con DCL obtuvo una precisión máxima del 64.4% (TC_{CON} = 55.6%, TC_{DCL} = 83.3%) y un AUC de 0.6780 con <*TE*>. Por último, DE[*TE*] obtiene los mayores estadísticos de clasificación en la comparación entre enfermos con EA y con DCL, concretamente una precisión del 81.5% (TC_{DCL} = 72.2%, TC_{EA} = 86.1%) y un AUC de 0.7886. La Figura 2 muestra gráficamente los resultados del análisis de clasificación para <*TE*>, ya que fue el parámetro que obtuvo la mayor VUS con un valor de 0.5497. Es de notar que estos estadísticos de clasificación son mayores que los obtenidos por estudios previos. Concretamente, el valor de VUS obtenido es aproximadamente un 20% mayor que el obtenido por Bruña *et ál*. con la misma base de datos [20]. Asimismo, el análisis ROC para la comparación entre enfermos con DCL y controles arroja valores de AUC superiores a los estudios que han abordado la caracterización de la EA en su fase incipiente [16], [19].

Parámetro	Comparación	AUC/VUS	TC_{CON}	TC_{DCL}	TC_{EA}
<*TE*>	CON-DCL	0.6780	55.6%	83.3%	-
	CON-EA	0.8447	70.4%	-	86.1%
	DCL-EA	0.7353	-	72.2%	80.6%
	CON–DCL-EA	0.5497	55.6%	55.6%	80.6%
DE[*TE*]	CON-DCL	0.6379	62.7%	66.7%	-
	CON-EA	0.8663	81.5%	-	86.1%
	DCL-EA	0.7886	-	72.2%	86.1%
	CON–DCL-EA	0.5266	63.0%	38.9%	86.1%

Tabla 1. *Estadísticos de clasificación para <TE> y* DE[*TE*]

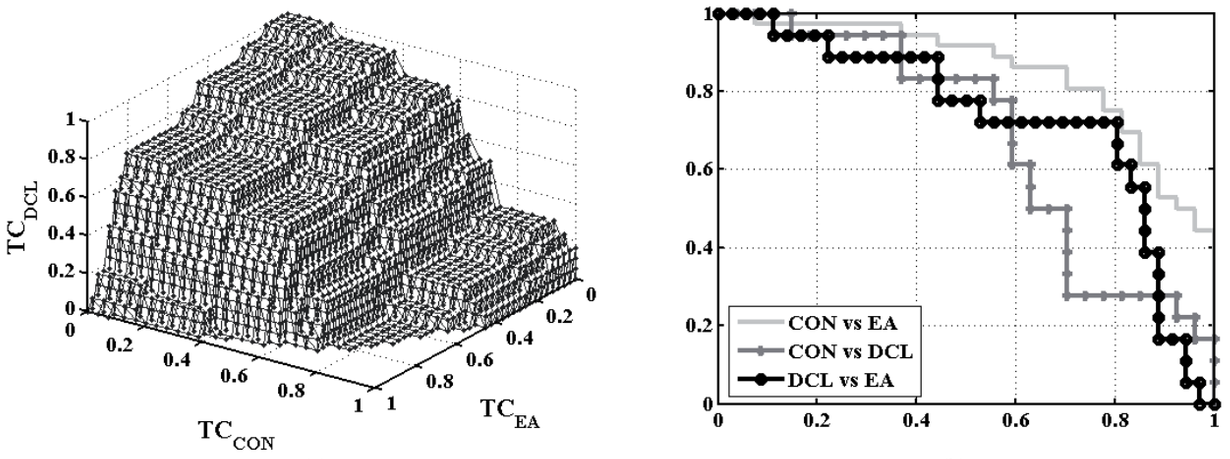
Respecto a las limitaciones del estudio, sería interesante utilizar otras representaciones tiempo-frecuencia para calcular la *TE*. Asimismo, convendría realizar un seguimiento de los sujetos clasificados como enfermos con DCL, con el fin de observar si los resultados obtenidos en este trabajo pueden predecir la evolución a EA. Por último, sería interesante realizar un análisis sobre las fuentes que han generado la actividad MEG analizada, para identificar de manera precisa las regiones del cerebro implicadas en las alteraciones descritas.

4. Conclusiones

El presente trabajo describe la aplicación de un parámetro basado en la STFT, la *TE*, para caracterizar la actividad MEG espontánea en la EA y el DCL. Los resultados sugieren que la aparición de la EA en sus fases incipientes, como DCL, está asociado con un contenido espectral más regular y menos variable de la actividad MEG. Asimismo, los resultados del análisis de clasificación sugieren que la *TE* puede ser útil para ayudar en la detección temprana de la EA.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos de investigación: TEC 2008-02241 del Ministerio de Ciencia e Innovación e IMSERSO (85/2010) del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.



(a) (b)

Figura 2. *ROC obtenidas en el análisis de clasificación para la <TE>. a) Superficie ROC. b) Curvas ROC para cada una de las clasificaciones por parejas*

Referencias

[1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, vol 368, 2006, pp 387–403.

[2] Minati L, Edginton T, Bruzzone MG & Giaccone G. Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.*, vol. 24, 2009, pp. 95–121.

[3] Jalbert JJ, Daiello LA & Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol. Rev.*, vol. 30, 2008, pp. 15–34.

[4] Petersen RC. Early diagnosis of A lzheimer's disease: is MCI too late? *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 6, 2009, pp. 324–30.

[5] Petersen RC & Morris JC. *Conceptual overview*. En: Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease (ed, Petersen RC), pp 1–14, Oxford University Press, 2003.

[6] Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of a ging brain: From normal aging to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.*, vol 83, 2007, pp 375–400.

[7] Rampp S & Stefan H. On the opposition of EEG and MEG. *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, 2007, pp. 1658–9.

[8] Nunez PL, Wingeier BM & Silberstein RB. Spatial-Temporal structures of hum an alpha rhythms: Microcurrents sources, multiscale elements, and global binding of l ocal networks. *Hum. Brain Mapp.*, vol. 13, 2001, pp. 125–64.

[9] Stam CJ. Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *J. Neurol. Sci.*, vol. 289, 2010, pp. 128–34.

[10] Berendse HW, Verbunt JPA, Scheltens Ph, van Dijk BW & Jonkman EJ. Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study. *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, 2000, pp. 604–12.

[11] Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P & Ortiz T. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, 2006, pp. 306–14.

[12] 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. *Ann. Biomed. Eng.*, vol 36, 2008, pp 141–52.

[13] Hornero R, Abásolo D, Escudero J, Gómez C. Nonlinear analysis of e lectroencephalogram and magnetoencephalogram recordings in patients with Alzheimer's disease. *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol 367, 2009, pp 317–36.

[14] 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. *Clin. Neurophysiol.*, vol 114, 2003, pp 1034–40.

[15] Alonso JF, Poza J, Mañanas MA, Romero S, Fernández A & Hornero R. MEG connectivity analysis in patients with Alzheimer's disease using cross mutual information and spectral coherence. *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 39, 2011, pp. 524–36.

[16] Gómez C, Stam CJ, Hornero R, Fernández A, Maestú F. Disturbed beta band functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: An MEG study. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol 56, 2009, pp 1683–90.

[17] Fernández A, Hornero R, Gómez C, Turrero A, Gil-Gregorio P, Matías-Santos J & Ortiz T. Complexity analysis of spontaneous brain activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: An MEG study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, vol. 24, 2010, pp. 182–9.

[18] Barbosa PRB, de Souza Bomfim A, Barbosa EC, Ginebra P, Cardoso Boghossian SH, Destro C, Nadal J. Spectral turbulence analysis of t he signal-averaged electrocardiogram of the the atrial activation as predictor of recurrence of i diopathic and persistent atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, vol 107, 2006, pp 307–16.

[19] Bruña R, Poza J, Gómez C, Fernández A, Hornero R. Analysis of Spontaneous MEG Activity in Mild Cognitive Impairment Using Spectral Entropies and Disequilibrium Measures. *Proc. 32nd Ann. Int. Conf. IEEE-EMBS*, Buenos Aires, Argentina, 2010. pp. 6296–99.

[20] Bruña R, Poza J, Gadañón M, Fernández A, Hornero R. Aplicación de medidas espectrales para caracterizar la actividad MEG en enfermos con Alzheimer y deterioro cognitivo leve. *Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, Madrid, España, 2010. p. 83.

[21] Blanco S, García H, Quiroga RQ, Romanelli L, Rosso OA. Stationarity of the EEG series. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol 14, 1995 pp 395–9.

[22] Nakas CT, Yiannoutsos CT. Ordered multiple-class ROC analysis with continuous measurements. *Statistics in Medicine*, vol 23, 2004, pp 3437–49.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Ingeniería de la Rehabilitación 1

Moderadores: Roberto Hornero, Joaquín Roca
Auditorio Pizarro: Siemens

EndoCAMeleon

La extraordinaria óptica con dirección visual variable

STORZ
KARL STORZ — ENDOSKOPE

THE DIAMOND STANDARD

EN-SUR 66/ES/05/08/A

KARL STORZ GmbH & Co. KG, Mittelstraße 8, D-78532 Tuttlingen/Alemania, Tel: +49 (0)7461 708-0, Fax: +49 (0)7461 708-105, E-Mail: info@karlstorz.de
KARL STORZ Endoscopia Latino-America, 815 N. W. 57 Av., Suite No. 480, Miami, FL 33126-2042, USA, Tel: +1 305 262-8980, Fax: +1 305 262-8986, E-Mail: info@ksela.com
KARL STORZ Endoscopia Ibérica, S.A, Parque Empresarial San Fernando, Edificio Munich, Planta Baja, E-28830 Madrid, España, Tel: +34 91 6771051, Fax: +34 91 6772981,
E-Mail: marketing@karlstorz.es
www.karlstorz.com

Modelado de Procesos de Neurorrehabilitación

R. Caballero Hernández[1,2], C. Gómez Pérez[3], C. Cáceres Taladriz[1,2], A. García Rudolph[3], J. Vidal Samsó[3], M. Bernabeu Guitart[3], J.M. Tormos Muñoz[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {rcaballero,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3] Instituto Universitario de Neurorrehabilitación Guttmann-UAB, Barcelona, España {cgomez,agarciar,jvidal,mbernabeu,jmtormos}@guttmann.com

Resumen

La Neurorrehabilitación es un proceso clínico que se centra en el abordaje de la alteración del sistema nervioso. Existe una enorme variabilidad tanto en la tipología como en el grado de las lesiones neurológicas, lo que la convierte en un proceso extremadamente complejo de analizar y comprender. El presente trabajo se centra en el modelado de las principales actividades que se llevan a cabo en el contexto de la Neurorrehabilitación actual con el objetivo de detectar aquellos puntos en que puedan ser mejoradas, tanto a nivel organizativo como a nivel de ejecución. Por otra parte, se trata de comprenderlas en profundidad para tratar de transformarlas posteriormente en nuevas actividades automatizadas y monitorizadas que se ajusten al nuevo paradigma de rehabilitación ubicua, personalizada y basada en la evidencia.

1. Introducción

La Neurorrehabilitación [1] [2] es un proceso clínico que tiene como finalidad restituir, minimizar y/o compensar las alteraciones aparecidas en la persona que ha sufrido una lesión que afecta al sistema nervioso. Pretende así reducir la discapacidad (ya sea ésta funcional o cognitiva) y el riesgo de exclusión social que padece una persona como consecuencia de una enfermedad neurológica.

Los procesos se consideran actualmente como la base operativa de gran parte de las organizaciones y gradualmente se van convirtiendo en la base estructural de un número creciente de ellas [3]. Este interés por los procesos ha permitido desarrollar, por una parte, *técnicas de gestión y mejora de los procesos* y, por otra, *modelos de gestión* [4]. Entre las primeras destacan el Método Sistemático o la Reingeniería, ambas de aplicación puntual a procesos concretos o de uso extendido a toda la organización. En los modelos de gestión cobra especial interés la realización de mapas de procesos o cuadros de mando integral, en los que los procesos tienen un papel central como base de la organización y como guía sobre la que articular el sistema de indicadores de gestión.

El proceso de Neurorrehabilitación es complejo y por tanto difícil de comprender para aquellas personas poco familiarizadas con el mismo. El modelado de los procesos permite obtener una visión integral de los agentes y acciones involucradas, para su mejor comprensión y entendimiento. Los mapas ayudan a describir los procesos y pueden ser útiles no sólo como herramienta de gestión sino también como herramienta informativa para los pacientes [5].

La complejidad de la Neurorrehabilitación presenta importantes retos a la hora de ser modelada en mapas de procesos. La amplia variabilidad en la tipología y el grado de la lesión neurológica hace que existan múltiples perfiles de paciente, en función de la alteración funcional y/o cognitiva que presenten. Asimismo, pacientes con una misma lesión pueden presentar también distinta evolución ante un mismo tratamiento. Esta variabilidad en cuanto al tipo de pacientes y a su perfil de recuperación da lugar a distintas alternativas en el circuito rehabilitador. La complejidad de los mapas a generar radica en la necesidad de reflejar todas estas diferentes realidades.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo elaborar una metodología de mapeado de procesos de Neurorrehabilitación para modelar cómo se llevan a cabo las actividades de rehabilitación hoy en día, con el objetivo último de transformarlas en actividades automatizadas y monitorizadas que cumplan con los requisitos planteados por el nuevo paradigma de rehabilitación ubicua, personalizada y basada en la evidencia presentado en el proyecto CENIT REHABILITA (CEN-20091043) [6].

2. Metodología

El modelado de los procesos de Neurorrehabilitación se ha llevado a cabo siguiendo una estrategia específica de gestión de procesos: BPM (*Business Process Management*).

BPM [7] es un conjunto de herramientas, tecnologías, técnicas, métodos y disciplinas de gestión empresarial que tiene por objetivo articular todos los elementos de la organización alrededor de los procesos. Este modelo de gestión ofrece las metodologías y herramientas necesarias para crear un entorno de mejora continua totalmente automatizado, con el fin de mantener la eficiencia operacional y la competitividad de la organización.

La metodología propuesta por el Club-BPM [7] contempla un ciclo iterativo que consta de las siguientes etapas:

1. Modelado.- Identificación y comprensión en profundidad de los procesos de la organización.
2. Automatización.- Implantación de los modelos resultantes de la etapa anterior sobre un motor de ejecución o motor de *workflow*.
3. Monitorización.- Supervisión de la ejecución de los procesos y del consumo de recursos asociados a los mismos.
4. Mejora continua.- Aplicación de cambios en el diseño de los procesos en base a los problemas observados en la etapa de monitorización que persiguen una optimización de los mismos.

El presente trabajo de investigación aborda la primera de estas etapas: la fase de modelado de los procesos de Neurorrehabilitación. Para ello se ha seguido la metodología recogida en la Figura 1, definida de forma específica para la elaboración de mapas de procesos en servicios de salud [8]:

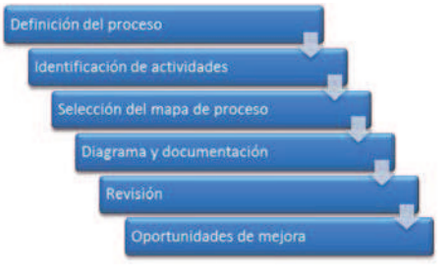


Figura 1. *Metodología de modelado*

Definición del proceso

Se plantea el modelado de los procesos de Neurorrehabilitación funcional y cognitiva en población adulta, considerando aquellas actividades que se llevan a cabo de manera habitual en los centros clínicos.

Identificación de actividades

En la tarea de identificación y definición de actividades participan distintos profesionales (médicos, terapeutas ocupacionales, neuropsicólogos, etc.) procedentes de uno de los centros clínicos más pioneros en el ámbito de la Neurorrehabilitación: el Institut Guttmann.

La recogida de información se realiza en dos fases mediante una aplicación en entorno web, con el fin de optimizar el tiempo de dedicación de los profesionales.

En la primera fase se crean distintos grupos de trabajo formados por cinco profesionales sanitarios. En primera instancia, cada miembro del grupo (de forma individual) propone 5 actividades relevantes dentro de los procesos de rehabilitación que se desarrollan en su centro. A continuación, cada grupo pone en común las actividades definidas para conocer el trabajo desarrollado por cada uno de sus miembros, con el objetivo de asegurar un mínimo de 20 actividades diferentes por grupo. En el caso de que existan actividades repetidas, éstas no se fusionan ni eliminan, ya que el objetivo de esta fase es el de capturar la mayor información posible.

En una segunda fase cada clínico completa, de forma individual, la información necesaria para el modelado de una o dos de las actividades identificadas previamente.

En ambas fases, la información se recoge de forma estructurada mediante formularios, obteniendo una ficha de datos de cada una de las actividades. De esta forma se han definido un total de 122 actividades: 95 de rehabilitación funcional y 27 de rehabilitación cognitiva.

Selección del mapa

Los diagramas que propone la estrategia de gestión BPM para llevar a cabo la etapa de modelado se basan en una estructura y notación propia: BPMN (*Business Process Management Notation)* [9].

A la hora de elegir el software concreto con el que llevar a cabo el mapeado, se ha de tener en cuenta que en la metodología BPM las fases de modelado y de automatización se encuentran claramente diferenciadas y que, si bien es posible hacerlo, no resulta aconsejable modelar los procesos con una herramienta asociada a un motor de ejecución (como es el caso de Intalio [10] o jBPM [11]) por diversos motivos. Uno de los más importantes es que estas aplicaciones pueden imponer ciertas restricciones al modelado (las asociadas al motor), impidiendo representar los procesos de la manera deseada.

De entre los modeladores analizados, se ha seleccionado Microsoft Visio en su versión 2010 [12] por su simplicidad, potencial y amplio uso por la comunidad científica.

Diagrama y documentación

El análisis de las fichas de datos de cada una de las actividades se realiza de forma manual ya que el formulario diseñado recogía la mayor parte de los campos en forma de texto libre, persiguiendo que los participantes clínicos pudieran expresarse lo más libremente posible y obtener así la mayor cantidad de información acerca de las actividades desarrolladas.

Se detecta la existencia de varios tipos de fichas, en función de si definen: (1) *actividades de rehabilitación*, entendidas como un conjunto de tareas necesarias para la obtención de un resultado, (2) *terapias* mediante las que se pueden llevar a cabo distintas actividades, (3) *herramientas concretas* que ayudan a realizar una determinada actividad y (4) *actividades de valoración*, necesarias para determinar el progreso del paciente y evaluar la eficacia del proceso rehabilitador. El mapeado propuesto se centra únicamente en las primeras: actividades de rehabilitación con un objetivo terapéutico concreto.

Una vez seleccionadas las actividades objeto de modelado, se procede a:

- Elaborar un mapa descriptivo de cada actividad, lo que se ha denominado mapa *intra-actividad*.
- Clasificar las actividades en un árbol jerárquico de procesos y subprocesos, denominado mapa *inter-actividad*, en función de su objetivo terapéutico principal.

Revisión

Tras la elaboración de los diagramas, se lleva a cabo un proceso de revisión, con el fin de validar la información representada en los mapas. En la revisión, cada participante clínico cumplimenta dos formularios diferentes:

- Formulario de validación del mapa *inter-actividad*, para verificar la adecuada clasificación de las actividades.
- Formulario de validación del mapa *intra-actividad*, para verificar la descripción esquemática de una actividad (definida por el propio clínico en la fase de identificación de actividades).

Con esta información se realiza una nueva iteración en el mapeado.

Oportunidades de mejora

Una vez completadas las etapas anteriores, se realiza un análisis exhaustivo de los mapas de proceso con el objetivo de detectar aquellos puntos en los que puedan ser mejorados. Esta mejora puede ir desde pequeños cambios en el diseño que permitan la optimización de los recursos hasta una completa transformación de los mismos.

3. Resultados

Siguiendo la metodología propuesta en el presente trabajo de investigación, se han obtenido los siguientes mapas de proceso:

- Un mapa *inter-actividad* para cada área de Neurorrehabilitación: funcional y cognitiva.
- 39 mapas *intra-actividad*: 28 de actividades pertenecientes a Neurorrehabilitación funcional y 11 a cognitiva.

3.1. Mapas Inter-Actividad

En el mapa *inter-actividad* se representan todas las actividades definidas, clasificadas de forma jerárquica en procesos y subprocesos en función de su objetivo terapéutico principal. En la Figura 2 se muestra un detalle del mapa *inter-actividad* asociado al área de Neurorrehabilitación Cognitiva.

3.2. Mapas Intra-Actividad

En los mapas *intra-actividad* se representa de forma secuencial el proceso de ejecución de una determinada actividad. En la Figura 3 se muestra el esquema estándar que siguen estos mapas.

*Detalle del Mapa Inter-actividad RHB Cognitiva*Se han definido diferentes atributos para los distintos elementos del diagrama, en los que se recoge la información mostrada en la Tabla 1.

Información asociada a los mapas de actividad
Título de la actividad
Descripción
Equipo gestor
Destinatario
Indicaciones
Contraindicaciones
Objetivos terapéuticos, de actividades de la vida diaria (AVDs) y de participación
Tareas
Volumen de trabajo de cada tarea
Equipos materiales asociados a cada tarea
Indicadores de proceso de las tareas realizadas por el destinatario e instrumentos de medida asociados a los mismos
Indicadores de resultado e instrumentos de medida asociados

Tabla 1. *Información del mapa intra-actividad*

Algunos de estos datos, que se consideran de mayor relevancia para la comprensión de la actividad, se muestran visualmente sobre el mapa mientras que otros permanecen ocultos para no entorpecer dicha visualización.

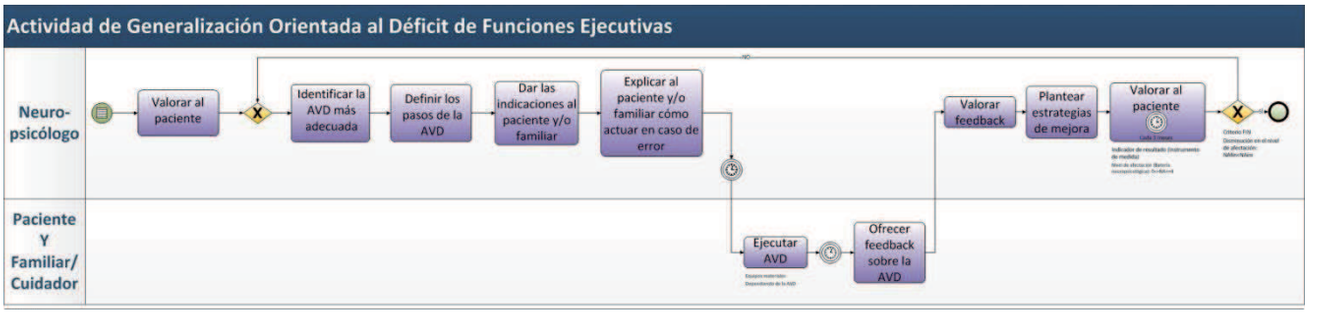


Figura 2. *Ejemplo de Mapa Intra-Actividad*

4. Discusión

El modelado de procesos supone un verdadero reto en el campo de la Neurorrehabilitación debido a su amplia extensión, complejidad y variabilidad. Su utilidad es clara ya que posibilita la comprensión y análisis en profundidad de las actividades implicadas en el proceso rehabilitador, de cara a alcanzar un entorno de mejora continua en este campo.

La extracción del conocimiento implícito de los clínicos es una tarea crítica para llevar a cabo el modelado de la información. Así, resulta de extrema importancia para poder obtener una visión integral de los procesos de rehabilitación, analizarlos, entender sus componentes, mejorar las acciones, planificar nuevas estrategias y automatizarlos. La adquisición de este conocimiento puede resultar extremadamente compleja y tediosa, de complejidad variable en función del conocimiento que se pretenda extraer. En concreto, la obtención de la información relativa a los indicadores de proceso resulta complicada debido a que, cuando existen, suele consistir en la observación directa y subjetiva por parte de los terapeutas. Resulta necesario efectuar un análisis guiado del proceso observacional desarrollado por los propios clínicos para poder identificar los puntos de control de la actividad y traducirlos en indicadores de proceso objetivos y monitorizables. Futuros trabajos deberán diseñar y desarrollar nuevos sistemas de monitorización de las actividades de Neurorrehabilitación que permitan la adquisición de estos indicadores de forma objetiva.

Una vez finalizada la fase de modelado, el siguiente paso en la implantación de BPM consistirá en la automatización de las actividades modeladas a través de la ejecución de los mapas sobre un motor de *workflow*. Previamente, es de vital importancia valorar cuáles de estas actividades son susceptibles de ser automatizadas y, aún más importante, en qué casos la automatización resultaría de verdadera utilidad para el proceso de Neurorrehabilitación.

El trabajo de modelado supone, por tanto, un punto de partida hacia un cambio de paradigma en la Neurorrehabilitación. Por una parte, la identificación de indicadores de proceso y resultado objetivos hace posible monitorizar de forma exhaustiva las sesiones de rehabilitación. Esta monitorización permite un control continuo del estado del paciente y del modo de ejecución del ejercicio, lo que posibilita la adaptación en tiempo real de la actividad a las necesidades del paciente (rehabilitación *personalizada*). Además, la monitorización y automatización de las actividades introducen la posibilidad de desarrollar programas terapéuticos que permitan al paciente realizar las actividades de rehabilitación fuera del centro clínico, de forma integrada en su vida diaria (rehabilitación *ubicua*). Finalmente, disponer de datos objetivos sobre el proceso rehabilitador hace que sea posible llevar a cabo estudios clínicos acerca del mismo. Esto abre las puertas a la generación de conocimiento científico que sirva como elemento de soporte en la toma de decisiones clínicas (rehabilitación *basada en la evidencia*).

5. Conclusiones

En este trabajo de investigación se ha propuesto una nueva metodología de modelado de procesos y se ha llevado a cabo el modelado de las principales actividades del campo de la Neurorrehabilitación actual, tanto funcional como cognitiva, a partir del conocimiento y experiencia clínica de distintos profesionales procedentes de uno de los centros más punteros de nuestro país en este campo.

Como resultado, se han obtenido dos tipos de mapas: un mapa *inter-actividad* para cada área de Neurorrehabilitación (funcional y cognitiva), en el que se encuentran clasificadas de forma jerárquica las actividades definidas por los participantes clínicos en función de su objetivo terapéutico; y mapas *intra-actividad*, que describen en detalle en qué consisten estas actividades.

Con este modelado se persigue la identificación, análisis y comprensión en profundidad de las actividades llevadas a cabo en el proceso rehabilitador de los pacientes con afecciones neurológicas. El objetivo último es el de detectar aquellos puntos susceptibles de mejora, monitorización y automatización, que permitan enmarcar estas actividades en el nuevo paradigma de rehabilitación ubicua, personalizada y basada en la evidencia.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto CENIT-E "REHABILITA" (CEN-20091043). Los autores expresan su agradecimiento a todos los socios del consorcio REHABILITA, en especial al Dr. Josep Medina Casanovas, a la Dra. Teresa Roig Rovira, a Marta García García y a todos los integrantes del Área Médica del Institut Guttmann.

Referencias

[1] Página web del Institut Guttmann. http://www.guttmann.com (Consultada: Septiembre 2011).
[2] Marcotte TD, Grant I. Neuropsychology of Everyday Functioning. Guilford Press, 2010.
[3] Zaratiegui JR. La Gestión por Procesos: Su papel e importancia en la empresa. Economía Industrial, Num 330, 1999.
[4] Layton A, Moss F, Morgan G. Mapping out the patient's journey: experiences of developing pathways of care. Quality in Health Care Vol 7, 1998, pp 30-36.
[5] Wade D. Evidence relating to goal planning in rehabilitation. Clinical Rehabilitation, Vol 12, 1998, pp 273-5.
[6] Tormos JM., Royo C, Gómez EJ. REHABILITA: Tecnologías Disruptivas para la Rehabilitación del Futuro. Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2010).
[7] Club BPM. El libro del BPM. 2010. ISBN: 978-84-613-9828.
[8] Hernández A, Medina A, Nogueira D. La representación gráfica de procesos y su importancia para la gestión y la mejora. Particularidades para el sector de la salud. Revista Ciencias, 2007.
[9] Página web de OMG. Business Process Model and Notation (BPMN). http://www.omg.org/spec/BPMN/ (Consultada: Septiembre 2011).
[10] Página web de Intalio BPM. http://www.intalio.com/bpm/ (Consultada: Septiembre 2011).
[11] Página web de jBPM. http://www.jboss.org/jbpm/ (Consultada: Septiembre 2011).
[12] Página web de Microsoft. Visio 2010. http://office.microsoft.com/en-us/visio/ (Consultada: Septiembre 2011).

A Powered Lower Limb Orthosis to Assist the Gait of Incomplete Spinal Cord Injured Patients

J.M. Font-Llagunes[1], F. Romero[2], S.H. HosseinNia[3], F.J. Alonso[2], B.M. Vinagre[3], U. Lugrís[4]

[1] Department of Mechanical Engineering and Biomedical Engineering Research Centre (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain, josep.m.font@upc.edu

[2] Department of Mechanical Engineering, Energetics and Materials, University of Extremadura, Badajoz, Spain, fromeros@alumnos.unex.es, fjas@unex.es

[3] Department of Electrical, Electronic and Automation Engineering, University of Extremadura, Badajoz, Spain, {hoseinnia,bvinagre}@unex.es

[4] Laboratory of Mechanical Engineering, University of La Coruña, Ferrol, Spain, ulugris@udc.es

Abstract

This paper addresses the mechanical design and control of a new active stance-control knee-ankle-foot orthosis. The orthosis is intended to provide gait assistance for incomplete spinal cord injured patients with functional hip muscles, but partially denervated knee and ankle muscles. This device consists of a passive compliant joint that constrains ankle plantar flexion, along with a powered knee unit that prevents knee flexion during stance and controls flexion-extension during swing. For this purpose, the knee joint incorporates a controllable mechanical locking system and an electrical DC motor. Based on human walking biomechanics, a hybrid control model is proposed. This model takes into account the parameters of the orthosis and the characteristics of the gait cycle, which is divided in eight different phases. A fractional order controller is designed following decision based control techniques.

1. Introduction

Spinal cord injuries (SCI) cause paralysis of the lower limbs as they break the connections from the central nervous system to the muscular units of the lower body. There are different SCI levels according to the standard neurological classification of SCI of the American Spinal Injury Association (ASIA). Those are classified by the ASIA Impairment Scale (AIS) and range from A (complete SCI) to E (normal motor and sensory function).

The developed active orthosis is aimed at assisting incomplete SCI subjects with AIS level C or D. In these cases, the motor function is preserved below the neurological level (lowest segment where motor and sensory functions are normal), being the difference between C and D the muscle activity grade of the key muscular groups. The target patients can perform a low-speed, high-cost pathological gait by using walking aids such as crutches, canes or parallel bars. The energy cost and aesthetics of this walk can be improved by means of active orthoses [1,2], which require external actuation mechanisms to control the motion of the leg joints during the different phases of human gait. These devices may also be useful to achieve some degree of neuro-rehabilitation and recover lower limb muscle control.

Orthoses can be classified according to the joint for which they are designed. The function of an ankle-foot-orthosis (AFO) is to guide ankle plantar and dorsiflexion. In some cases, such as cerebral palsy or SCI, the AFO is used to avoid excessive plantar flexion which is one of the causes of drop-foot gait [3]. The knee-ankle-foot-orthosis (KAFO) is used by patients with more severe gait dysfunctions, including partial or complete paralysis of the lower limbs [4]. One particular type of KAFO is the stance-control knee-ankle-foot-orthosis (SCKAFO), which is well-suited for patients with incomplete SCI [1,5]. This device permits free knee motion during swing and locks knee flexion during stance. There are also hip-knee-ankle-foot-orthoses (HKAFO) that assist all lower limb joints.

These orthoses can be passive mechanisms that support weakened or paralyzed body segments, or active devices that assist joint motion using an external power source. Blaya and Herr [6] developed and active AFO to assist drop-foot gait. This is based on a linear series elastic actuator to assist ankle motion and it uses plantar sensors and potentiometers to detect the gait phases. Quintero *et al.* [7] presented a powered lower limb orthosis that controls hip and knee motion with brushless DC motors. This device is used together with a standard AFO and includes joint potentiometers and accelerometers located at the thigh for control purposes. Kawamoto and Sankai [8] developed the HAL (Hybrid Assistive Limb), an exoskeleton actuated by rotary motors, which is designed to assist the lower limbs of elderly people. Its control system generates external joint torques based on EMG measurements, foot-ground contact forces and joint angles. Other commercial devices aimed at assisting the gait of paraplegic individuals are the ReWalk (Argo Medical Technologies Ltd.) and the eLEGS (Berkeley Bionics). Pneumatic artificial muscles (McKibben muscles) are also used in orthotics as in [9], where a KAFO consisting of 6 artificial muscles that mimic the agonist-antagonist pairs of the human body is presented.

In this paper, we present a new design of an active SCKAFO aimed at assisting incomplete SCI patients that

preserve normal motor function of the hip flexors and extensors, but have partially denervated muscles at the knee and ankle joints. The detailed mechanical design of the developed assistive device is presented. The knee unit actuates the knee flexion-extension during swing and locks the knee flexion during stance by means of a commercial controllable locking system. The selection of the knee motor is based on the simulation of the combined human-orthosis actuation using an optimization approach previously presented in [10]. The ankle unit includes a passive joint that applies a torque so as to avoid drop-foot gait and limits ankle dorsiflexion. Both units are modular and are easily adapted to standard orthoses. The proposed device is equipped with sensors for its autonomous operation. To control the orthosis, it is necessary to identify the gait cycle and establish locking and actuation phases. The design of the control will define the locomotor adaptation as exposed in [11]. In this work, four plantar sensors on each foot sole will be used to identify the different gait phases and then, a reference will be defined (for each phase) to control the orthosis.

2. Biomechanical specifications

The proposed active SCKAFO should control the flexion-extension motion of the knee joint during the swing phase and lock the knee flexion at any knee angle during the stance phase. According to the orthopedists, the actuation of the ankle motion is not essential to allow SCI subjects with AIS C and D levels to walk. The functions needed at this joint are passive dorsiflexion assistance during initial stance, to compensate for contact forces at heel landing, and during swing to avoid drop-foot (or equinus) gait.

This device has to include several sensors (in both the knee and ankle units) for its autonomous control. The orthosis must include plantar sensors on the insoles to detect foot-ground contact and also the period within the stance phase (initial contact, mid-stance, terminal stance). Angular sensors at both joints are also needed to detect the gait phase and they are also used as inputs of the actuation control system. Besides the previous biomechanical and control specifications, the desired orthosis should be lightweight (a weight lower than 2.5 kg per leg is desirable), be quiet in operation, be energetically efficient, be low cost, and support a large segment of potential users.

3. Mechanical design of the active orthosis

The ankle unit is based on a commercial passive AFO which has been minimally modified in order to adapt an optical encoder that measures the ankle joint angle. This is composed of two supporting aluminum bars which are adjusted to the shank by means of hook-and-loop straps. In both sides of the ankle, there is a passive *klenzak* joint that applies the needed passive torque. The ankle unit constrains the dorsiflexion angle of the ankle to be between 0 and 20º, thus avoiding drop-foot gait. As it has been mentioned, an optical encoder (with a resolution of 4096 counts per turn) has been placed on this joint to measure the ankle angle. Each ankle unit is also equipped with a set of four contact sensors which are placed under the orthosis insole and they allow to know if contact is on the heel (initial contact), on the mid-foot (mid stance) or on the toes (terminal stance).

The solution adopted for the design of the knee unit consists of two independent systems to assist swing and stance. The swing flexion-extension motion is controlled by means of an electrical DC motor, and a commercial electronically controllable locking mechanism is used to prevent knee flexion during stance. The design of the knee unit is shown in Figure 1. The motor and the locking system are placed at the lateral and medial sides of the knee, respectively.

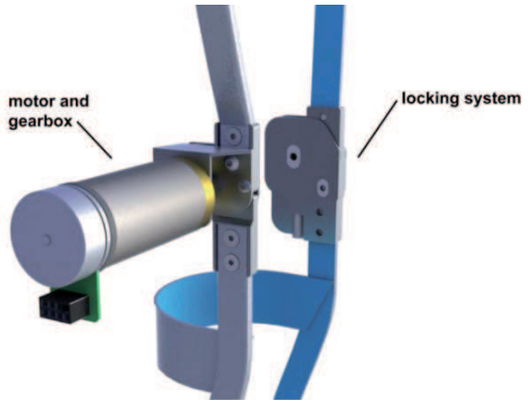


Figure 1. *Knee unit of the SCKAFO.*

The commercial locking mechanism locks knee flexion by means of a pre-loaded spring that pushes a locking pawl into a toothed ring. This locking is passive and does not require energy consumption compared to other locking devices, like electrical brakes or clutches. To unlock the joint, a solenoid moves a plunger against the spring tension and the locking pawl falls out of the toothed ring. It is important to remark that in case of power or control failure, this system stays mechanically locked which is the safest situation. In this case, the patient can stand (with the knees fully extended) and walk with the aid of crutches, canes or parallel bars.

In order to select the proper knee motor, an optimization approach to quantify the simultaneous contributions of muscles and orthosis to the net joint torques of the human-orthosis system was used [10]. In this approach, the net joint torques are first obtained through inverse dynamics using a multibody biomechanical model and kinematic data. Then, the muscle-orthosis redundant actuator problem is solved through a physiological optimization approach with a cost function that accounts for muscular and robotic energy consumption. In this approach, muscles are modeled as Hill-type actuators, and a weakness factor is used to limit muscle activation in partially functional muscles. According to the simulations, the maximum orthosis torque needed during swing is 11.5 Nm, and the partially functional muscles that control the knee motion provide 8.5 Nm.

The selected motor is a “Maxon Motor EC45 flat” with a planetary gearbox (reduction 1:156). The motor produces a maximum torque of 15 Nm and a maximum angular velocity of 43 min^{-1}. The weight of the motor including the gearbox is 0.58 kg. The actuator is equipped with an optical encoder with a resolution of 500 counts per turn

(of the motor). The encoder data serve to calculate the joint angle and angular velocity which are used as inputs of the actuation control system.

The global design of the orthosis is shown in Figure 2. This orthosis is lightweight, the total weight of the orthosis is about 1.9 kg (motor: 0.58 kg, locking system: 0.40 kg; lateral bars and other components: 0.92 kg), and it is also energetically efficient. Moreover, the design may support a large segment of potential users, since it is adaptable to different subjects and different levels of dysfunction. This design represents a first prototype of the active orthosis that will be used in a lab environment to study the combined human-orthosis actuation and adaptation. The required sensors, the actuator and the locking system will be powered by means of an external supply unit.

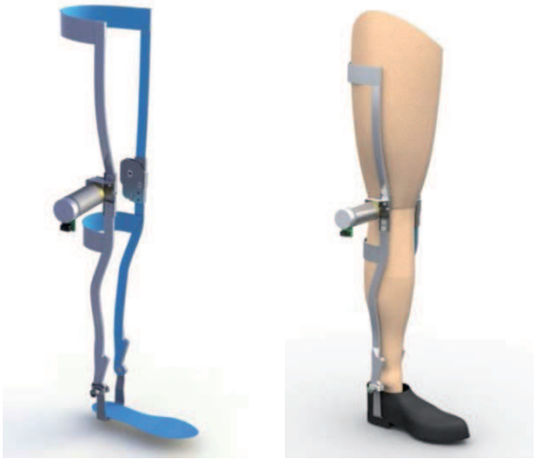


Figure 2. *Global mechanical design of the orthosis.*

4. Control approach

To achieve the functional specifications of the active orthosis during the gait cycle, control tasks are necessary. In order to identify the current gait cycle phase to assist the control, eight major events are identified by four plantar sensors (MotionLab Event Switch MA-153) on each foot. As shown in Figure 3, the output of the plantar sensors together with left and right knee angles (θ_{kl} and θ_{kr}) are considered as a feedback to the controller. The goal is to introduce the proper input signal to track the reference angle in each phase. The decision based controller will recognize which phase of the gait cycle is active and send the proper reference to the controller: assistance for the movement during the swing phase and locking during the stance phase.

Figure 4 shows the decision based controller, which will send a command to lock the motor during stance phase (keep the angle constant) and to follow the calculated reference during swing phase. In order to design a controller based on these specifications, a hybrid model is used, which takes into account the parameters of the DC motor and the orthosis and also the characteristics of the gait cycle by means of the corresponding joint angles (Figure 5).

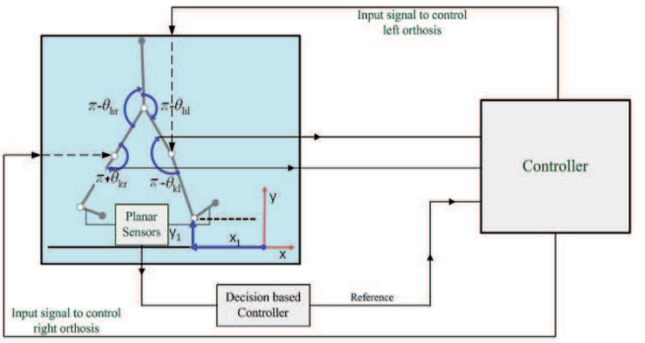


Figure 3. *Block diagram of the controlled system.*

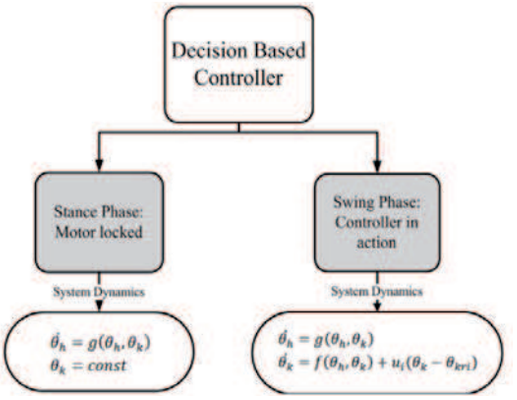


Figure 4. *Decision based controller.*

Using the parameters of the DC motor and the orthosis, the model can be easily represented by:

$$P(s)=\frac{\theta_0}{V_{in}}=\frac{3.58}{s(0.01s+1)} \quad (1)$$

where θ_0 and V_{in} are the motor output angle and the input voltage, respectively. A fractional order PI controller (FPI) can be considered as:

$$C(s)=K_p+K_i s^{-\lambda},\ 0<\lambda\le 1 \quad (2)$$

In order to tune the parameters K_i and K_p, the following considerations will be taken into account [12]:

I) Phase margin specification

$$Arg\left(C(j\omega_c)P(j\omega_c)\right)=-\pi+\phi_m$$

II) Robustness to variation in the gain of the plant

$$d\frac{Arg\left(C(j\omega)P(j\omega)\right)}{d\omega}\bigg|_{\omega=\omega_c}=0$$

III) Gain crossover frequency specification

$$\left|C(j\omega_c)P(j\omega_c)\right|=1$$

By means of those specifications, the controller parameters K_i and K_p can be obtained as:

$$K_p=\frac{\omega\sqrt{1+(\omega T)^2}}{G\sqrt{\left(1+K_{ip}\omega^{-\lambda}\cos\frac{\lambda\pi}{2}\right)^2+\left(K_{ip}\omega^{-\lambda}\sin\frac{\lambda\pi}{2}\right)^2}} \quad (3)$$

$$K_i = K_{ip} K_p \tag{4}$$

with

$$K_{ip} = \frac{-\tan\left(\phi_m + \tan^{-1}(\omega_c T) - \frac{\pi}{2}\right)}{\omega^{-\lambda}\left(\sin\frac{\lambda\pi}{2} + \cos\frac{\lambda\pi}{2}\tan\left(\phi_m + \tan^{-1}(\omega_c T) - \frac{\pi}{2}\right)\right)} \tag{5}$$

The gain crossover frequency is set as ω_c = 100 rad/s and the desired phase margin as ϕ_m = 40º. For the PI$^\lambda$ controller, the parameters obtained are: K_i = 86.87, K_p = 37.48 and λ = 0.68. Mean square error (MSE) of this method MSE(PI$^\lambda$)=0.0025 imply a quick response of the controller (see simulation results in Figure 6). It must be mentioned that, in the simulations, the controller is applied in both the stance and swing phases of gait in order to show its performance. However, in practice, the controller will only be activated during the swing phase and the knee joint will be locked during stance phase.

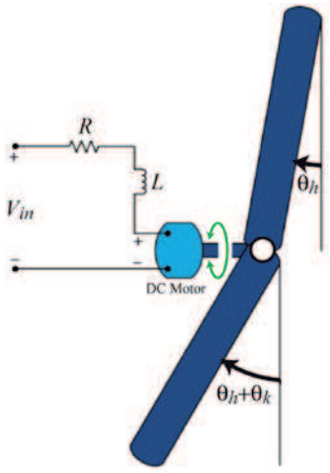


Figure 5. *Mechanical orthosis model.*

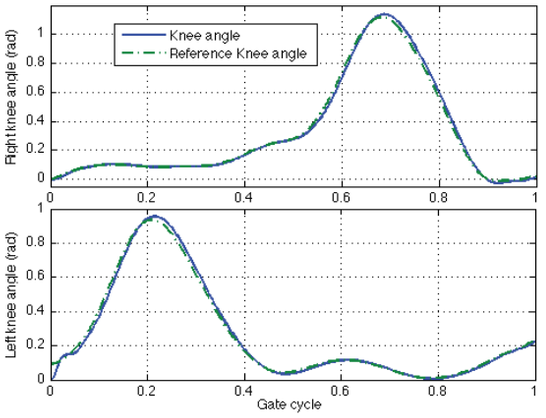


Figure 6. *Simulation result of the controlled knee joint.*

5. Conclusions

The mechanical design of an active stance-control knee-ankle-foot-orthosis is presented. The presented orthosis is aimed at assisting incomplete SCI subjects with partial denervation at the knee and ankle muscles. The ankle unit includes a passive *klenzak* joint, and the knee unit is composed of a mechanical locking system that prevents knee flexion during stance and an electrical actuator that assists knee flexion-extension during swing. The prototype is equipped with the required sensors for its autonomous operation (encoders at joints and plantar sensors). The main advantages are its light weight and modularity. Regarding to control tasks, a fractional order controller is proposed. The controller parameters are tuned using proper specifications based on human gait cycle. This controller is not sensitive to the noise and eliminates the steady state error. The simulation results show the efficiency of the controller.

Acknowledgements

This work is supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation under the project DPI2009-13438-C03. The support is gratefully acknowledged.

References

[1] Yakimovich T, Lemaire ED, Kofman J. Engineering desing review of stance-control knee-ankle-foot orthoses. *J Rehab. Research & Development*, vol. 46, 2009, pp 257-267.

[2] Dollar AM, Herr H. Lower extremity exoskeletons and active orthoses: challenges and state-of-the-art. *IEEE T Robotics*, vol. 24, 2008, pp 1-15.

[3] Romkes J, Brunner R. Comparison of a dynamic and a hinged ankle–foot orthosis by gait analysis in patients with hemiplegic cerebral palsy. *Gait & Posture*, vol. 15, 2002, pp 18-24.

[4] Kaufman K, Irby S, Mathewson J, Wirta R, Sutherland D. Energy-efficient knee-ankle-foot orthosis: A case study. *J Prosthetiscs & Othotics*, vol. 8, 1996, pp 79-85.

[5] Yakimovich T, Lemaire E, Kofman J, Preliminary kinematic evaluation of a new stance-control knee–ankle–foot orthosis. *Clinical Biomechanics*, vol. 21, 2006, pp 1081-1089.

[6] Blaya J, Herr H. Adaptive control of a variable-impedance ankle-foot orthosis to assist drop-foot gait. *IEEE T Neural Systems & Rehab. Engineering*, vol. 12, 2004, pp 24-31.

[7] Quintero HA, Farris RJ, Goldfarb, M. Control and Implementation of a Powered Lower Limb Orthosis to Aid Walking in Paraplegic Individuals. *Proc. IEEE Int. Conf. on Rehab. Robotics (ICORR'11)*, Zurich, 2011, pp 953-958.

[8] Kawamoto H, Sankai Y. Power assist system HAL-3 for gait disorder person. *Lec. Notes Comp. Science*, vol. 2398, 2002, pp 19-29.

[9] Sawicki G, Ferris D. A pneumatically powered knee-ankle-foot orthosis (KAFO) with myoelectric activation and inhibition. *J NeuroEngineering & Rehabilitation*, vol. 6, 2009, pp 6-23.

[10] Alonso J, Romero F, Pàmies-Vilà R, Lugrís U, Font-Llagunes JM. A simple approach to estimate muscle forces and orthosis actuation in powered assisted walking of spinal cord-injured subjects. *Proc. EUROMECH Coll. 511 Biomechanics of Human Motion*, Ponta Delgada, 2011.

[11] Cain SM, Gordon KE, Ferris D. Locomotor adaptation to a powered ankle-foot orthosis depends on control method. *J NeuroEngineering & Rehabilitation*, vol. 4, 2007.

[12] Monje, CA. Design methods of fractional order controllers for industrial applications. Ph.D Thesis. University of Extremadura, 2006.

Diseño de un sistema de rehabilitación virtual para patología escapulohumeral y su protocolo de validación

R. Lloréns[1], M. Alcañiz[1,2], F. Calduch Selma[3], V. Fuentes Rodríguez[4], E. Calvo Bonacho[4], L. Hernández Soto[4]

[1] Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, rllorens@labhuman.i3bh.es

[2] Ciber, Fisiopatología Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Universitat de Jaume I, Castellón, España

[3] Unión de Mutuas, Valencia, España

[4] Ibermutuamur, Madrid, España

Resumen

La patología escapulohumeral es una de las mayores causas de incapacidad temporal y supone unos costes elevados a los distintos actores. La aplicación de la realidad virtual en los tratamientos rehabilitadores ha demostrado proporcionar beneficios respecto a la terapia tradicional en diversas patologías. Sin embargo, no ha sido debidamente aplicada en los trastornos osteomusculares. El presente artículo describe un sistema de rehabilitación virtual específicamente diseñado para el tratamiento de lesiones escapulohumerales, así como el protocolo de validación que se ha diseñado para el mismo. Para ello se propone un estudio multicéntrico con un tamaño muestral de 150 paciente) para evaluar si el sistema virtual desarrollado proporciona beneficios respecto a la terapia tradicional.

1. Introducción

Uno de los mayores retos de los actuales sistemas sanitarios es hacer frente a los costes que generan determinadas patologías que, por su incidencia y prevalencia, deben ser consideradas de manera particular. En este sentido, son de especial interés las enfermedades cardiovasculares, neurológicas, accidentes laborales, etc. La incapacidad temporal genera un alto coste social y económico [1,2]. El Instituto Nacional de la Seguridad Social destinó 8.144 millones de euros para el año 2009 [3], y a este ga sto habría que añadir los costes de prestación sanitaria, la pérdida de productividad y los costes humanos y familiares provocados por la incapacidad del trabajador [1,4]. Asimismo, el mayor número de enfermedades profesionales reconocidas en España son trastornos osteomusculares (71%) [5]. Una de las patologías de mayor incidencia es la de hombro, de ahí que deba hacerse especial hincapié en nuevas técnicas para su rehabilitación.

La articulación escapulohumeral o glenohumeral permite el movimiento de la cabeza humeral en la cavidad glenoidea de la escápula (Figura 1). Estos movimientos intervienen en gran parte de las actividades que se realizan en numerosas profesiones, en ocasiones, con un esfuerzo significativo.

La rehabilitación tradicional de esta patología ha demostrado ser efectiva en la recuperación de la funcionalidad perdida. Sin embargo, existen algunas limitaciones que pueden superarse en cierto modo mediante el uso de nuevas tecnologías como la realidad virtual. El uso de sistemas de rehabilitación virtual (RHBV) puede disminuir los costes asociados a los tratamientos (por ejemplo, mediante la telerrehabilitación [6]) aportando nuevos sistemas controlados [7] y motivadores [8] para los pacientes, de los que pueden extraerse datos objetivos del estado de los mismos, lo cual supone una potente herramienta para el personal clínico [9,10].

Sin embargo, aunque se han presentado numerosos sistemas de RHBV, muy pocos han sido específicamente diseñados para el tratamiento de enfermedades osteomusculares propiamente dichas, pues tradicionalmente se han centrado en otras patologías, fundamentalmente de origen neurológico [11-14]. Por ello, se ha desarrollado un sistema de RHBV basados en ejercicios propios de terapia tradicional a los que se ha dado un trasfondo lúdico. Con ello se pretende, por una parte, aumentar la motivación de los pacientes, y con ésta su esfuerzo y adherencia al tratamiento y por otra, ofrecer una herramienta robusta a los terapeutas que proporcione datos fiables del estado del paciente y facilite su trabajo, permitiendo asistir a varios pacientes.

El presente trabajo resume dicho sistema así como el protocolo de validación del mismo.

Figura 1 *Representación de la articulación escapulohumeral*

2. Materiales y métodos

El sistema de RHBV desarrollado está compuesto de tres subsistemas: adquisición de datos, procesado y representación. El sistema de adquisición de datos (sistema de tracking) transfiere los movimientos del paciente al entorno virtual, generado por el sistema de procesado (PC). Éste analiza todos los movimientos y calcula las reacciones. El sistema de representación proporciona feedback visual (pantalla) y auditivo (altavoces) de dichas reacciones. De esta manera se consigue un continuo que imita a las interacciones del mundo real.

2.1. Adquisición de los datos

El sistema de adquisición de datos del prototipo está compuesto por un sistema de tracking electromagnético formado por 3 sensores (y sus respectivas fijaciones), que se colocan en la muñeca, codo y en la espalda a la altura de la escápula (Figura 2). Dichos sensores definen los segmentos que representan al brazo y antebrazo, de manera que se asume que ambos segmentos se comportan como sólidos rígidos.

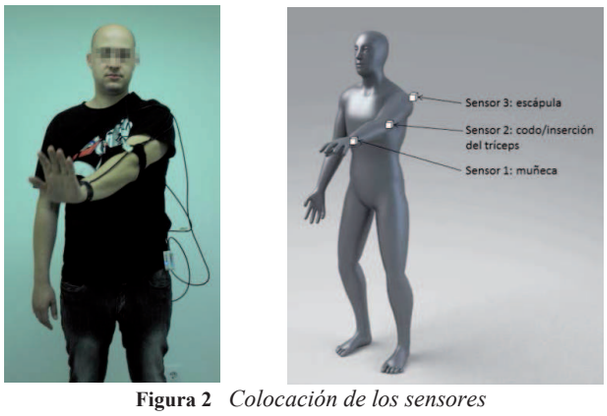


Figura 2 *Colocación de los sensores*

En concreto, el sistema de tracking que se ha utilizado es el Polhemus™ G4, que consta de una fuente electromagnética que genera un campo, que es detectado de manera inalámbrica por distintos sensores (Figura 3.a). Los sensores calculan la magnitud y orientación del campo y lo transfieren al sistema de procesado por radiofrecuencia, mediante un hub (Figura 3.b) al que van unidos y que se puede llevar encima con bastante facilidad.

a) b)

Figura 3 *Componentes del sistema de tracking Polhemus™ G4. a) sensor; b) hub de radiofrecuencia*

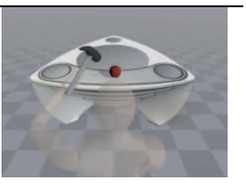
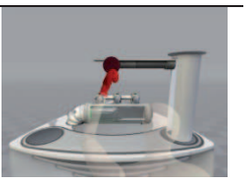
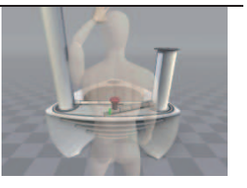
A partir de las orientaciones y magnitudes de dicho campo es posible hallar las coordenadas tridimensionales de dichos sensores en coordenadas cartesianas respecto a la fuente del campo.

El sistema final optará por una solución multitracking, que permitirá utilizar, no sólo, tracking electromagnético, sino inercial o cinético mediante tecnología time-of-flight.

2.2. Ejercicios

Como se ha comentado anteriormente, los ejercicios están basados en ejercicios propios de la terapia tradicional de recuperación escapulohumeral, y han sido diseñados con el consenso clínico de especialistas. Los ejercicios son repetitivos, intensivos, graduables en dificultad y están orientados a la consecución de un objetivo determinado, cumpliendo los principios del aprendizaje motor. Los ejercicios basados en estos principios han demostrado tener efectividad en la rehabilitación de las funciones motoras [16-18].

Los ejercicios propuestos sumergen a los pacientes en un entorno 3D, en el cual son representados mediante un avatar con apariencia homínida, donde deben conseguir un determinado objetivo. El brazo correspondiente al lado de la lesión reproduce en el mundo virtual los movimientos que el paciente realiza el mundo real. Además, para conseguir una curva de aprendizaje elevada, se ha elegido una perspectiva en tercera persona (Tabla 1).

Movimiento	Objetivo	Imagen
Flexo-extensión D2 en patrón diagonal	Golpear un pulsador para hinchar un mecanismo	
Rotación en abducción de 90º	Aplastar los elementos que van apareciendo	
Curl de tríceps	Golpear un pulsador para rellenar un mecanismo	
Elevación frontal	Alcanzar un pulsador	

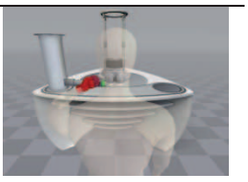
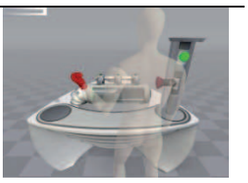
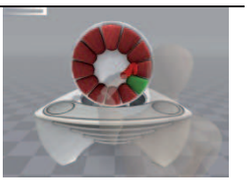
Rotación escapular	Limpiar las imágenes que van apareciendo	
Aducción escapular	Golpear un pulsador para hinchar un mecanismo	
Rotación externa e interna	Teclado	
Rotación escapular	Alcanzar el botón encendido	

Tabla 1. *Descripción de los movimientos y objetivos asociados a cada ejercicio*

El sistema almacena distintos datos de cada ejercicio, tanto del rendimiento (como aciertos y fallos, tiempos de ejecución, etc.), como de ejecución (como ángulos máximos, repeticiones, etc.). El sistema permite ver la evolución de cada paciente según estos parámetros.

2.3. Calibrado y evaluación

A parte de los desarrollos propios de los ejercicios, el sistema cuenta con otros dos módulos que permiten la correcta ejecución y valoración del entrenamiento.

Por una parte, el módulo de calibrado calcula el rango de movimiento de cada paciente y lo registra, de manera que el ejercicio se personaliza para el movimiento de cada paciente. Con este enfoque, se consigue que los ejercicios se adapten al paciente y no al contrario. La calibración consiste en llevar a cabo 3 repeticiones correctas del ejercicio, de las cuales se extraen los valores medios de los ángulos.

Por otra parte, el módulo de evaluación permite llevar a cabo distintos tests utilizados en la evaluación de la función escapulohumeral (test de Constant-Murley, UCLA) y el dolor (escala visual analógica), así como el posterior estudio de su evolución temporal.

2.4. Participantes

El estudio va a considerar una muestra de 150 pacientes con patología de la articulación escápulo-humeral (anexo I, códigos CIE 9-MC), causada por lesiones traumáticas o por movimientos repetitivos, tratadas con procedimiento quirúrgico o conservador, que se encuentran en situación de baja laboral por contingencia profesional y que acuden al servicio de rehabilitación en una mutua de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales de la Seguridad Social (MATEPSS).

Inicialmente participarán en el proyecto los servicios de rehabilitación de dos MATEPSS: Unión de Mutuas [19] (Valencia) MATEPSS nº 267 e Ibermutuamur [20](Madrid y Murcia) MATEPSS nº 274.

Los criterios de inclusión establecidos son: 1) Edad ≥16 y <55 años; 2) Diagnóstico con una de las patologías indicadas en la Tabla 2 (utilizando códigos CIE9-MC).

Los criterios de exclusión establecidos son: 1) Trastorno psiquiátrico; 2) Periodo agudo de dolencia (establecido en el primer mes); 3) Discrepancia entre los síntomas que se refieren y la exploración clínica; 4) Diagnóstico con una de las patologías indicadas en la Tabla 2.

Patologías incluidas	Patologías excluidas
726 Tendinitis intersecciones periféricas y síndromes conexos (hombro)	Capsulitis adhesiva de hombro
726.1 Síndrome de la vaina de los músculos rotadores del brazo	Rotura completa del manguito de los rotadores
726.10 Trastornos de bolsas y tendones en región de hombro no especificado	Artrosis de hombro
726.11 Tendinitis calcificación de hombro	Patología de columna cervical
726.12 Tenosinovitis bicipital	Cáncer de cualquier tipo (salvo que esté de alta de la patología cancerosa)
726.19 Otras alteraciones especificadas de los músculos rotadores del brazo	Cualquiera de los criterios de inclusión cuando estén asociados a otras patologías del miembro superior
726.20 Periartritis de hombro (síndrome subacromial, con o sin cirugía pero con el manguito de los rotadores íntegro)	Problemas de salud mental que impida seguir de forma satisfactoria el tratamiento rehabilitador
727 Otros trastornos de sinovia, tendón y bursa	Pacientes con incapacidad permanente
727.3 Bursitis	Distrofia simpático-refleja

Tabla 2. *Patologías incluidas y excluidas en el estudio*

2.5. Intervención

Cada paciente se someterá a 5 sesiones semanales de 60 minutos cada una. El estado de los pacientes se evaluará al inicio (semana 0), durante el proceso rehabilitador (semana 6, 30 sesiones) y al final del tratamiento (al recibir el alta) con las escalas de Constant-Murley, DASH y la escala visual analógica del dolor. Además cada paciente cumplimentará un cuestionario de motivación y aceptación. Tras cada evaluación, el rehabilitador decidirá el tratamiento a seguir mediante cinesiterapia (bien con el sistema virtual, bien de manera tradicional), electroterapia, termoterapia y tratamiento farmacológico.

3. Resultados y discusión

Los primeros desarrollos del prototipo han resultado tener buena aceptación por el equipo clínico. Actualmente el sistema se encuentra en fase de testeo de usabilidad clínica. En esta fase, los rehabilitadores testean y reportan los problemas que van surgiendo en el tratamiento de pacientes. En cualquier caso, siempre se han mostrado muy interesados por el proyecto y han formado parte

activa de todos los desarrollos, lo que es fundamental para la consecución de una herramienta útil y eficaz.

El diseño del estudio tendrá carácter multicéntrico y limita las patologías y los posibles efectos que pudieran sesgar el estudio. La hipótesis de la validación clínica es que la terapia mediante el sistema de RHBV proporciona una mejora estadísticamente significativa (α=0,05) respecto a la terapia tradicional. Para detectar esta diferencia con una potencia estadística del 80% (y un nivel de confianza del 95%) se necesita una muestra de 136 sujetos. Considerando una tasa de abandonos aproximada del 10%, se ha estimado una muestra de 150 sujetos, lo cual supone un tamaño muestral destacable frente a otros estudios de similares características [7].

Las escalas que se van a utilizar en el estudio son escalas estandarizadas de uso clínico, a las que se va a añadir un cuestionario de satisfacción para poder tener feedback de las impresiones de los pacientes.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado un sistema de RHBV diseñado específicamente para la rehabilitación de patología escapulohumeral. El sistema ofrece ejercicios propios de la rehabilitación tradicional con un trasfondo lúdico, lo que aumenta el factor motivacional y la implicación de los pacientes en el proceso rehabilitador, y proporciona herramientas objetivas para la valoración de los mismos y para el estudio de su evolución funcional.

El sistema va a ser validado clínicamente en distintos MATEPSS con una muestra de 150 pacientes lo que supone una potencia estadística significativa respecto a otros estudios similares.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la dedicación del equipo de desarrollo de LabHuman, especialmente Silvia Jiménez y María Ángeles Calabuig, y de los pacientes y personal clínico de Unión de Mutuas e Ibermutuamur. Este estudio fue financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (proyecto TEREHA, IDI-20110844), y parcialmente financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia de España, proyecto Game Teen (TIN2010-20187), proyectos Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC), "CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, una iniciativa del ISCIII", el Programa de Excelencia PROMETEO (Generalitat Valenciana. Conselleria de Educación, 2008-157).

Referencias

[1] J.L. Alfonso, B. Sanchís, M.J. Prado. "El estudio económico de la incapacidad laboral transitoria como indicador indirecto de los costes de la morbilidad". Rev San Hig Pub, vol. 64, pp. 773-84, 1990.

[2] M.P. LaPlante. "Prevalence of work disability - United States 1990", JAMA, vol. 270, pp. 757-759, 1993.

[3] Cortes generales. Diario de sesiones del Congreso de los Diputados. Año 2008 IX Legislatura Núm. 129. Sesión núm. 5 del 4 de noviembre de 2008

[4] J. Castejón. "Incapacidad temporal y modelo sanitario". Atención Primaria, vol. 17, pp. 97-98, 1996.

[5] M. García, R. Castañeda. "Enfermedades profesionales declaradas en hombres y mujeres en España en 2004". Rev Esp Salud Pública, vol. 80, pp. 361-375, 2006.

[6] G. Burdea, "Keynote Address: Virtual Rehabilitation: Benefits and Challenges", in Proc. 1st Int. Workshop on Virtual Reality Rehabilitation (Mental Health, Neurological, Physical, Vocational), pp. 1-11, 2002.

[7] B. Peñasco-Martín, A. De los Reyes-Guzmán, A. Gil-Agudo, A. Bernal-Sahún, B. Pérez-Aguilar, A. I. De la Peña-González, "Application of virtual reality in the motor aspects of neurorehabilitation", Rev. Neurol. Spain, vol. 8, pp. 481-488, 2010.

[8] N. Maclean, P. Pound, C. Wolfe, A. Rudd, "The concept of patient motivation: a qualitative analysis of stroke professionals' attitudes", Stroke, vol. 33, pp. 444-448, 2002.

[9] M. K. Holden, "Virtual Environments for Motor Rehabilitation: Review", CyberPsychology and Behavior, vol. 8, pp. 187-211, 2005.

[10] H. Sveistrup, "Motor rehabilitation using virtual reality", Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, vol. 1, pp. 1-10, 2004.

[11] M. K. Holden, T. A. Dyar, and L. Dayan-Cidamoro, "Telerehabilitation using a virtual environment improves upper extremity function in patients with stroke", IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 15, pp. 36-42, 2007.

[12] M.S. Cameirão, S. Bermúdez i Badia, E. Duarte Oller, P.F.M.J. Verschure, "Neurorehabilitation using the virtual reality based rehabilitation gaming system: methodology, design, psychometrics, usability and validation", Journal of neuroengineering and rehabilitation, 48(7), 2010.

[13] G.D. Fulk, "Locomotor training and virtual reality-based balance training for an individual with multiple sclerosis: a case report", J Neurol Phys Ther, 2, pp. 34-42, 2005.

[14] Gil-Gómez JA, Lloréns R, Alcañiz M, Colomer C, "Effectiveness of a Wii balance board-based system (eBaViR) for balance rehabilitation: a pilot randomized clinical trial in patients with acquired brain injury",J Neuroeng Rehabil 2011, 8 (30).

[15] Página web de Polhemus Innovation in Motion™: http://www.polhemus.com

[16] N.A. Bayona, J. Bitensky, K. Salter, R. Teasell, "The role of task-specific training in rehabilitation therapies", Top Stroke Rehabil, 12(3), pp 58-65, 2005.

[17] G. Kwakkel, R. van Peppen, R.C. Wagenaar, S. Wood Dauphinee, C. Richards, A. Ashburn et al. "Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis". Stroke, vol 35(11), pp. 2529-2539, 2004.

[18] B.C. Huijgen, M.M Vollenbroek-Hutten, M. Zampolini, E. Opisso, M. Bernabeu, J. Van Nieuwenhoven et al. "Feasibility of a home-based telerehabilitation system compared to usual care: arm/hand function in patients with stroke, traumatic brain injury and multiple sclerosis". J Telemed Telecare, vol. 14(5), pp. 249-256, 2008.

[19] Página web de Unión de Mutuas, mutua de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales de la Seguridad Social nº267: http://www.uniondemutuas.es/

[20] Página web de Ibermutuamur Corporación Mutua, mutua de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales de la Seguridad Social nº274: http://www.ibermutuamur.es/

Escalada de Conciencia Virtual: Sistema de rehabilitación neuropsicológica para pacientes con Daño Cerebral Adquirido

P. Mesa-Gresa[1], C. Marin[1], R. Lloréns[1], M. Alcañiz[1,2], M.D. Navarro[3], J. Ferri[3]

[1] Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, pmesa@labhuman.i3bh.es

[2] Ciber, Fisiopatología Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Universitat de Jaume I, Castellón, España

[3] Servicio de Neurorrehabilitación de los Hospitales NISA Valencia al Mar y Sevilla Aljarafe, Fundación NISA, Valencia, España

Resumen

El daño cerebral adquirido (DCA) es una patología compleja que implica la pérdida de funciones cerebrales relacionadas con las capacidades motoras, cognitivas y psicológicas, incluyendo alteraciones en la conciencia de enfermedad. Recientemente, diversas investigaciones han evaluado la validez de aplicaciones tecnológicas en el tratamiento de enfermedades neuropsicológicas diversas. El principal objetivo del presente trabajo es presentar "Escalada de Conciencia Virtual" como herramienta tecnológica para la rehabilitación neuropsicológica de pacientes con DCA.

1. Introducción

El concepto de daño cerebral adquirido (DCA) se refiere a toda lesión en el cerebro que se produce después del momento del nacimiento. La etiología de esta lesión puede ser muy diversa, incluyendo traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, tumores cerebrales, anoxia, etc. [1,2]. En los últimos años, se ha producido un incremento en el interés por el estudio, evaluación y tratamiento de esta patología debido a su alta incidencia y prevalencia, así como al elevado coste socio-económico que supone teniendo en cuentas las secuelas producidas tras el daño cerebral. Las consecuencias del DCA pueden ser muy heterogéneas, con una amplia diversidad de déficits y de grados de afectación, de modo que cada paciente puede presentar un cuadro médico complejo y diferente en función de la localización y la severidad de la lesión [3]. Los principales efectos observados tras el DCA incluyen déficits físicos, pérdida de funciones cerebrales relacionadas con el sistema motor y las capacidades cognitivas, así como disrupción en las habilidades de comunicación y en la regulación emocional, psicológica y conductual del paciente [1,3].

La alteración de la autoconciencia o conciencia de enfermedad (también denominada anosognosia) ha demostrado ser un síntoma importante a tener en cuenta en la evolución de los pacientes aquejados de DCA [3-5], habiéndose reportado en un 97% de los casos [4]. La autoconciencia se define en este contexto como la capacidad para reconocer las habilidades propias así como las limitaciones producidas por la enfermedad y el modo en que las consecuencias del DCA pueden influir en el día a día del paciente y por tanto en su rehabilitación [3,4]. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con anosognosia suelen presentar dificultades para entender sus limitaciones funcionales relacionadas con el daño cerebral, lo cual les lleva a marcarse objetivos poco realistas a largo plazo y a no involucrarse adecuadamente en la terapia de rehabilitación [4]. Por el contrario, los pacientes que presentan una buena conciencia de enfermedad son totalmente conscientes de sus limitaciones y por tanto se adaptan bien a la rehabilitación mostrando objetivos realistas y una mejor integración tras la recuperación. Consecuentemente, puede afirmarse que en la rehabilitación de los pacientes con DCA resulta imprescindible trabajar y desarrollar una conciencia de enfermedad adecuada [3-5].

Por lo que respecta a la rehabilitación del DCA, y en concreto a la sintomatología relativa a la conciencia de enfermedad, se suele seguir el llamado "modelo holístico" basado en la intervención a tres niveles: la percepción de los déficits, la conciencia de las consecuencias de esos déficits y la capacidad de adaptación a la nueva situación de un modo realista [5]. Este modelo suele incluirse en la rehabilitación de los pacientes que son tratados de manera simultánea a nivel motor, cognitivo, psicológico y conductual. En las últimas décadas, han emergido nuevos procedimientos terapéuticos basados en las nuevas tecnologías que han demostrado ser válidos en el área de la neuropsicología, tanto en el ámbito de la evaluación [6] como en el tratamiento de numerosas patologías neurológicas [2]. Desde la realización de los primeros estudios sobre la utilidad y eficacia de programas informáticos en la rehabilitación neuropsicológica, diversas aplicaciones tecnológicas se han utilizado para tratar de cubrir la necesidad de universalización y personalización que ciertos programas de rehabilitación cognitiva tradicional no alcanzaban a solucionar [7]. Los sistemas informáticos que permiten el entrenamiento cognitivo, al igual que otros sistemas empleados en la rehabilitación motora, ofrecen la ventaja de que permiten personalizar, repetir y controlar el estímulo o la función a entrenar evitando la sobreestimulación y controlando el

feedback que se ofrece durante la ejecución de la tarea, siendo esta última cuestión muy importante en la rehabilitación de la conciencia de enfermedad [4]. El desarrollo de sistemas de rehabilitación basados en las nuevas tecnologías aportan la posibilidad de realizar aplicaciones multiusuario que permiten el entrenamiento grupal en un entorno lúdico, así como el control por parte del terapeuta de los contenidos y del feedback recibido tras la realización de la tarea, lo cual hace que este tipo de aplicaciones se consideren una opción adecuada en la rehabilitación de pacientes con DCA. Por otra parte, las ventajas de los sistemas tecnológicos basados en interfaces naturales también han sido probadas, especialmente la eficacia de la tecnología multitáctil que permite la interacción y comunicación con un sistema mediante movimientos o toques con los dedos. En base a las características propias de los pacientes con DCA, que pueden presentar problemas motores que dificultan su psicomotricidad fina, la aplicación de nuevas tecnologías en el tratamiento puede implicar la necesidad de utilizar herramientas basadas en tecnología multitáctil sobre superficies robustas según los objetivos perseguidos. Estudios previos han desarrollado este tipo de tecnología, sustituyendo las pantallas por otras superficies como mesas o paredes con las que el usuario puede interactuar con el sistema tocando dicha superficie [8].

Teniendo en cuenta la importancia de incluir técnicas que permitan restablecer una adecuada conciencia de enfermedad en los pacientes con DCA dentro de su proceso de rehabilitación, diversas investigaciones han sido llevadas a cabo. Cabe destacar los estudios realizados por Noé y colaboradores [3,5], en los que se presenta un sistema pionero de rehabilitación de la conciencia de enfermedad basado en una herramienta lúdica que permite llevar a cabo un tratamiento específico de la anosognosia mediante el entrenamiento grupal, que además favorece la motivación e implicación de los pacientes. Se trata de un juego denominada "Escalada de Conciencia" que incluye tareas de conocimiento, razonamiento, *role-playing* y socialización, que favorecen la adquisición de una conciencia de enfermedad positiva, además de la estimulación cognitiva y el entrenamiento de las habilidades sociales de los pacientes. La utilidad terapéutica y la validez de este sistema de rehabilitación han sido demostradas por diversos estudios [3,5]. Tras la validación de esta herramienta terapéutica basada en un tablero de mesa, se planteó la opción de digitalizar dicho juego utilizando tecnología multitáctil proyectada en una superficie robusta, añadiendo y/o modificando algunos de los aspectos contenidos en el juego en base a las opciones que nos ofrece la tecnología. Por tanto, el objetivo del presente trabajo es presentar la nueva aplicación denominada "Escalada de Conciencia Virtual" mediante una descripción detallada del hardware y software del sistema, así como establecer las bases para la validación de la misma a través de futuros estudios.

2. Descripción del sistema de Escalada de Conciencia Virtual

2.1. Descripción del hardware

El sistema *tabletop* multitáctil empleado es un dispositivo basado en un sistema de proyección que permite convertir una superficie en interactiva y un sistema sensor que permite obtener información de profundidad de la escena proyectada. El montaje del sistema establece la colocación del sistema proyector con su eje óptico formando una perpendicular con el plano de la superficie que se pretende convertir en interactiva, mientras que el sistema sensor se coloca cercano al proyector, pero de forma que su eje óptico no llega a formar un ángulo recto con el plano de la superficie interactiva, sino un ángulo agudo (véase Figura 1). Se trata de un sensor de profundidad basado en tecnologías z-cam o TOF (*Time Of Flight*), lo cual permite que el sistema sea independiente de las condiciones lumínicas de la escena.

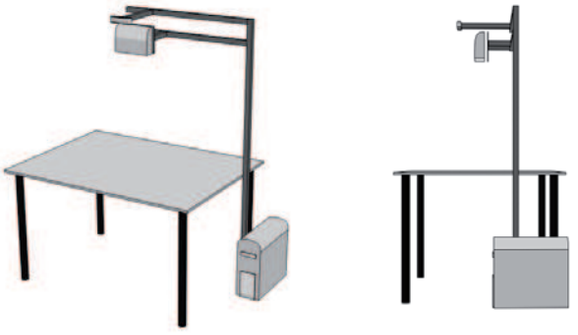


Figura 1. *Diagrama del sistema tabletop multitáctil*

Por tanto, se trata de un sistema interactivo de bajo coste, multiusuario y válido para cualquier superficie, que permite detectar los dedos que están tocando la superficie definida como interactiva y hacer un seguimiento de los arrastres que con éstos se hacen sobre la superficie.

El sensor de profundidad elegido emplea un sistema de proyección de puntos en infrarrojo que, mediante la observación de las desviaciones que se producen en dicho patrón, logra calcular una imagen de profundidad (z-*buffer*) con una resolución de 640x480 píxeles y una profundidad de 2048 niveles. En la imagen de profundidad calculada se observan distintos niveles de gris, que son bajos cuando el objeto al que representan está lejos del sensor y son más altos cuanto más cercanos se encuentre el objeto al sensor. Concretando un poco más, el sensor presenta las siguientes características que han sido tenidas en cuenta para el diseño del sistema desarrollado:

- El sensor de profundidad se compone de un proyector láser de infrarrojos que emite un patrón de puntos con tres tipos de puntos de distinta intensidad y grosor que, mediante un sensor CMOS monocromo en la banda del infrarrojo situado a 5 cm del emisor de infrarrojos, permite llevar a cabo la estimación de la profundidad de los objetos situados delante del sensor, dentro de un rango de distancias, devolviendo un

vídeo de datos en 3D en cualquier condición de luz ambiental gracias a la visión infrarroja. El rango de detección del sensor de profundidad anteriormente comentado es ajustable, y mediante software es capaz de calibrar automáticamente el sensor basándose en el ambiente físico del escenario y el usuario.

- El rango de uso del sensor de profundidad presenta un límite práctico que va de 1.2 hasta 3.5 m, si bien este rango se puede extender, tal y como se ha hecho en ocasiones en la presente aplicación, desde 70 cm (que es el límite que en el caso de este sistema se emplea) hasta los 6 metros, en función del tamaño del objeto del cual se pretende medir su profundidad o posición.

- En cuanto al campo de visión del sensor de profundidad, el sensor presenta un campo de visión angular de 57° en horizontal y 43° en vertical. El campo horizontal del sensor a una distancia mínima de aproximadamente 0.8 m es de unos 87cm, y el campo vertical es de unos 63cm, lo da como resolución poco más de 1.3mm por píxel (que en ocasiones puede resultar limitante para las aplicaciones que se puedan plantear).

El sistema desarrollado, como se ha explicado anteriormente, parte de la imagen de profundidad obtenida por la z-cam para ser capaz de detectar si el usuario está tocando la superficie interactiva o no. Lo primero que es necesario en el sistema es una fase de calibración de la superficie que se pretende convertir en interactiva, en la que se le proporciona al sistema información acerca de lo que es la superficie interactiva y lo que no lo es. En la siguiente fase, que se encuentra en tiempo de ejecución, el sistema compara la imagen que obtuvo en la fase de calibración con la imagen que está obteniendo del *buffer* de profundidad en cada *frame* y obtiene las diferencias entre ambas imágenes. Cuando el sistema está funcionando, se determina, mediante técnicas de sustracción de fondo, para cada píxel de la imagen de profundidad, un rango de profundidades $[d_{min}, d_{max}]$ entre los cuales se considera que hay algo que está tocando la superficie interactiva. Mediante una comparación con la imagen calibrada es posible determinar estos umbrales y obtener una imagen binarizada en la que se aprecian los blobs de los objetos que están tocando la superficie (Figura 2).

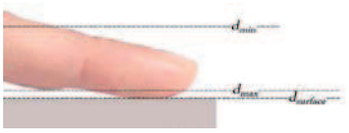


Figura 2. *Diagrama del rango de profundidades a calcular mediante técnicas de sustracción de fondo*

En la siguiente secuencia de imágenes se puede observar (Figura 3), de izquierda a derecha, la imagen de la escena captada por el sistema, la imagen de profundidad devuelta por el sistema en una escala de color que permite ver cómo varía la profundidad, la segmentación de la imagen de los dedos del usuario y, finalmente, los puntos blancos en un lado del rectángulo obtenido, que son los puntos definidos como cursores y como tales son tratados por la aplicación que hace uso del sistema.

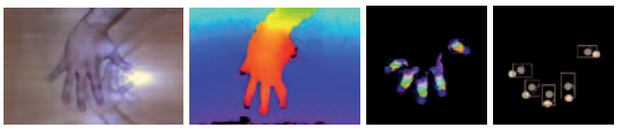


Figura 3. *De izq. a der.: Imagen RGB, imagen de profundidad, imagen de profundidad segmentada, imagen con los cursores identificados y señalados por puntos blancos*

El último paso para poder lanzar cualquier aplicación que haga uso del protocolo TUIO (protocolo estándar de envío de datos de superficies multitáctiles por UDP) [9,10] es convertir los cursores o dedos detectados a dicho protocolo, lo cual se hace mediante un software que se ha desarrollado y que hace compatible el sistema con las aplicaciones que hacen uso de dicho protocolo estandarizado (Figura 4).

Figura 4. *De izq. a der.: Cursores detectados y enviados por TUIO, seguimiento de los cursores que permite que las aplicaciones que hacen uso del sistema interpreten gestos.*

El sistema descrito es un sistema robusto a cambios en las condiciones lumínicas, válido para superficies no rígidas y de cualquier color y compatible con el protocolo TUIO.

2.2. Descripción del software

El software utilizado en el juego de "Escalada de Conciencia Virtual" se basa en los parámetros establecidos por el tablero de juego desarrollado por Noé y colaboradores [3,5] (veáse Figura 5), incluyendo las modificaciones y mejoras que nos ofrece el uso de las nuevas tecnologías.

Figura 5. *Tablero de Escalada de Conciencia Tradicional*

Se trata de un sistema que representa la imagen cenital de una montaña en 2D por la que se va avanzando a través de las distintas casillas hasta llegar a la cima o meta. En los lados del tablero se encuentran los dados y tarjetas virtuales con los que los jugadores podrán ir avanzando y jugando. Este software permite llevar a cabo la sesión de rehabilitación con grupos de varios pacientes que pueden formar de 2 a 4 equipos de juego e incluir de 1 a 5 jugadores en cada uno de los equipos.

La dinámica del juego consiste en avanzar hasta llegar a la meta a través de las casillas de distintos colores asociadas a cuatro áreas de conocimiento diferentes y que favorecen el desarrollo de la conciencia de enfermedad en los pacientes con DCA. Los contenidos específicos incluidos en el juego son: conocimiento de la enfermedad; razonamiento y comprensión de los déficits a través de la aplicación a situaciones de la vida cotidiana; tareas de acción en las que el paciente debe realizar ejercicios de *role-playing* que representen situaciones diarias complejas y en las que se apliquen las estrategias de compensación previamente aprendidas durante la terapia; y por último, tareas que favorecen la unión del grupo y la socialización de los pacientes (Figura 6).

Figura 6. *Proyección de Escalada de Conciencia Virtual*

El juego de "Escalada de Conciencia Virtual" ofrece unos contenidos dinámicos que cambian de manera continua por la aparición del texto de las distintas tarjetas en función de las tiradas del tablero, así como estimulación y feedback constante a los usuarios. Las respuesta correctas implican el avance de una casilla en el tablero, además de la consecución de comodines que les permiten llevar a cabo estrategias de juego que, en última instancia, favorecen la estimulación de funciones cognitivas superiores. La principal ventaja de esta herramienta es que permite personalizar la terapia y adaptar los contenidos por el terapeuta siempre que se considere necesario, además de ofrecer feedback constante a los pacientes y de permitirles la posibilidad de guardar posiciones en el tablero. La aplicación también almacena los resultados obtenidos por los pacientes en las distintas sesiones permitiendo de este modo evaluar la progresión y avances obtenidos en cada uno de los niveles del juego mediante gráficas y datos.

3. Conclusiones y futuros estudios

En este trabajo se ha presentado el diseño y desarrollo de una herramienta tecnológica utilizada actualmente para la rehabilitación y tratamiento neuropsicológico de pacientes con DCA. Este sistema ofrece la posibilidad de tratar a distintos usuarios de manera simultánea en un entorno lúdico que favorece la participación, motivación e implicación de los pacientes en el proceso de rehabilitación.

Actualmente se está llevando a cabo la validación de la "Escalda de Conciencia Virtual" tanto a nivel de satisfacción y usabilidad de los pacientes con la herramienta tecnológica como a nivel de validez clínica a través de distintos grupos de terapia evaluados mediante pruebas neuropsicológicas. Futuros estudios determinarán la aplicación de este tipo de herramientas lúdicas que permiten el trabajo en grupo para la rehabilitación de otras capacidades cognitivas como son la atención, memoria y funciones ejecutivas también afectadas en pacientes con DCA.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al equipo de LabHuman y el Hospital NISA Valencia al Mar por su colaboración en este proyecto. Este estudio fue financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (proyecto TEREHA, IDI-20110844), y parcialmente financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia de España, proyectos Game Teen (TIN2010-20187), Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC), "CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, una iniciativa del ISCIII", y Programa de Excelencia PROMETEO (Generalitat Valenciana. Conselleria de Educación, 2008-157).

Referencias

[1] Ríos-Lago M, Benito-León J, Paul N, Tirapu-Ustárroz J. Neurophychology of Acquired Brain Injury. In: Tirapu-Ustárroz, J., Ríos-Lago, M., Maestú, F. (eds) Neuropsychology handbook. Viguera, 2006 (ISBN: 9788492931040).

[2] Rose FD, Brooks BM, Rizzo AA. Virtual Reality in Brain Damage Rehabilitation: Review. Cyberpsychology and Behavior, vol 8, 2005, pp 241-261.

[3] Noé E, Ferri J, Caballero MC, Villodre R, Sanchez A, Chirivella J. Self-awareness after adquired brain injury. Predictors and rehabilitation. Journal of Neurology, vol 252, 2005, pp 168-175.

[4] Schmidt J, Lannin N, Fleming J, Ownsworth T. Feedback interventions for impaired self-awareness following brain injury: a systematic review. Journal of Rehabilitation Medicine, vol 43, 2011, pp 673-680.

[5] Caballero MC, Ferri-Campos J, García-Blázquez MC, Chirivella-Garrido J, Renau O, Ferri N, Noé-Sebastián E. "Escalada de conciencia": un instrumento para mejorar la conciencia de enfermedad en pacientes con daño cerebral adquirido. Revista de Neurología, vol 44, 2006, pp 1-5.

[6] Mesa-Gresa P, Lozano JA, Lloréns R, Alcañiz M, Navarro MD, Noé E. Clinical validation of a virtual environment test for safe street crossing in the assessment of acquired brain injury patients with and without neglect. In: P. Campos et al. (Eds.): INTERACT 2011, Part II, LNCS 6947, 2011, pp 44-51.

[7] Dirette D. A comparison of attention, processing and strategy use by adults with and without acquired brain injuries. Brain Injury, vol 18, 2004, pp 1219-1227.

[8] Wilson AD. PlayAnywhere: a compact interactive tabletop projection-vision system. Proceedings of the 18th Annual ACM Symposium of User Interface Software and Technology. 2005.

[9] Kaltenbrunner M. ReacTIVision and TUIO: A tangible Tabletop Toolkit. ITS '09. 2009.

[10] Página web del protocolo TUIO. http://tuio.org/

Validación del módulo de rehabilitación del equilibrio mediante alcances de BioTrak en pacientes con daño cerebral adquirido

R. Lloréns[1], P. Mesa Gresa[1], M. Alcañiz[1,2], C. Colomer[3], E. Noé[3]

[1] Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, rllorens@labhuman.i3bh.es

[2] Ciber, Fisiopatología Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Universitat de Jaume I, Castellón, España

[3] Servicio de Neurorrehabilitación de los Hospitales NISA Valencia al Mar y Sevilla Aljarafe, Fundación NISA, Valencia, España

Resumen

Este artículo describe los ejercicios de rehabilitación del equilibrio mediante alcances del sistema BioTrak, un sistema de rehabilitación que utiliza la tecnología de realidad virtual para sumergir a los pacientes en un entorno virtual en el que deben realizar determinados movimientos para conseguir ciertos objetivos. El sistema trata de motivar e implicar a los pacientes con el fin de aumentar su esfuerzo, su adherencia al tratamiento, y, por tanto, mejorar su recuperación. Este manuscrito presenta una visión general del sistema y una validación inicial. Trece pacientes con daño cerebral adquirido han participado en 15 sesiones con el sistema y muestran una mejora significativa en las escalas de Berg y Tinetti y en el control del equilibrio en el plano medio-lateral y antero-posterior, cuantificado con un estudio de posturografía.

1. Introducción

La gestión del equilibrio requiere el procesamiento simultáneo de las aportaciones de múltiples sistemas: perceptivos (visual, vestibular y la propiocepción), cognitivos (principalmente funciones de atención y ejecutivas) y, obviamente, el sistema sensomotor. Este complejo mecanismo hace que la inestabilidad postural sea un síntoma común en enfermedades que afectan no sólo al sistema nervioso central (enfermedades degenerativas y adquiridas del cerebro), sino también a los sentidos que afectan a la percepción y el sistema nervioso periférico (lesión de médula espinal, polineuropatías, miopatías, etc.) Dado que el control del equilibrio es necesario para alcanzar la autonomía en las actividades de la vida diaria (AVD), la movilidad funcional y la prevención de caídas [1], la recuperación del control del tronco en posición sentada y de pie es uno de los primeros objetivos y más importantes en la rehabilitación motora. A modo de ejemplo, varios estudios han demostrado que el control del tronco es un claro factor pronóstico de recuperación funcional de la marcha después de una lesión cerebral [2].

El tratamiento convencional para la recuperación del equilibrio incluye técnicas no específicas de control postural que se centran, bien en el entrenamiento sobre una base fija (transferencias de peso y cargas) o bien mientras se desempeñan movimientos voluntarios (tareas de transferencia y alcances). Nuevos enfoques de la rehabilitación del equilibrio combinan varias teorías del control motor y de los principios del aprendizaje motor [3]. Esta intervención orientada a tareas ha sido rápidamente asimilada por las nuevas tecnologías, especialmente la realidad virtual (RV).

En los últimos años, los beneficios potenciales de la realidad virtual en el proceso de rehabilitación (es decir, la rehabilitación virtual) han sido repetidamente reportadas [4]. La rehabilitación virtual ofrece beneficios tanto a los pacientes (como la inmersión en un ambiente seguro y controlado [5] o el aumento de la motivación y adherencia al tratamiento [6]) como a los terapeutas (como el análisis objetivo de la evolución de los pacientes o la telerrehabilitación [4]).

Hasta la fecha, se han presentado multitud de sistemas de rehabilitación virtual. La mayoría de estos sistemas han sido diseñados específicamente para la rehabilitación de extremidades superiores [7], siendo escasos los sistemas desarrollados para las extremidades inferiores [8]. Sin embargo, se han desarrollado algunos sistemas interesantes para la rehabilitación del equilibrio, como el sistema IREX [9,10]. Otros sistemas, basados en plataformas de presión también se han utilizado para la rehabilitación motora en pacientes con daño cerebral, incluyendo el entrenamiento del equilibrio [11,12].

Aún con todo, todavía existe una gran necesidad de sistemas de rehabilitación del equilibrio que puedan instalarse fácilmente en el entorno clínico y que ayuden a conseguir una rápida recuperación y mejora del control postural en posición de sedestación y bipedestación tanto para las fases agudas de determinadas patologías, como para los estadios clínicos más avanzados. Este documento describe los ejercicios de rehabilitación del equilibrio mediante alcances del sistema BioTrak, y presenta un estudio piloto para evaluar su eficacia clínica en pacientes con daño cerebral adquirido (DCA).

2. Materiales y métodos

2.1. Descripción del sistema

El esquema de funcionamiento de BioTrak se puede dividir en diferentes módulos (Figura 1). El módulo de gestión permite a los terapeutas gestionar al personal clínico y a los pacientes, configurar las sesiones, comprobar su evolución, etc. Este módulo recupera y

actualiza la información del sistema y lanza la sesión de entrenamiento (Figura 2). La base de datos almacena los registros de los usuarios, la configuración de sus sesiones, sus resultados, etc. El sistema incluye distintos ejercicios orientados a la rehabilitación de distintos déficits, tanto motores como cognitivos. Concretamente, en el siguiente punto se define el módulo de rehabilitación del equilibrio de BioTrak.

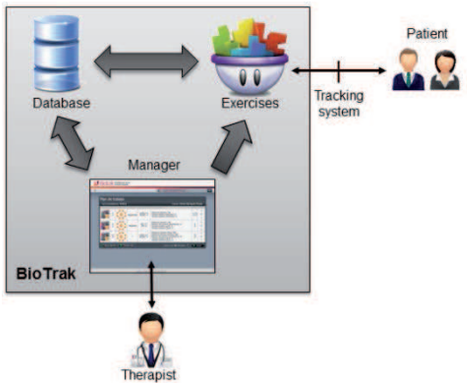


Figura 1 *Estructura de BioTrak*

a) b)

Figura 2 *Capturas de módulo de gestión. a) Registro de pacientes. b) Gráfica de los resultados de un paciente.*

Cada módulo ha sido programado en un lenguaje de programación diferente. El módulo de gestión ha sido desarrollado en Visual C++. La base de datos ha sido programada en Visual Basic .NET y SQL Server. Los ejercicios han sido desarrollados en Lite-C. Como resultado, una estrategia específica ha sido diseñada para intercomunicar todos los módulos. Todo este protocolo es transparente al terapeuta.

Respecto al apartado hardware, BioTrak utiliza un PC, un sistema audiovisual que el mundo virtual y un sistema de tracking. En el PC como mínimo deben estar instalados los ejercicios, pues el módulo de gestión y la base de datos pueden ejecutarse vía web, permitiendo el enfoque de telerrehabilitación. Los movimientos de los pacientes son trasladados al mundo virtual a través de un sistema de tracking. BioTrak permite utilizar diferentes sistemas de tracking (óptico, electromagnético, cinético mediante tecnología time-of-flight). Los sistemas de tracking proporcionan la posición 3D de determinados puntos anatómicos de los pacientes. El sistema procesa estos datos y actualiza su estado, mostrándolo al usuario. De esta manera se crea un continuo similar al mundo real y que responde como el mismo. Los distintos sistemas de tracking tienen sus propias ventajas e inconvenientes en función del principio físico en el que se basan [13], pero no es el objetivo de este trabajo discutir este tema. La orientación multi-tracking de BioTrak hace posible la adaptación del sistema a diferentes ambientes (Figura 3).

a) b)

Figura 3 *Funcionamiento de BioTrak con sistemas de tracking. a) electromagnético. b) óptico.*

2.2. Módulo de rehabilitación del equilibrio mediante alcances

Los ejercicios sumergen al paciente en un escenario virtual donde debe realizar determinados movimientos para completar distintas tareas. Los objetivos a alcanzar son simples y fáciles de seguir incluso por pacientes que puedan presentar problemas cognitivos subyacentes. Los objetivos de los ejercicios se cumplen mediante la realización de movimientos de alcance con distintas extremidades corporales. Dichos movimientos han sido clínicamente diseñados para fortalecer el control postural y, por tanto, la rehabilitación de equilibrio.

Existe evidencia científica de que los ejercicios basados en los principios del aprendizaje motor contribuyen a mejorar los logros de la rehabilitación [14]. En consecuencia, los ejercicios de BioTrak son repetitivos, intensivos, graduables en dificultad, orientados a tareas y proporcionan un feedback adecuado.

A fin de lograr tener una visión general del entorno los ejercicios utilizan una perspectiva en tercera persona. Para lograr una correspondencia lo más rápida posible del mundo real con el entorno virtual, los pacientes están representados por un avatar simplificado. En los ejercicios en sedestación (Figura 4.a-d), los pacientes están representados por la cabeza y las extremidades. En los ejercicios en bipedestación (Figura 4.e y f), los pacientes están representados por dos pies y un bastón cuando sea necesario. La curva de aprendizaje ha demostrado ser muy elevada y los pacientes reportan tener control sobre el juego desde el principio. El sistema proporciona una experiencia inmersiva que evade a los pacientes de la terapia, les ofrece una sesión agradable y les motiva a seguir en el proceso de rehabilitación.

Ejercicios en sedestación

El paciente se encuentra rodeado de determinados objetos. El objetivo es apagar aquél objeto que se encuentra iluminado tocándolo antes de que se apague. Tras cada alcance se debe regresar a la posición de reposo, lo que es indicado mediante unas flechas. De lo contrario el sistema no permite tocar más objetos. Además, se exige que el paciente mantenga un buen control postural. Si se inclina demasiado, se imposibilita el alcance, lo que se indica cuando el avatar se vuelve rojo. Según el ejercicio, el

alcance se puede realizar con las diferentes partes del cuerpo: manos, hombros, cabeza o una combinación de los anteriores.

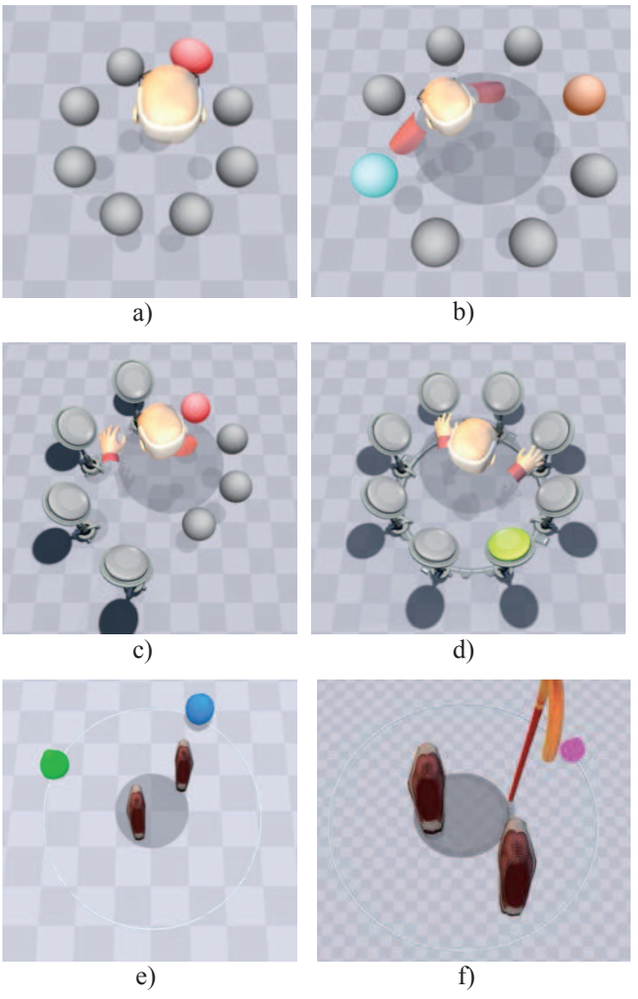


Figura 4 *Capturas de los ejercicios de sedestación:a) cabeza; b) hombros; c) mano + hombro; d) manos; e) pies; f) pies + bastón.*

Ejercicios en bipedestación

El objetivo es pisar las plastilinas que aparecen en torno a al paciente antes de que desaparezcan. En este caso, el alcance se debe realizar usando los pies. Nuevamente, también se debe volver al centro tras cada alcance.

2.3. Participantes

Trece pacientes (11 varones y 2 mujeres) que presentaron trastornos del equilibrio debido a una lesión traumática del cerebro (4 pacientes) o un accidente cerebrovascular isquémico (8 pacientes) o hemorrágico (1 paciente) participaron en el estudio. Los participantes presentaron una cronicidad variable (200,38 ± 95 días).

Todos los pacientes fueron tratados en el servicio de neurorrehabilitación del Hospital NISA Valencia al Mar [15] en Valencia, España.

Los criterios de inclusion fueron: 1) Edad ≥16 y <80 años; 2) Capacidad de mantener equilibrio en bipedestación: Berg Balance Scale ≥ 33; 3) Buena movilidad global: Clinical Outcome Variable Scale ≥ 65.

Los criterios de exclusión fueron: 1) Demencia o afasia; 2) Déficits visuales o auditivos severos; 3) Negligencia unilateral espacial; 4) Ataxia u otro síntoma cerebeloso; 5) Presencia de alteraciones psiquiátricas o de comportamiento que pudieran interferir en el tratamiento; 6) Incapacidad de someterse a sesiones de fisioterapia debido al reducido estado de salud general.

2.4. Intervención

Cada paciente se sometió a 15 s esiones de 30 minutos distribuidas en 3 sesiones por semana. Además de las sesiones efectivas, todos los sujetos participaron en una sesión de aprendizaje previa con el fin de que se familiarizasen con el sistema.

El estado de los pacientes se evaluó antes (semana 0) y después del tratamiento (semana 5) para evaluar la mejora con la terapia virtual, y 5 semanas después (semana 10) para comprobar si los resultados perduraban.

La condición de equilibrio se evaluó mediante las escalas de Berg (BBS), Tinetti equilibrio (TBA) y Tinetti marcha (TGA). Además, se llevó a cabo una posturografía dinámica computarizada (CDP) para medir los límites de estabilidad (PSL), el control del balance medio-lateral (PML) y el control del equilibrio antero-posterior (PAP) de los participantes. Con este objetivo, se utilizó la plataforma dinamométrica NED/Sve IBV [16]. Este sistema compara los límites de estabilidad en el plano de suelo, medio-lateral y el antero-posterior con un patrón de normalidad y da el resultado como un po rcentaje del mismo.

3. Resultados

Todos los participantes terminaron las 15 sesiones (Tabla 1). Ninguno de los participantes sufrió efectos secundarios como cibermareo o desorientación.

Escalas clínicas	Valores		
	Inicio	Final	Seguimiento
Berg Balance Scale	46.77±5.25	51.23±3.79	52.38±3.80
Tinetti Balance	14.38±2.22	15.69±0.63	15.69±0.63
Tinetti Gait	9.00±2.12	10.69±1.38	11.38±0.87

Posturo-grafía	Valores		
	Inicio	Final	Seguimiento
Límites de estabilidad	80.15±8.90	82.69±8.64	82.54±9.11
Plano Medio-lateral	83.85±14.61	89.92±11.27	90.85±9.72
Plano Antero-posterior	80.46±9.84	86.15±9.19	87.15±8.97

Tabla 1. *Evaluaciones de la condición de los pacientes*

4. Discusión

A pesar de la mejoría mostrada en la evaluación final para ambas escalas, y la posturografía, un análisis post-hoc de los resultados del paciente reveló los efectos del tiempo

sólo es significativo en BBS (p = 0,001), TGA (p = 0,000), CDP-ML (p = 0,012) y CDP-AP (p = 0,008).

Además, el análisis estadístico de la evaluación de seguimiento, mostró una mejoría significativa en la TGA (p = 0,022), es decir, en ausencia de la terapia virtual.

La mejora significativa en las escalas de equilibrio y en la posturografía evidencia que la terapia virtual puede proporcionar beneficios en la recuperación del equilibrio de los pacientes con DCA. Además, dichos beneficios se mantienen cinco semanas más tarde, hecho que puede evidenciar tener un impacto positivo en la marcha del paciente, que se representa en la mejora significativa en la TGA en la evaluación de seguimiento.

En cuanto a las impresiones de los pacientes, todos los participantes reportaron pasar un buen rato durante el tratamiento e interesarse por la próxima sesión. El personal clínico también declaró haber controlado el sistema, por lo que lo han integrado en su rutina diaria.

5. Conclusiones

Los análisis estadísticos muestran que los ejercicios evaluados del sistema BioTrak pueden proporcionar beneficios en la recuperación del equilibrio de los pacientes con DCA.

Sin embargo, dado que los participantes se sometieron a la terapia tradicional y virtual durante el estudio y dado que la cronicidad no estaba limitada en los criterios de inclusión (y por lo tanto parte de la recuperación funcional puede deberse a los procesos endógenos de recuperación), se necesitan nuevos estudios para profundizar en los beneficios del sistema frente a la terapia tradicional.

El trabajo futuro se centrará también en la validación de otros ejercicios del sistema y la evaluación de los ejercicios en otras patologías que inducen a trastornos del equilibrio.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la dedicación del equipo de desarrollo de BioTrak en LabHuman y de los pacientes y personal clínico en el Hospital Valencia al Mar, especialmente L. Navarro y J. Ferri por su participación y sugerencias. Este estudio fue financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (proyecto TEREHA, IDI-20110844), y parcialmente financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia de España, proyecto Game Teen (TIN2010-20187), proyectos Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC), "CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, una iniciativa del ISCIII", el Programa de Excelencia PROMETEO (Generalitat Valenciana. Conselleria de Educación, 2008-157).

Referencias

[1] S.F.Tyson, M. Hanley, J. Chillala, A.B. Selley, R.C. Tallis, "The relationship between balance, disability, and recovery after stroke: predictive validity of the Brunel balance assessment", Neurorehabil Neural Repair, 21(4), pp. 341-346, 2007.

[2] A. Lubetzky-Vilnai, D. Kartin, "The effect of balance training on balance performance in individuals poststroke: a systematic review", J Neurol Phys Ther, 34, pp. 127-137, 2010.

[3] O. Hikosaka, K. Nakamura, K. Sakai, H. Nakahara, "Central mechanisms of motor skill learning", Curr Opin Neurobiol, 12(2), pp. 217-222, 2002.

[4] G. Burdea, "Keynote Address: Virtual Rehabilitation: Benefits and Challenges", in Proc. 1st Int. Workshop on Virtual Reality Rehabilitation (Mental Health, Neurological, Physical, Vocational), pp. 1-11, 2002.

[5] B. Peñasco-Martín, A. De los Reyes-Guzmán, A. Gil-Agudo, A. Bernal-Sahún, B. Pérez-Aguilar, A. I. De la Peña-González, "Application of virtual reality in the motor aspects of neurorehabilitation", Rev. Neurol. Spain, vol. 8, pp. 481-488, 2010.

[6] N. Maclean, P. Pound, C. Wolfe, A. Rudd, "The concept of patient motivation: a qualitative analysis of stroke professionals' attitudes", Stroke, vol. 33, pp. 444-448, 2002.

[7] A.S Merians, E. Tunik, G.G. Fluet, Q. Qiu, S.V. Adamovich, "Innovative approaches to the rehabilitation of upper extremity hemiparesis using virtual environments", Eur J Phys Rehabil Med, 45(1):123-33, 2009.

[8] J.E. Deutsch, J. Latonio, G.C. Burdea, R. Boian, Post-Stroke "Rehabilitation with the Rutgers Ankle System: A Case Study", Presence: Teleoperators and Virtual Environments archive, 10(4), 2001.

[9] R. Kizony, L. Raz, N. Katz, H. Weingarden, P.L. Weiss, "Videocapture virtual reality system for patients with paraplegic spinal cord injury", J Rehabil Res Dev, 42, pp. 595-608, 2005.

[10] G.D. Fulk, "Locomotor training and virtual reality-based balance training for an individual with multiple sclerosis: a case report", J Neurol Phys Ther, 2, pp. 34-42, 2005.

[11] A. Srivastavaa, A.B. Talyb, A. Guptac, S. Kumarc, T. Murali, "Post-stroke balance training: Role of force platform with visual feedback technique", J Neurol Sci, 287, pp. 89-93, 2009.

[12] Gil-Gómez JA, Lloréns R, Alcañiz M, Colomer C, "Effectiveness of a Wii balance board-based system (eBaViR) for balance rehabilitation: a pilot randomized clinical trial in patients with acquired brain injury",.J Neuroeng Rehabil 2011, 8 (30).

[13] G.C. Burdea, P. Coiffet, "Virtual technology", 2nd edition, Wiley, 2003.

[14] N.A. Bayona, J. Bitensky, K. Salter, R. Teasell, "The role of task-specific training in rehabilitation therapies", Top Stroke Rehabil, 12(3), pp 58-65, 2005.

[15] Página web del Servicio de Neurorrehabilitación de Hospitales NISA Valencia al Mar y Sevilla Aljarafe: http://www.neurorhb.com/

[16] J.M. Baydal-Bertomeu, E. Viosca-Herrero, M.A. Ortuño-Cortés, V. Quinza-Valero, D. Garrido-Jaena, M.J. Vivas, "Study of the efficacy and reliability of a posturography system compared with the scale of Berg", Rehabilitación, 44(4), pp 304-310, 2010.

Análisis comparativo de algoritmos de aprendizaje para predecir la evolución de pacientes con Daño Cerebral Adquirido

A. Marcano-Cedeño[1,2], P. Chausa[1,2], C. Cáceres[1,2], A. García[3], R. López[3], J.M. Tormos[3], E.J. Goméz[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina,ETSIT- Universidad Politécnica de Madrid, España
{amarcano,pchausa,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España

[3] Servicio de Investigación, InstitutGuttmann, Badalona, España. {agaciar,rlopez,jmtormos}@guttmann.com

Resumen

Este trabajo presenta un análisis comparativo entre tres algoritmos de aprendizaje diferentes basados en Árboles de Decisión (C4.5) y Redes Neuronales Artificiales (Perceptrón Multicapa MLP y Red Neuronal de Regresión General GRNN) que han sido implementados con el objetivo de predecir los resultados de la rehabilitación cognitiva de personas con daño cerebral adquirido. En el análisis se han incluido datos demográficos del paciente, el perfil de afectación y los resultados provenientes de las tareas de rehabilitación ejecutadas por los pacientes. Los modelos han sido evaluados utilizando la base de datos del InstitutGuttmann. El rendimiento de los algoritmos se midió a través del análisis de la especificidad, sensibilidad y exactitud en la precisión y el análisis de la matriz de confusión. Los resultados muestran que la implementación del C4.5 alcanzó una especificidad, sensibilidad y exactitud en la precisión del 98.43%, 83.77% y 89.42% respectivamente. El rendimiento del C4.5 fue significativamente superior alobtenido por el Perceptrón Multicapa y la Red de Regresión General.

1. Introducción

El Daño Cerebral Adquirido (DCA) altera la vida diaria del paciente y de las personas de su alrededor a consecuencia de las alteraciones físicas, sensoriales, emocionales y cognitivas que produce. Estas últimas generan una mayor dependencia, ya que dificultan la actividad, interacción y participación en el entorno familiar, laboral o social. La etiología puede ser traumática (Traumatismo Cranoencefálico, TCE) o no traumática (Accidente Cerebrovascular, ACV). En España, cada año, se producen 2700 TCEs (entre graves y moderados) que desembocarán en situaciones de discapacidad cognitiva, tributarios de recibir tratamiento rehabilitador. A esto hay que sumar los casos de Ictus, que afectan a un número todavía mayor de personas.

La rehabilitación neuropsicológica es una disciplina relativamente joven y su cuerpo de conocimiento es fundamentalmente empírico e implícito. El número de estudios en los últimos años ha aumentado de manera exponencial, pero los resultados son poco concluyentes y las revisiones realizadas no permiten establecer una práctica de la rehabilitación basada en la evidencia. La rehabilitación cognitiva es un proceso costoso y los recursos que se pueden dedicar son limitados. Esto hace necesario valorar fielmente su eficacia para optimizar los procedimientos. Es necesario poder determinar qué, porqué, a quién y cómo debe utilizarse.

Diferentes metodologías estadísticas y técnicas de minería de datos se han aplicado para predecir la eficacia del proceso de rehabilitaciónde los pacientes con DCA. En este trabajo se analizan tres algoritmos de aprendizaje: un Árbol de Decisión, un Perceptrón Multicapa y una Red Neuronal de Regresión General. Cada algoritmo ha generado un modelo de predicción de la evolución de las funciones cognitivas de personas con DCA después de haber superado un proceso de rehabilitación específico.

2. Modelos de predicción en DCA

El desarrollo de un modelo para estudiar la correlación entre los factores de predicción y determinar la evolución de un paciente con DCA ha sido objeto de diversos estudios y publicaciones. Los autores utilizan diferentes técnicas estadísticas y de minería de datos tratando de encontrar aquella que más se adapta a sus necesidades y proporciona mejores resultados. Podemos encontrar estudios generales que analizanmodelos basados en árboles de decisión (C4.5 y CART), metaclasificadores (AdaBoost), SVM (Support Vector Machine) y redes neuronales artificiales [1]. Algunos incorporan además el análisis de modelos de regresión múltiple [2], regresión logísitica [3], redes bayesianas y análisis discriminante [4] e incluso la predicción proporcionada por neurocirujanos especialistas [5]. De los resultados obtenidos se destaca la buena predicción obtenida por los modelos de árboles de decisión y regresión logística [4]. En el trabajo realizado por Peter et al. [3], el sistema de árboles de decisión confirmó algunos de los resultados obtenidos con regresión logística y puso de manifiesto la existencia de otras variables significativas. Además, los autores destacan la capacidad de interpretación de los resultados obtenidos por los árboles de decisión frente a los métodos de regresión. Soon-Yeon Ji et al. van más allá en su análisis y proponen un sistema de ayuda a la decisión basado en C4.5 y CART capaz de predecir la supervivencia del paciente y la necesidad de un proceso de rehabilitación. En otros casos fue el modelo de red neuronal el que mejoró el comportamientode los métodos de regresión y la predicción de los especialistas, en

términos de precisión, sensibilidad y discriminación [5], o mostró un valor de predicción similar al modelo de regresión múltiple siendo ambos superiores al CART [2].

Además del uso y la comparación de diferentes técnicas y algoritmos, cada investigación basa su análisis en una combinación diferente de atributos característicos de los pacientes. En [6], los autores se plantean como objetivo identificar cuáles son las variables más significativas a la hora de predecir la evolución de un paciente con TCE. Para ello utilizan árboles de decisión con particionado recursivo. Analizan un gran número de variables: la puntuación FIM (Medida de Independencia Funcional), las puntuaciones de la escala DRS (Disability Rating Scale), la escala SRS (Supervision Rating Scale) y la escala GOS, una medida de la actividad productiva, datos del examen físico del paciente, duración de la amnesia post-traumática, duración del coma, resultados del TAC, sexo, edad y años de educación. Una vez realizado el estudio se comprobó que la duración de la amnesia post-traumática es el mejor predictor seguido de los datos provenientes del examen físico del paciente.Con objetivo y metodología similares, Rovlias y Kotsou utilizan un modelo CART para predecir la evolución de un paciente con TCE severo y aislado a los 6 meses [7]. En este caso los autores pretenden realizar un sistema de predicción simple que utilice variables que se puedan adquirir rápida y fácilmente en la rutina práctica diaria. Analizaron datos de 345 pacientes y examinaron un total de 16 indicadores. Como resultado, el estudio extrajo que la puntuación de la escala GOS era la variable más significativa. Otras variables que destacaron por su capacidad predictiva fueron la edad, reacción de la pupila, resultados del TAC, hiperglucemia y leucocitosis.

En este trabajo presentamos un estudio comparativo entre métodos que han demostrado proporcionar buenos resultados de predicción: modelos basados en redes neuronales (MLP y GRNN) y árboles de decisión (C4.5). El análisis se ha centrado en la evolución de la función cognitiva memoria en pacientes con DCA. Por ello, como variables de entrada se han seleccionado ítems específicos de la batería neuropsicológica utilizada para valorar a los pacientes además de algunos datos demográficos de los pacientes (edad y nivel de estudios). Un elemento diferenciador de este trabajo es la inclusión como variable de entrada de los resultados obtenidos por los pacientes al ejecutar las tareas de rehabilitación en una plataformadetelerrehabilitación cognitiva.

3. Materiales y Métodos

3.1. Descripción de los datos

El InstitutGuttmann(IG) es un centro de referencia especializado en la rehabilitación integral (tanto psicológica como social) y el tratamiento médico/quirúrgico de las personas afectadas por una lesión medular, un DCA o cualquier otra discapacidad física grave de origen neurológico. Una de las áreas de experiencia delIG es la rehabilitación cognitiva de pacientes con DCA. Al ingresar en el centro los pacientes realizan una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar sus funciones cognitivas (atención, memoria y función ejecutiva). La batería utilizada por el IG consta de 27 tests que cubren los principales dominios cognitivos. Tras esta evaluación, los pacientes realizan un tratamiento de rehabilitación cognitiva por medio de la plataformade Telerrehabilitación Cognitiva PREVIRNEC. El tratamiento tiene una duración promedio de 3 a 5 meses, adecuado al nivel de afectación y evolución de cada paciente. Una vez finalizado el programa de rehabilitación, los pacientes son valorados nuevamente con la misma batería.La diferencia entre las valoraciones pre-tratamiento y post-tratamiento nos indican la evolución del paciente en las distintas funciones cognitivas.

En este estudio se ha utilizado una muestra de 250 pacientes del InstitutGuttamnn (185 hombres y 65 mujeres) afectados por DCA que se sometieron al tratamiento de rehabilitación con la plataforma PREVIRNEC.La edad media de los pacientes es de 36,56 ±6,5 años, con un rango de edad de 18 a 56 años. El análisis se ha centrado en el estudio de la evolución de los pacientes en la función cognitiva memoria. Para ello se han seleccionado los 6 tests de la batería de exploración relacionados con dicha función y su puntuación se ha normalizado en el rango 0-4 según el grado de afectación: normal, leve, moderado, grave o m uy grave. De entre todas las tareas de rehabilitación disponibles en la plataforma PREVIRNEC, se hanincluido en el estudio los resultados de ejecución de la tarea “Memory”.

La base de datos utilizada consta de 1186 registros (número de ejecuciones de la tarea “Memory”) de los cuales 719 (60.62%) corresponden a ejecuciones de pacientes que mejoraron y 467(39.38%) a pacientes que no mejoraron. Paraevaluar comparativamenteel desempeñode los diferentes métodospresentados en este estudio, todos fueron entrenados conlos mismos conjuntos de datos deentrenamiento(60% del total, de los cuales 431 pertenecen a la clase mejora y 280 a la de no mejora) y prueba (40% del total, con 288 muestras de la clase mejora y 187 de no mejora). Cada registro consta de 9 atributos y una etiqueta de clase (ver Tabla 1).

Descripción	Rango de valores
Edad	[17-30 años, 31-56, >56]
Nivel estudios	[Primarios, Secundarios, Universitarios]
MDIGITS	[0, 1, 2, 3, 4]
MLLETRES	[0, 1, 2, 3, 4]
SPAN	[0, 1, 2, 3, 4]
RAVL075	[0, 1, 2, 3, 4]
RAVL015	[0, 1, 2, 3, 4]
RAVL015TR	[0, 1, 2, 3, 4]
Resultado	[0-100]
Evolución	[MEJORA, NO MEJORA]

Tabla 1*Descripción de los registros analizados*

MDIGITS, MLLETRES ySPANsontres de los testsde la batería de exploración neuropsicológicaWAIS-III que se

usa para medir la inteligencia en adultos y adolescentes. RAVL075, RAVL015 y R AVL015TR pertenecen a la batería RAVLT que evalúa el aprendizaje verbal y la memoria.

3.2. Diseño del modelo predictivo

En este estudio se han incluido tres algoritmos de clasificación, C4.5, MLP y GRNN, que han sido implementados con la plataforma de software libreWeka. Para evaluar el rendimiento de los clasificadores se ha utilizado un procedimiento de validación cruzada (10-fold crossvalidation). Los datos fueron divididos en 10 grupos de forma que, en cada iteración, nueve de ellos fueron utilizados para entrenar el modelo y el conjunto restante para probarlo. Los resultados de los 10 experimentos de cada modelo se sumaron para estimar la exactitud en la clasificación de los algoritmos.

Árboles de decisión (DT)

Los árboles de decisiónson modelos de clasificación y predicción ampliamente utilizados en minería de datos.Esta técnica separa recursivamente observaciones en ramas para construir un árbol con el propósito de mejorar la exactitud en la predicción. Para realizar la separación de las muestras se utilizan diferentes algoritmos matemáticos como el índice de Gini(utilizado enCART) o un método basado en el aumento de la entropía de la información (utilizado enID3, C4.5, C5)[8].En este estudio se ha utilizado el algoritmo J48, una implementación del algoritmo C4.5 de Weka.

Redes Neuronales Artificiales

El MLP es una de las configuraciones de red más populares y ha sido utilizado con éxito en problemas de medicina, de reconocimiento de patrones, predicción, modelado de procesos, etc. El algoritmo de retropropagación (BP) es el algoritmo de aprendizaje comúnmente usado para entrenar a un MLP. Durante la fase de entrenamiento el BP cambia iterativamente los pesos de las neuronas con la finalidad de minimizar el error. El error entre las salidas reales de la red y la deseada se calcula y se utiliza para ajustar los pesos de conexión. El procedimiento de ajuste es derivado de un método de descenso de gradiente y se utiliza para reducir la magnitud del error[9].

La GRNNes un tipo deRed de Función de Base Radial normalizada,donde existe una celda de la capa escondidacorrespondiente a cada patrón de entrenamiento.Este tipo de redes está basado en la Teoría de RegresiónNo lineal. Realiza una buena aproximación o mapeo defunciones entrada–salida a partir de los datos deentrenamiento. A m edida que el conjunto de entrenamientocrece, el error se aproxima a cer o[9].Es posible considerar a las GRNN como un aproximadoruniversal para funciones suaves. Así, debería ser factibleresolver cualquier problema de aproximación de funcionesdisponiendo de datos suficientes. El inconvenienteprincipal de estas redes, como el de los métodos de kernelsen general, es que sufre de "dimensionalidad"; porlo tanto la cantidad de patrones de entrenamiento es unavariable limitante para la aplicación de este tipo depredictores[10].

4. Resultados

4.1. Medidas de rendimiento

Los promedios de la exactitud de la clasificación de los tres modelos fueron analizados y comparados con el objetivo de analizar cuál de ellos ofrece una predicción más exacta de la mejora de los pacientes. En general, las medidas de calidad de la clasificación se construyen a partir de una **matriz de confusión** que registra:

- Verdaderos positivos (VP): número de pacientes que mejoraron y fueron clasificados como que mejoraron.
- Falsos positivos (FP): número de pacientes que no mejoraron y fueron clasificados como que mejoraron.
- Falsos negativos (FN): número de pacientes que mejoraron y fueron clasificados como que no mejoraron.
- Verdaderos negativos (VN): número de pacientes que no mejoraron y fueron clasificadoscomoque no mejoraron.

En este trabajo de investigación utilizamos las siguientes medidas de evaluación, definidas a partir de la matriz de confusión:

- Especificidad = VN / FP + VN
- Sensibilidad = VP / VP + FN
- Exactitud = VP + VN / VP + FN + FP + VN

4.2. Selección de la estructura de red

Para seleccionar la mejor configuración de cada clasificador, se probaronvarias estructuras de red y diferentes parámetros.La Tabla 2 muestra las tres configuraciones que dieron mejor resultado para el caso del árbol de decisión destacándose la que fue seleccionada para el análisis. En las Tablas 3 y 4 se presenta el mismo resultado para el MLP y GRNN.

Algoritmo	Factor de confianza	Nº mínimo de objetos	Exactitud predicción
DT1	**0.25**	**2**	**90.95 %**
DT 2	0.5	2	86.63 %
DT3	0.6	2	80.37 %

Tabla 2. *Diferentes parámetros para DT*

Algoritmo	HL	LR	Momentun	Épocas	Exactitud predicción
MLP 1	**5**	**0.1**	**0.1**	**1000**	**78.73 %**
MLP 2	10	0.9	0.2	2000	76.42 %
MLP 3	15	0.5	0.2	3000	78.73 %

Tabla 3. *Estructuras de la redy los parámetros paraMLP*

La configuración seleccionada para el caso del Perceptrón Multicapa fue la MLP1 debido a su menor coste computacional.

Algoritmo	Propagación	Exactitud predicción
GRNN 1	**1**	**90.95 %**

GRNN 2	1.25	86.63 %
GRNN 3	1.3	80.37 %

Tabla 4 *Parámetros para las GRNN*

4.3. Evaluación del rendimiento

La exactitud en la predicción evalúa la eficacia general del algoritmomientras que la especificidad y la sensibilidad estiman el rendimiento de las diferentes clases siendo dos indicadores muy utilizados en el dominio clínico [11]. La Tabla 5 muestra los resultados de la clasificación obtenidaen la mejor simulación de cada clasificador utilizado en este estudio.

Algoritmo		Predicción	
		Mejora	*No Mejora*
DT	*Mejora*	185	2
	No Mejora	43	245
MLP	*Mejora*	176	11
	No Mejora	90	198
GRNN	*Mejora*	110	77
	No Mejora	82	206

Tabla 5.*Matriz de confusión de la mejor clasificación alcanzada por cada algoritmo*

La Tabla 6 muestra el valor de la media y desviación estándar de las medidas de rendimiento para los tres algoritmos analizados obtenidos a partir del proceso de validación cruzada (10-fold crossvalidation).

	Predicción		
	Especificidad	Sensibilidad	Exactitud
DT	98.43% ± 0.8	83.77% ± 0.9	89.42% ± 0.9
MLP	92.81% ± 1.3	67.25% ± 1.5	77.53% ± 1.2
GRNN	53.32% ± 0.5	75.13% ± 0.4	66.02% ± 0.5

Tabla 6.*Matriz de confusión de la mejor clasificación alcanzada por cada algoritmo*

5. Discusión y Conclusiones

Los modelos construidos permiten predecir el resultado de la función cognitiva memoria a partir del perfil de afectación inicial del paciente, su edad y nivel de estudios y los resultados provenientes del proceso de rehabilitación. De la comparación realizada entre los tres algoritmos empleados vemos cómo los resultados del árbol de decisión son mejores a los obtenidos por el MLP y el GRNN en términos de especificidad, sensibilidad y exactitud en la predicción (ver Tablas 5 y 6). De igual manera, si comparamos la desviación estándar con la eficiencia de clasificación más estable, el árbol de decisión es de nuevo superior al resto de algoritmos de clasificación.

Esta misma investigación podría extenderse al resto de funciones cognitivas definidas por el InstitutGuttmann (atención y función ejecutiva) dando lugar a un modelo de predicción completo para pacientes tratados mediante la plataforma PREVIRNEC.

Complementariamente, sería interesante analizar los datos de entrada para realizar una asociación entre el perfil de los pacientes y la evolución de los mismos. Esto nos permitiría, además de predecir el resultado de la rehabilitación, conocer las características de los pacientes que mejoran y los programas de rehabilitación que han seguido. Esto generaría un aumento de conocimiento sobre el proceso de rehabilitación y facilitaría la elaboración de hipótesis de los terapeutas sobre el tipo de programa que está relacionado con la mejora de un cierto tipo de pacientes.También sería interesante analizar cada elemento de la batería de exploración neuropsicológicade forma individual con el fin de determinar la capacidad predictiva de cada uno de estos test y la posible relación entre ellos.

Referencias

[1] Ji, S., Smith, R., Huynh, T. et al.: A Comparative Analysis of Multi-Level Computer-Assisted Decision Making Systems for Traumatic Injuries. BMC Medical Informatics and Decision Making, 9 (2009) 2

[2] Segal, M. E., Goodman, P. H., Goldstein, R. et al.: The Accuracy of A rtificial Neural Networks in Predicting Long-Term Outcome After Traumatic Brain Injury. J. Head Trauma Rehabil., 21 (2006)

[3] Andrews, P. J. D., Sleeman, D. H., Statham, P. F. X. et al.: Predicting Recovery in Patients Suffering from Traumatic Brain Injury by using Admission Variables and Physiological Data: A Comparison between Decision Tree Analysis and Logistic Regression. J. Neurosurg., 97 (2002) 326-336

[4] Pang, B. C., Kuralmani, V., Joshi, R. et al.: Hybrid Outcome Prediction Model for Severe Traumatic Brain Injury. J. Neurotrauma, 24 (2007) 136-146

[5] Rughani, A. I., Dumont, T. M., Lu, Z. et al.: Use of a n Artificial Neural Network to Predict Head Injury Outcome. J. Neurosurg., 113 (2010) 585-590

[6] Brown, A. W., Malec, J. F., McClelland, R. L. et al.: Clinical Elements that Predict Outcome After Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicenter Recursive Partitioning (Decision-Tree) Analysis. J. Neurotrauma, 22 (2005) 1040-1051

[7] Rovlias, A., &Kotsou, S.: Classification and Regression Tree for P rediction of O utcome After Severe Head Injury using Simple Clinical and Laboratory Variables. J. Neurotrauma, 21 (2004) 886-893

[8] Quinlan JR. Induction of Decision Trees.*Machine Learning*.Vol. 1, 1986, pp. 81-106.

[9] Marcano-Cedeño A, Quintanilla-Domínguez J,Andina D. Breast cancer classification applying artificial metaplasticityalgorithm.*Neurocomputing*.Vol. 38(8), 2011, pp. 9573-9579. doi:10.1016/j.neucom.2010.07.019

[10] Specht DF. A general regression neural network.*IEEE Transactions on Neural Networks*.Vol. 2(6), 1991, pp. 568- 576.doi:10.1109/72.97934

[11] Denle D. Predicting breast cancer survivability: a comparison of t hree data mining methods.*Artificial Intelligence in Medicine*.Vol. 34(2), 2005, pp. 568-576.doi:10.1016/j.artmed.2004.07.002

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Informática Médica

Moderadores: Javier Reina, Isabel Román
Aula B: Philips

ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL

Salvar vidas, un valor para tu empresa

El futuro de millones de niños depende del acceso a las vacunas. Por eso, "la Caixa" y su Obra Social, a través de su programa de Cooperación internacional, colaboran con GAVI Alliance en la lucha contra la mortalidad infantil.

Tu empresa puede adherirse a esta iniciativa solidaria sumándose a la ***ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL***. "la Caixa" garantiza que todas las aportaciones se destinarán íntegramente a la vacunación de niños.

Una acción de responsabilidad social corporativa con mucho futuro. El futuro de millones de niños.

Obra Social
Fundación "la Caixa"

UNICEF Etiopía / Indiras Getachew

Alianza Empresarial para la Vacunación Infantil · Una iniciativa de "la Caixa"
GAVI ALLIANCE
"la Caixa"

Participa con tu empresa.
Infórmate en el 902 22 30 40,
en cualquier oficina de "la Caixa"
o en www.laCaixa.es/ObraSocial

Herramientas semánticas orientadas al ciudadano para el control de acceso a sus recursos sanitarios

J. Calvillo Arbizu[1,2], I. Román Martínez[1,2], L.M. Roa Romero[1,2]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Sevilla, España, jorgecalvilloarbizu@gmail.com

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

Resumen

Una de las tendencias en la asistencia sanitaria actual es la de promover escenarios centrados en el ciudadano con éste desempeñando un rol activo en el mantenimiento de su salud. La autogestión del ciudadano del control de acceso a sus recursos sanitarios constituye un pilar fundamental en estos escenarios. En este trabajo se desarrollan mecanismos basados en herramientas semánticas para asistir al ciudadano en la especificación de políticas de control de acceso a su información y recursos sanitarios. Debido al heterogéneo espectro que presenta la población de usuarios (en la mayoría de los casos no expertos en tecnología), se ha potenciado la usabilidad de las soluciones y simplificado las tareas de gestión ocultando los detalles de bajo nivel. Así un usuario puede especificar sus preferencias a partir de modelos y serán los mecanismos semánticos los que traducirán dichas preferencias a políticas expresadas en lenguajes procesables de forma automática. La decisión de permitir o no el acceso es realizada por un motor de inferencia que utiliza las políticas definidas por el usuario y ontologías del dominio.

1. Introducción

Actualmente está ampliamente aceptado que la aplicación de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones en el entorno sanitario conduce a una mejora en la calidad asistencial y a una reducción de costes, lo cual viene a revertir en un mejor cuidado de la salud de los ciudadanos. Las propuestas centradas en el Sujeto de Asistencia (SdA) promueven un modelo de atención más personalizada en el que se podría incrementar la participación del SdA en sus propios procesos sanitarios, animándolo a tomar un rol más activo en la gestión y mantenimiento de su salud (por ejemplo, expresando sus preferencias o necesidades, participando en la toma de decisiones, reforzando la importancia del aprendizaje y auto-gestión, etc.).

La mayoría de los esfuerzos centrados en la promoción del SdA como agente proactivo están cubiertos por el término "capacitación del paciente" (o *patient empowerment*). Este tema abarca un amplio rango de soluciones y propuestas pero aún existe un largo camino por recorrer. Uno de los principales puntos de discusión versa sobre la propiedad de la información que se refiere a un determinado SdA y sobre quién decide las políticas de acceso a la misma. Leyes sanitarias nacionales y recomendaciones europeas [1-2] establecen que cada individuo debe ser capaz de controlar la información y recursos relacionados con él, evitando accesos no autorizados. La tendencia es implicar al SdA no sólo en el mantenimiento de su salud sino también en la gestión del control de acceso a sus recursos mediante el establecimiento de los criterios que considere adecuados. Este modelo de gestión de recursos sanitarios, donde el SdA es el administrador absoluto y los sistemas deben acatar sus preferencias, no es fácilmente desplegable con los sistemas actuales.

Existen soluciones que acercan la gestión de los recursos al usuario [3,4] pero la mayoría de ellas consideran escenarios centralizados donde los recursos pertenecen a un único dominio administrativo. Actualmente cualquier SdA tiene recursos (información, dispositivos dedicados, etc.) relacionados con su salud en diferentes organizaciones y a través de regiones e incluso países separados. Por ello, una propuesta realmente centrada en el SdA debe ser transparente a las localizaciones geográficas y los dominios administrativos de los recursos.

La tecnología puede facilitar el desarrollo de dichos modelos de asistencia pero los desarrolladores no deben olvidar que si los ciudadanos tienen que realizar tareas de gestión, deben ser provistos de herramientas adecuadas para ello. Así, las aplicaciones de usuario final tienen que ser diseñadas facilitando la accesibilidad y uso por cualquier SdA, guiándole a través de modelos fácilmente comprensibles y lenguaje natural, y ocultando la complejidad de los sistemas subyacentes.

En el presente trabajo se introduce un mecanismo de control de acceso con capacidades semánticas orientado a la gestión y mantenimiento por parte de cualquier SdA. De este modo se ha hecho especial hincapié en el desarrollo de aplicaciones que potencien la usabilidad de las soluciones. En el apartado de resultados se presenta la aplicación M3A (*Me-As-An-Admin*) que guía al SdA a través de la especificación de políticas personales para el control de acceso a sus recursos distribuidos.

2. Material y métodos

2.1. Tecnologías semánticas y control de acceso

Las tecnologías semánticas han sido desarrolladas enormemente en la última década debido, entre otros motivos, a los beneficios que pueden aportar para conseguir la interoperatividad de sistemas heterogéneos. Una de las herramientas más populares es el lenguaje de representación OWL basado en lógica de descripción, el

cual permite especificar la semántica de un dominio mediante clases y sus relaciones en una ontología. Posteriormente, razonadores o motores de inferencia trabajan sobre instancias de dichas clases, lo que permite inferir información implícita sobre los individuos de acuerdo con la ontología del dominio, es decir explotar el conocimiento del sistema. Debido a que OWL no permite expresar reglas complejas, es necesario un lenguaje de reglas especial para poder obtener resultados más sofisticados de los procesos de inferencia. Una propuesta relevante es el Lenguaje de Reglas para la Web Semántica (SWRL) [5] que permite establecer relaciones complejas entre propiedades extendiendo la expresividad de OWL.

Actualmente existen esfuerzos que aplican, de una u otra forma, OWL y SWRL a los mecanismos de control de acceso [6-8]. Tres ventajas principales pueden obtenerse de la aplicación de ontologías para describir recursos y de motores de inferencia para la toma de decisiones de acceso:

- A través de la difusión de las definiciones formales de los recursos, que se materializan en las ontologías, varios sistemas pueden alcanzar un entendimiento mutuo y cooperar más fácilmente. Los recursos estarán etiquetados conforme a los conceptos formalizados en ontologías.
- Aplicando procesos de inferencia a individuos de la ontología se podrá inferir nuevo conocimiento sobre los recursos, que se podría incluir como relaciones y elementos explícitos.
- Utilizar inferencia semántica en la toma de decisiones de acceso permite simplificar los mecanismos de control. Las políticas de control de acceso se expresarán de acuerdo a las ontologías y los lenguajes de reglas. De este modo los componentes del sistema encargados de la toma de decisiones sobre el acceso a los recursos pueden apoyarse en motores de inferencia cuyo resultado sería la prohibición o permiso de acceso.

En el trabajo desarrollado se utiliza el lenguaje OWL para diseñar una ontología de descriptores de recursos, actores implicados y características de contexto que podrían condicionar la decisión de acceso (como la localización física desde donde se realiza el acceso, fecha y hora, etc.). Las políticas de control de acceso serán expresadas utilizando reglas SWRL. Existe un amplio rango de motores de inferencia para razonar sobre reglas SWRL almacenadas en una base de conocimiento OWL. En este trabajo se utiliza Jess [9] para realizar el proceso de inferencia debido a su compatibilidad con la plataforma Protégé-OWL [10] que permitió desarrollar la base de conocimiento (es decir, la ontología OWL y las reglas SWRL). Se han utilizado estas tecnologías para construir un mecanismo de infraestructura para el control de acceso. A continuación se detallan las herramientas que se han utilizado para acercar este mecanismo al SdA.

2.2. Lenguajes Específicos de Dominio (LEDs)

Los LEDs constituyen un área cada vez más popular dentro de la comunidad de la ingeniería asistida por modelos a causa de su simplicidad comparada con los lenguajes de propósito general y su especial consideración del dominio de interés. Un LED está basado en un metamodelo (la sintaxis abstracta que especifica los conceptos del lenguaje y sus relaciones) y una sintaxis concreta (que permite a los usuarios crear modelos conformes al metamodelo). Entre las herramientas disponibles que soportan el desarrollo de LEDs, el Marco de Modelado Gráfico de Eclipse (GMF) [11] es una de las más prometedoras.

Además de la transformación entre modelos, también existen herramientas que permiten transformaciones de modelos a texto como la iniciativa Model-to-Text (M2T) [12]. En ésta se utiliza un archivo que especifica las transformaciones utilizando plantillas e indicando qué pieza de código o texto corresponde con cada elemento del modelo.

En el presente trabajo se ha desarrollado un metamodelo y su correspondiente editor de modelos utilizando GMF desde la ontología en OWL. El editor permitirá que un usuario (un SdA sin conocimientos tecnológicos avanzados) especifique de forma sencilla modelos que representen sus preferencias sobre el control de acceso a sus recursos. Los modelos serán automáticamente transformados a texto (en concreto, a reglas SWRL) utilizando M2T e incluidos en la base de conocimiento.

3. Resultados

3.1. El procesamiento de preferencias del SdA

Un requisito esencial para la viabilidad de la autogestión del control de acceso de cualquier SdA a sus recursos sanitarios es potenciar la usabilidad de las soluciones y la transparencia con respecto a los detalles de bajo nivel. Entre las tareas de administración, el SdA debe ser capaz de definir las políticas de acceso con diferentes niveles de granularidad. Un ejemplo de política generalista sería "permitir el acceso a mis recursos a cualquier profesional sanitario", mientras que una política más concreta podría ser "permitir a mi esposa ver toda mi información relacionada con enfermedades de transmisión sexual desde el año 2000 y en la que no haya terceras personas implicadas".

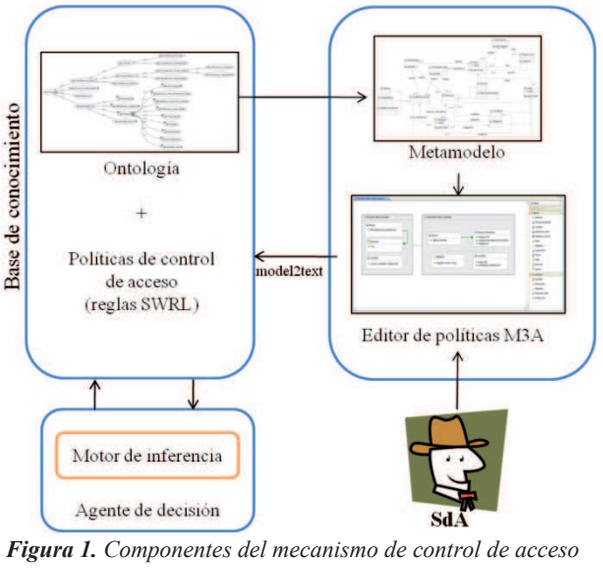


Figura 1. *Componentes del mecanismo de control de acceso*

El mecanismo desarrollado de traducción de las preferencias del SdA a reglas que pueden ser procesadas automáticamente se ilustra en la Figura 1. A continuación se detalla cada uno de los componentes del mecanismo.

En primer lugar y para alcanzar el grado de variabilidad que se espera de las políticas de control de acceso, se ha modelado una ontología que cubre todos los aspectos potenciales para la categorización de recursos en el dominio sanitario. A través de esta ontología (que apareció por primera vez en [13]), el SdA puede tener un control versátil sobre sus recursos a través de: los actores potenciales que pueden acceder a ellos, la naturaleza de la información o las patologías a las que están referidos, fechas de creación, autores, localización física del acceso, etc.

A partir de esta ontología se ha construido un metamodelo para el editor de políticas. A causa del amplio rango de conceptos que cubre la ontología, durante la primera etapa y con la finalidad de ir haciendo una validación incremental, se ha trabajado con una versión reducida de la misma centrándose casi en exclusiva en los aspectos relacionados con la seguridad y con actores del dominio sanitario. Este metamodelo sirve como prueba de concepto para resaltar la usabilidad de una solución orientada al SdA, y en un escenario real debería ser extendido con toda la ontología y estándares relacionados.

Figura 2. *Editor de políticas M3A (Me-As-An-Admin)*

El editor de políticas ha sido diseñado para soportar SdAs con variedad de capacidades. La definición de políticas se realiza utilizando modelos que serán traducidos a políticas inteligibles por el sistema, esto es, reglas SWRL. La Figura 2 presenta una muestra del editor M3A. Éste incluye una paleta con los elementos definidos en el metamodelo y el SdA sólo tiene que arrastrarlos al espacio de trabajo. En esta figura se muestra un ejemplo en el que se utilizan dos políticas. La política superior especifica la regla generalista que se utilizó como ejemplo en este mismo apartado (es decir, cualquier profesional sanitario puede acceder a cualquier recurso para lectura y escritura sin restricciones ni condiciones). La política inferior corresponde al ejemplo de regla detallada que permite la consulta de información relacionada con enfermedades de transmisión sexual para la esposa del SdA. Una condición limita que no se puede acceder a información que identifique a una persona diferente del propio SdA. Además, se obliga a que el acceso sea registrado en un log de eventos para que sea concedido.

En este ejemplo existe una prioridad de la política específica sobre la generalista de manera que, aunque la esposa del SdA sea un profesional sanitario, no podrá consultar la información sobre enfermedades de transmisión sexual entre el SdA y su anterior pareja.

El último paso del proceso consiste en la transformación de los modelos a texto. Se han definido reglas de transformación utilizando herramientas del proyecto M2T que permiten obtener, desde las instancias del metamodelo creadas por el SdA, un archivo de texto con las correspondientes políticas expresadas como reglas SWRL. Estas políticas se incorporan en la base de conocimiento (ver Figura 1) para la posterior consulta por parte del agente de decisión.

3.2. Las políticas de control de acceso

En esta propuesta, una política es una regla en la que el antecedente está compuesto de elementos (actores, recursos, atributos, aspectos de entorno…) que condicionan la decisión, y el consecuente especifica si la acción solicitada se permite o prohíbe. La especificación de los dos ejemplos mostrados en la sección anterior como reglas SWRL es:

who:Healthcare_Professional (?p) ^
what:Clinical_Information(?i) → **actionPermitted**(?p, ?i)

who:Person(?per)^who:hasRelation(?per, who:SPOUSE)
^ what:Clinical_Information(?inf) ^
attr:Sexual_Organs(?dis) ^ isRelatedTo(?inf, ?dis) ^
attr:Subject_Of_Care(?soc) ^ isRelatedTo(?inf, ?soc) ^
what:creationTime(?inf, ?time) ^
temporal:notBefore(?time, "2000-1-1") →
actionPermitted(?per, ?inf)

La interpretación de una regla como las previas es: si la condición especificada en el antecedente es cierta (es decir, si existen individuos OWL que satisfacen todas las cláusulas), entonces debe incluirse la propiedad "*actionPermitted*" relacionando los actores y recursos correspondientes. Las prohibiciones siguen el mismo esquema sin más que crear la propiedad "*actionProhibited*" en lugar de "*actionPermitted*".

El proceso de toma de decisiones comienza cuando el agente de decisión recibe la solicitud de acceso junto a toda la información necesaria. Entonces combina la ontología OWL con las reglas SWRL y el razonador ejecuta el proceso de inferencia. Los axiomas inferidos son incorporados a la ontología y se utiliza un lenguaje de consulta (en este caso, se ha utilizado SQWRL) para verificar la existencia de las propiedades "*actionPermitted*" o "*actionProhibited*" entre el solicitante del acceso y el recurso solicitado. En caso de

que no se pueda tomar la decisión (puede faltar información o que el SdA no ha ya especificado una política que cubra ese acceso específico), se resuelve denegar el acceso, que es la decisión más conservativa.

4. Discusión

El presente trabajo presenta una prueba de concepto para la gestión por parte de un SdA del control de acceso a sus recursos sanitarios, pero es necesario considerar que un escenario real presenta complejas cuestiones que deberán ser resueltas en el futuro. Por un lado, es necesario contemplar casos especiales como los de SdA incapacitados o los de menores de edad. Para la situación en la que un SdA esté legalmente incapacitado o así lo desee, deben proveerse mecanismos de delegación de derechos de administración. Desde el momento del traspaso de privilegios, el delegado obtiene el rol de administrador de los recursos del SdA como si de él mismo se tratase, aunque en ningún momento el SdA perderá sus derechos. El caso de menores presenta mayores complicaciones porque no es una situación permanente sino que sufre una evolución a lo largo del tiempo. Los privilegios deben pasar de forma paulatina de los padres o tutores al menor a medida que éste vaya creciendo, hasta que el SdA alcance la mayoría de edad en la que los tutores pierden cualquier privilegio que pudieran aún mantener.

Como éste, otros escenarios (como el conflicto de preferencias entre dos SdAs, las situaciones de emergencia o salud pública donde no se cuenta con el consentimiento del individuo, o la denegación de acceso a un profesional sanitario a información que él mismo introdujo en el sistema) presentan problemas que deben ser resueltos, en ocasiones pasando por esfuerzos legislativos, para la obtención de soluciones aplicables en escenarios reales.

5. Conclusiones

Una asistencia sanitaria más personalizada y centrada en el usuario ha sido un objetivo emergente de la comunidad científica durante muchos años. Al margen de las aplicaciones orientadas a la mejora de la salud de los ciudadanos, un punto relevante de discusión versa sobre el control de acceso a los recursos sanitarios (incluida información) de cada individuo.

En el presente trabajo se han desarrollado mecanismos y aplicaciones que facilitan a cualquier ciudadano tomar el rol de administrador de sus recursos, autogestionando las políticas de control de acceso a sus recursos de forma intuitiva y fácil. Se han aplicado tecnologías semánticas (ontologías, lenguajes de reglas, etc.) para simplificar estas tareas de gestión y potenciar la usabilidad de las soluciones para el SdA y la interoperatividad de las mismas, facilitando así la gestión integrada del control de acceso a recursos en distintos dominios administrativos. La aplicación M3A permite especificar políticas de control de acceso a partir de modelos gráficos, posteriormente estas políticas son traducidas a reglas SWRL que serán procesadas de forma automática por motores de inferencia. La propuesta presentada pone de manifiesto la posibilidad real de otorgar un rol proactivo al ciudadano, en particular a través del control de acceso a sus recursos sanitarios.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente soportado por el CIBER-BBN, el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Sevilla y una subvención del Fondo de Investigación Sanitaria dentro del proyecto PI082023.El CIBER-BBN es una iniciativa enmarcada en el VI Plan Nacional I+D+i 2008-2011, Iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, Acciones CIBER y financiada por el Instituto de Salud Carlos III con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Referencias

[1] World Health Organization. A declaration on the promotion of patients' rights in Europe. European consultation on the rights of patients. Amsterdam, 1994,pp 10-7.

[2] European Commission. Directive 95/46/EC of the European parliament and of the council on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. 1995.

[3] Maloney FL, Wright A. USB-based Personal Health Records: An analysis of features and functionality. *Int J Med Inform*. vol. 79(2), 2010, pp97-111.

[4] Reti S, Feldman H, Safran C. Governance for personal health records. *J Am Med Inform Assoc*. vol. 16(1), 2009, pp14–7.

[5] Horrocks I, Patel-Schneider P, Boley H, Tabet S, Grosof B, Dean M. SWRL: a semantic web rule language combining OWL and RuleML.http://www.w3.org/Submission/SWRL/ (Consultada: Agosto 2011).

[6] Trivellato D, Spiessens F, Zannone N, Etalle S. POLIPO: Policies &OntoLogies for Interoperability, Portability, and autonomy. *Proceedings of POLICY'09. IEEE Computer Society*. 2009.

[7] Elahi N, Chowdhury M, Noll J. Semantic access control in web based communities.*3rd Int. Multi-conference on Computing in the Global Information Technology*. 2008,pp 131-6.

[8] Shen H. A semantic-aware attribute-based access control model for web services. *Lect Notes Comput Sci*. vol. 5574, 2009, pp693-703.

[9] Jess rule engine. http://www.jessrules.com/jess/index.shtml (Consultada: Agosto 2011).

[10] Knublauch H, Fergerson R, Noy N, Musen M. The Protégé OWL Plugin: an open development environment for semantic web applications. *Third international semantic web conference.* 2004.

[11] Eclipse: Graphical Modeling Framework (GMF). http://www.eclipse.org/gmf/. (Consultada: Agosto 2011).

[12] Model-to-Text (M2T) project. http://www.eclipse.org/modeling/m2t/. (Consultada: Agosto 2011).

[13] Calvillo J, Roman I, Rivas S, Roa L. Privilege Management Infrastructure for Virtual Organizations in Healthcare Grids. *IEEE Trans InfTechnol Biomed*. vol. 15(2), 2011, pp316-23.

Implementación de un sistema de control de ejercicios físicos a distancia de bajo coste

J.D. García Pérez[1], A. Soriano Payá[1], D. Ruíz Fernández[1], S. Hernández Sánchez[2], O. Marín Alonso[1]

[1] Departamento de Tecnología Informática y Computación, Universidad de Alicante, Alicante, España,
{jdgarcia,soriano,druiz,omarin}@dtic.ua.es

[2] Hospital General de Elche, 03202, Elche, Alicante, España
sehesa@umh.es

Resumen

Este artículo presenta la implementación de un sistema para controlar a distancia la realización de ejercicios de rehabilitación y de entrenamiento deportivo. Sus principales beneficios son disminuir los costes del tratamiento, mejorar la calidad de vida del paciente y reducir las listas de espera. Para ello, se pretende aumentar el grado de adherencia en los tratamientos de rehabilitación y en los programas de entrenamiento deportivo. La aplicación está implementada siguiendo el modelo cliente/servidor y garantiza la privacidad de los datos utilizando protocolos y técnicas seguras. Con este sistema se facilita la tarea de controlar la evolución de la realización de los ejercicios que los pacientes llevan a cabo. Esta nueva posibilidad plantea un significante avance en la tradicional idea del fisioterapeuta revisando los ejercicios única y exclusivamente en su consulta médica.

1. Introducción

Desde sus inicios, los procesos de atención de fisioterapia llevados a cabo por los especialistas se han estado realizando de manera manual, y en papel, en los centros médicos. Con la ayuda de los paquetes ofimáticos ya es posible realizar una gestión de la información de los pacientes, sin embargo, a día de hoy todavía no existen aplicaciones informáticas que proporcionen las herramientas adecuadas para gestionar informáticamente la información que contiene cada uno de los procesos de atención de fisioterapia. El sistema que presentamos tiene como objetivo actuar sobre estos procesos y ayudar al control de las lesiones en el campo de la rehabilitación y el intento por corregir las malas posturas o sobrecargas que aparecen en los programas de entrenamientos deportivos.

Los beneficios que persigue nuestro sistema son el aumento de la calidad de vida del paciente ya que éste no se verá obligado a desplazarse constantemente al centro médico, la mejora de la eficiencia en el uso de los recursos sanitarios, la reducción de las listas de espera y el aumento del grado de seguimiento en los tratamientos de rehabilitación y entrenamiento deportivo.

Mucho esfuerzo ha sido dedicado, sin embargo, a proporcionar alternativas fundamentadas en la rehabilitación a distancia. La mayoría de ellas plantean soluciones centradas en la utilización de robots y muy adhoc [1] [2]. Hay estudios que muestran que pese a que la terapia con utilización de robots puede mejorar las funciones motoras, no mejora la habilidad de los pacientes para la realización de actividades diarias [3].

Por otro lado, en el ámbito de los programas de entrenamiento deportivo, existen aplicaciones cuyo objetivo es aumentar el rendimiento deportivo como por ejemplo la aplicación de Yin Yu [4], sin embargo hasta la fecha la mayoría de ellas no contemplan la posibilidad de aprovechar los datos de entrada que proporcionan los dispositivos de adquisición de movimiento.

El sistema que se plantea en este trabajo de investigación permite realizar el control tanto en el ámbito de la rehabilitación como para el entrenamiento deportivo, sin la necesidad de utilizar elementos robóticos y presenta una aplicación informática capaz de conectarse y aprovechar los datos proporcionados por dispositivos de adquisición de movimiento de bajo coste.

2. Antecedentes

El sistema presentado realiza contribuciones importantes en el campo de la rehabilitación y entrenamiento deportivo a distancia. En las fases anteriores del trabajo de investigación, se dedicó un significante esfuerzo a la evaluación y el análisis de los requisitos del usuario así como a las especificaciones funcionales del sistema. De hecho, los hitos conseguidos del sistema fueron [5]:

- Selección del dispositivo de adquisición de movimiento que fue el mando controlador de la consola de videojuegos Wii de la empresa Nintendo, ya que poseía las características de ser de bajo coste y fácil acceso para la mayoría de los usuarios.
- Desarrollo de la parte que gestiona los datos y permite al especialista/paciente consultar los datos de las sesiones de ejercicios.
- Desarrollo de los servicios telemáticos para comunicar todas las partes del sistema.

Del mismo modo, las modalidades de funcionamiento del sistema fueron determinadas de la siguiente manera [5]: modo síncrono que permite al sistema enviar en tiempo real la información recopilada al terminar cada sesión de

ejercicios; y modo asíncrono, el cual en el caso de no disponer de una conexión a internet, almacena la información y se envía en el momento de disponer de ella.

El sistema informático consta de dos módulos, la aplicación con la que los especialistas revisarán los datos de los ejercicios y enviarán las correcciones en el caso que sea preciso y por otro lado, el servidor que va a almacenar toda la información relacionada con el sistema de información.

El dispositivo de adquisición de movimiento empleado en el sistema utiliza tecnología inercial. La adecuación de esta tecnología es la que más se aproxima a las características del sistema. Se ha estudiado la posibilidad de utilización de otras tecnologías como por ejemplo la tecnología de infrarrojos, la cual pese a considerarse también de bajo coste, disminuye su calidad al utilizar superficies reflectantes o muy luminosas [6] o las tecnologías de visión por computador las cuales no solo se alejan de la característica de sistema de bajo coste sino que también tienen la desventaja de tener problemas de oclusión para los cuales ya se han planteado propuestas efectivas [7]. También se han analizado los sensores electromagnéticos que pese a mostrar un alto grado de precisión, sufren interferencias en un laboratorio lleno de aparatos eléctricos [6] así como también se ha consultado productos de empresas privadas, por ejemplo el producto que utiliza tecnología inercial Animazoo IGS 190-M de la empresa Bienetec con el que se puede realizar una captura de movimiento en tiempo real [8] cuyo precio es bastante elevado en comparación con el mando de la Wii.

3. Implementación

La arquitectura del sistema está basada en el modelo cliente/servidor de manera que consta de dos partes: la primera es una aplicación que proporciona una interfaz gráfica encargada de interactuar con los especialistas y los pacientes. La segunda parte está formada por el servidor que se encarga de resolver las peticiones de la aplicación y gestionar la base de datos. La aplicación se puede ejecutar desde diferentes sitios: en el hogar del paciente, en un hospital, en un centro de rehabilitación o en un centro deportivo de alto rendimiento.

La parte del servidor permite consultar y almacenar información prestando como interfaz diferentes servicios web ya que proporcionan interoperabilidad entre esta aplicación y las futuras aplicaciones que se desarrollen así como también se aporta un alto grado de independencia entre la aplicación que usa el servicio web y el propio servicio. Algunas de las funcionalidades principales definidas son: acceder al sistema, añadir un paciente, añadir un proceso de atención de fisioterapia, añadir una sesión de ejercicios, añadir un ejercicio planificado, añadir una evaluación o mostrar la agenda de ejercicios.

Los servicios web que se han definido son accesibles a través del servidor web Apache al que se le ha instalado una extensión conocida como *mod_mono* que permite la ejecución de código del entorno .NET (concretamente código escrito en lenguaje C#) dentro de sistemas operativos Linux. Este enfoque facilitará la integración de diferentes aplicaciones desarrolladas para diferentes entornos en el futuro. En la Fig. 1 se puede apreciar un esquema de nuestra propuesta de conectividad de los componentes del sistema de información.

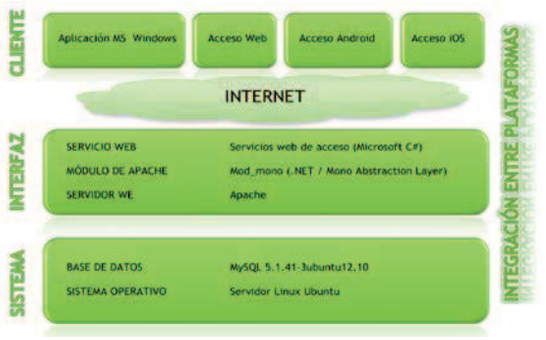


Figura 1. *Diagrama de integración*

La base de datos de la que guarda y recupera información la aplicación está implementada usando el sistema de gestión de bases de datos relacionales MySQL. Esta elección estuvo guiada por la idea de incorporar al sistema una base de datos de coste reducido. De igual forma se está utilizando la versión *Lite* del software Navicat para llevar a cabo la creación de las tablas en la base de datos. Existen veinticuatro tablas en la base datos, siendo las más importantes las tablas correspondientes a: usuario, historia clínica, ejercicio, proceso de atención de fisioterapia y plan de fisioterapia.

En cada nueva consulta que realiza el especialista se crea un nuevo proceso de atención de fisioterapia a un usuario ya que, aunque sea por el mismo motivo, las condiciones pueden haber cambiado y el plan de fisioterapia que se le asigne deba ser otro diferente. Además, cada proceso de atención de fisioterapia cuenta con un plan de fisioterapia, dentro del cual el fisioterapeuta irá incluyendo diferentes elementos planificados en el tiempo: ejercicios, vendajes, masajes, etc. También existe la posibilidad de que el fisioterapeuta añada más elementos nuevos al plan de fisioterapia de manera que al acceder a consultar un plan de fisioterapia determinado, se nos muestra un listado de todos sus elementos ordenados por fecha.

Dada la naturaleza privada y sensible de la información de los tratamientos médicos, la aplicación implementa técnicas para conformar un sistema seguro, tanto en la aplicación, que puede estar situada en diferentes lugares como en la base de datos desplegada en el servidor. Concretamente, en la base de datos se almacena de forma segura la información que se ha de proteger utilizando tablas hash. Por otro lado, la aplicación informática hace uso del protocolo de transferencia *Secure Socket Layer* (SSL) que mediante el uso de un certificado digital asegura la privacidad de los envíos.

El sistema se ha implementado sobre el servidor Hewlett-Packard modelo ProLiant DL 180 G6 y cuenta con dos procesadores Intel ® Xeon ® (E5504) de 2.00 GHz, 12 GB de memoria RAM DDR3 y una controladora de disco duro modelo P410 (con capacidad total de 2 TB). Además, también se han adquirido dos discos duros externos de 2GB marca Lacie en los que se realizan

copias de seguridad periódicas de los datos más importantes con los que trabaja el sistema. En el servidor se ha instalado el sistema operativo Ubuntu Server versión 10.04LTS.

La aplicación del especialista ha sido desarrollada bajo el sistema operativo Windows 7 con el entorno de desarrollo Visual Studio 2010, ya que este sistema presenta una interfaz amigable y está muy estandarizado en la mayoría de los ordenadores existentes en los centros médicos. La estructura de la aplicación que el especialista utiliza para revisar los datos de los usuarios se ha implementado siguiendo la manera más adecuada al flujo de trabajo que los fisioterapeutas realizan en sus consultas médicas. La aplicación tiene un control de acceso basado en usuario y contraseña donde el tipo de usuario tiene un rol distinto.

La principal característica de la aplicación del especialista es la puesta en práctica del concepto de *plan de trabajo o plan de aprendizaje*. Esta noción contempla todos los elementos que ha de tener un proceso de atención de fisioterapia de manera que el usuario al completarlo, facilita al especialista la información imprescindible para monitorizar la evolución de su tratamiento. Los principales elementos que ha de tener todo plan de trabajo de fisioterapia son: información demográfica del paciente, historia clínica actualizada y un proceso de atención de fisioterapia.

Por otro lado, la aplicación permite al paciente realizar las series de ejercicios que el especialista haya incluido en su plan de fisioterapia de forma controlada. El usuario verá los ejercicios que tiene pendientes por realizar de manera que cuando comience su ejecución, la aplicación guiará al paciente o deportista en la realización de cada una de las series correspondientes. Al finalizar cada serie de ejercicios, el sistema informará al usuario sobre los errores que ha cometido en los movimientos que ha realizado dando la posibilidad de repetir la serie de ejercicios en el caso de que el sistema no la considere correcta.

Para implementar esta parte se ha utilizado como hardware de adquisición de movimiento el mando Wii Remote ya que tiene un bajo coste y posee un acelerómetro y un giroscopio en los 3 ejes. Para llevar a cabo la comparación de los diferentes movimientos se utilizan los datos de aceleración 3D los cuales son transformados en velocidad y posición calculando la primera y segunda integral respectivamente. A continuación, uniendo los puntos en el espacio que se han calculado se obtiene una trayectoria del movimiento realizado también conocido como movimiento maestro. Una vez terminado este procesamiento se almacena como una estructura de trayectoria. En el momento de la ejecución de los ejercicios realizada por el paciente, las trayectorias se comparan con la maestra (realizada por el especialista en el momento de dar de alta el ejercicio) utilizando el cálculo de la distancia euclídea entre las rectas que conforman la trayectoria. Los datos de posicionamiento se refinan mediante la utilización de un filtro de media móvil. La monitorización a distancia del paciente o deportista se podrá realizar en diferentes contextos, bien en los centros médicos o en el hogar del paciente. Para llevar a cabo dicha monitorización será necesario un ordenador portátil con acceso a Internet (WIFI/3G) que tenga instalada la aplicación informática para la realización de los ejercicios. Dicha aplicación es más ligera que la del especialista y permite realizar un *feedback* al usuario para informarle si está realizando correctamente los ejercicios.

4. Experimentación

Para validar el sistema hemos empleado diferentes ejercicios de cinesiterapia activa ya que se ha demostrado que son muy útiles para objetivos como evitar la retracción de estructuras blandas articulares [9] o reeducar la sensibilidad propioceptiva tras lesiones traumáticas [10]. Dichos ejercicios son:

- Ejercicio de rehabilitación para los miembros superiores: para paliar casos como las lesiones que se asientan en la región del hombro se usa el descenso excéntrico del miembro superior en abducción.
- Ejercicio de rehabilitación para los miembros inferiores: se emplea la carga total del cuerpo y un apoyo bipodal (realizándose desde esta posición una ligera flexión de las rodillas llamada mini-squat.
- Ejercicio para el entrenamiento deportivo de miembros superiores: se dispone del Press banca que consiste en levantar peso insertado en una barra desde la posición de decúbito supino, haciendo una extensión de codos con aducción horizontal del hombro [10] para el ascenso del peso, y flexión de codo y abducción de hombro para el descenso.
- Ejercicio para el entrenamiento deportivo de miembros inferiores: se utiliza el ejercicio del Squat o sentadilla usado para aumentar la potencia muscular en cuádriceps.

A modo de ejemplo se describe a continuación el proceso de realización de un ejercicio de rehabilitación. El especialista ejecutará la aplicación que estará desplegada en un centro médico. En la pantalla de acceso introducirá su nombre de usuario y contraseña para acceder a la pantalla del menú principal en la cual podrá dar de alta pacientes o revisar y modificar los procesos de atención de fisioterapia existentes. Lo siguiente será dar de alta los datos del nuevo usuario que ha llegado a la consulta, para ello accede al menú de Pacientes y añade un paciente nuevo.

Tras dar de alta el nuevo paciente, lo siguiente será crear un nuevo proceso de atención de fisioterapia que incluirá un plan de fisioterapia con las sesiones de ejercicios que el fisioterapeuta crea conveniente. Como se puede apreciar en la Fig. 2, la aplicación ofrece diversas opciones a rellenar en el plan de fisioterapia, empezando por los medios físicos que quiera que el paciente reciba, pasando por los ejercicios que le va a incluir en su plan o añadiendo también algún tipo de vendaje en el caso de que sea necesario.

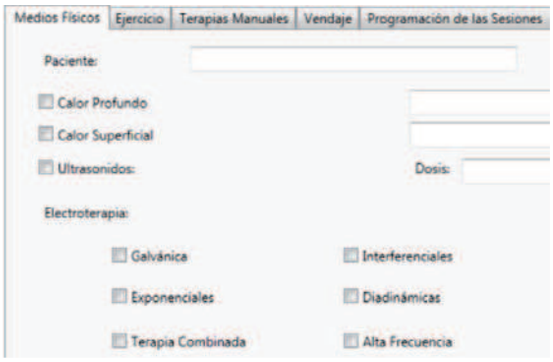


Figura 2. *Algunas de las opciones del plan de fisioterapia*

Finalmente, en el momento en que el usuario concluya la consulta con el especialista, podrá realizar el tratamiento en el centro médico o irse a casa y ejecutar la aplicación en su hogar. En este último caso, la aplicación se ha diseñado de manera lo más ligera posible facilitando un rápido acceso al paciente a las opciones siguientes: consultar sus datos personales, imprimir listados con la información básica de los ejercicios que ha de realizar y acceder al programa de ejercicios que el especialista le ha asignado. Una vez que el paciente ha seleccionado el ejercicio que desea realizar de la lista de ejercicios pendientes, una ventana le informa con las instrucciones básicas para realizar el ejercicio. Las instrucciones a destacar en esta pantalla son entre otras: dar a conocer qué músculos va a estar ejercitando el paciente y conocer los errores típicos que se producen en el momento de su realización. A continuación, tras cerrar esta primera ventana, una segunda ventana explicará al paciente donde ha de colocarse los sensores para que los datos de posicionamiento sean lo más precisos posible (podrá ser tanto en el músculo que haya que trabajar o en la herramienta con la que se está ejercitando el grupo muscular). Además, se facilita información extra personalizada en cada ejercicio como por ejemplo el número de sensores que el paciente ha de llevar o un video explicativo del ejercicio. Finalmente, se le pide que realice la dosis (series/repeticiones) y el sistema le informará si el ejercicio es correcto o no.

5. Conclusiones

En este documento se ha presentado el estado actual de la implementación de un sistema de rehabilitación y entrenamiento deportivo a distancia. Se ha prestado un especial interés en la estructura lógica de los datos extraída tras diversas reuniones con los fisioterapeutas así como en la explicación de los ejercicios considerados oportunos para su puesta en práctica. La arquitectura y estructura del sistema es modular, de gran flexibilidad, con módulos independientes e interfaces bien definidas entre bloques, de forma que permite cambiar fácilmente, en el futuro, por ejemplo el dispositivo de adquisición de movimiento.

Se han desarrollado pruebas en el laboratorio y los datos son esperanzadores. El siguiente paso es la experimentación clínica. Estamos trabajando en la integración completa del sistema en centros de salud y centros deportivos de alto rendimiento.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación está desarrollado en el marco del proyecto Desarrollo de Sistemas Avanzados para Rehabilitación y la Actividad Física Deportiva (Ref.:TIN2009-10855) financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación y cofinanciado con fondos FEDER de la Unión Europea.

Referencias

[1] Abdullah HA, Tarry C, Lambert C, Barreca, Allen OB. Results of Clinicians Using a Therapeutic Robotic System in an Inpatient Stroke Rehabilitation Unit. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation,* vol 8, 2011, pp. 50 (DOI: 10.1186/1743-0003-8-50).

[2] Hu X, Tong K, Li R, Chen M, Xue J, Ho S, Chen P. Post-stroke wrist rehabilitation assisted with an intention-driven functional electrical stimulation (FES)-robot system, *Rehabilitation Robotics (ICORR)*, Zurich, 2011, pp 1 -6 (ISSN: 1945-7898).

[3] Mehrholz J, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving arm function and activities of daily living after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol 4, 2008, pp 1 -34 (DOI: 10.1002/14651858).

[4] Yu Y, Gao P. Application of Computer-Aided Intelligent Training in Sports Control. *Advanced Materials Research*, vol 171-172, 2010, pp 588-591 (DOI 10.4028/222.scientific.net/ARM.171-172.588).

[5] García Pérez JD, Soriano Payá A, Ruíz Fernández D. Sistema avanzado de rehabilitación y actividad física deportiva a distancia. *Actas del XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (CASEIB), Universidad Carlos III, Madrid, 2010, pp 268, (ISBN: 9788469380581).

[6] Welch G, Foxlin E. Motion tracking: no silver bullet, but a respectable arsenal. *Computer Graphics and Applications*, vol 22, Nov-Dec. 2002, pp 24-38, (DOI: 10.1109/MCG.2002.1046626).

[7] Zhou Y, Tao H. A background layer model for obj ect tracking through occlusion. *Proceedings. Ninth IEEE International Conference on Computer Vision*, vol 2, Oct. 2003, pp 1079-1085, (DOI: 10.1109/ ICCV.2003.1238469).

[8] Página web de la empresa Bienetec, Productos y Soluciones 3D y RV. Producto Animazoo IGS 190-M. http://www.bienetec.es/bienetec/jsp/web/catalogo/productos/productos_familias/index.jsp?P_FAMILIA=MC&P_SUBFAMILIA=MC-Inerciales (Consultada: Agosto 2011).

[9] Schuh R, HofstaetterS, Adams S, Pichler F, Kristen K, Trnka H. Rehabilitation After Hallux Valgus Surgery: Importance of Physical Therapy to Restore Weight Bearing of the First Ray During the Stance Phase. *Physical Therapy*, vol 89, 2009, pp 934-45 (DOI: 10.2522/ptj.20080375).

[10] Van der Wees PJ, Lenssen AF, Hendriks EJ, Stomp DJ, Dekker J, de Bie RA. Effectiveness of exercise therapy and manual mobilisation in ankle sprain and functional instability: a systematic review. *Australian Journal of Physiotherapy*, 2006, vol 52, pp 27-37.

Sistema basado en dispositivos móviles y tecnología RFID para la gestión del mantenimiento de equipos de electromedicina.

A. Lara Vega[1], M. Lucas Hernández[1], J.B. Pagador[1], J.C. Fernández Tejada[2], F.M. Sánchez Margallo[1]

[1] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España
{alara,mlucas,jbpagador,msanchez}@ccmijesususon.com

[2] Electromedicina Extremeña S.L., Plasencia, España caceres@electromedicina.net

Resumen

Tradicionalmente, las empresas de electromedicina realizan la identificación de los equipos a los que prestan servicios mediante códigos de barra o identificadores propios. Esta identificación es necesaria para llevar a cabo el mantenimiento correctivo y preventivo. El uso emergente de la tecnología RFID logra que esta labor de identificación sea mucho más sencilla, segura y eficaz, además de plantear posibles ahorros económicos a medio plazo. En este trabajo, se integran la tecnología RFID y los dispositivos móviles, para crear un producto basado en una aplicación, que es capaz de identificar correctamente los equipos de electromedicina y, apoyado por un servidor dedicado, lleva a cabo las tareas cotidianas de mantenimiento de electromedicina de una forma mucho más rápida.

1. Introducción

A pesar de las recomendaciones de diversos organismos mundiales sobre el control de la trazabilidad en los diferentes sectores productivos, el uso de etiquetas RFID no ha experimentado el auge que se esperaba hace unos años.

Solamente en determinados casos, como en la cadena alimentaria [1], o principalmente, en logística [2], el uso de las etiquetas RFID juega un papel predominante.

En entornos hospitalarios, nuestro país no cuenta con muchos ejemplos del uso de RFID, ciñéndose éstos casi exclusivamente al control farmacológico [3], o bi en algunos ejemplos concretos, como el sistema que está siendo implantado en el Hospital La Fe de Valencia o el proyecto AT4Wireless. A nivel internacional, el uso de las etiquetas RFID en entornos sanitarios es algo más habitual [4]. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos se basan en la localización de personas y activos en hospitales. Muy pocos trabajos hablan del uso de tecnología RFID en equipos de electromedicina [5].

En este proyecto, pionero en España, se propone una solución basada en una implementación RFID. Este modelo inicialmente incurre en costes adicionales a la empresa, pero a medio plazo el ahorro que se consigue es significativo [6]. Actualmente, prácticamente todas las empresas encargadas del mantenimiento de equipos de electromedicina en nuestro país, utilizan códigos de barra para la identificación de los equipos. Esta metodología de trabajo presenta una serie de inconvenientes [7]:

- Se necesita línea de visión directa entre la etiqueta y el lector.
- Se necesita un escaneo correcto cuando existen varios códigos de barra asociados a un único ítem.
- Presentan una cantidad limitada de información para almacenar.
- Fragilidad y degradado del dibujo con el tiempo.

Por este motivo, es conveniente incorporar la tecnología RFID, que suple todas las anteriores carencias.

El hecho de simplificar la labor del técnico y facilitarle una herramienta sobre una PDA de manejo intuitivo y eficaz, hará que su labor sea más rápida y cómoda.

Con todo ello, se consigue una mayor seguridad en la identificación de los equipos, además de un menor tiempo de reparación de los mismos, lo que se traduce inmediatamente en una atención sanitaria más eficiente y un ahorro económico importante.

2. Metodología

2.1. Análisis del sistema

El estudio se ha llevado a cab o en las instalaciones del Centro de Cirugía de Mínima Invasión *Jesús Usón,* utilizando el software de gestión de mantenimiento de equipos de electromedicina *Electrom,* de la empresa Electromedicina Extremeña S.L.

La forma de proceder en la actualidad de los técnicos encargados del mantenimiento es únicamente a través de dicho software específico, mediante un acceso a través de una plataforma *web* sobre un PC. De este modo, son capaces de gestionar todas las tareas administrativas relacionadas con el mantenimiento de equipos de electromedicina. Concretamente, las labores más importantes que realizan son:

- Introducción de nuevos equipos en la base de datos (inventario).
- Apertura de órdenes de trabajo preventivas y correctivas.
- Modificación o cierre de órdenes de trabajo preventivas y correctivas

En los tres casos, el paso inicial es la identificación del equipo. Hasta ahora, el software generaba un número de identificación de equipo, e imprimía una etiqueta

adhesiva en la cual aparecía el identificador de forma numérica y codificado en barras. Dicha etiqueta adhesiva se fijaba en una parte visible del equipo.

El problema es que, como se ha comentado anteriormente, las etiquetas adhesivas pueden deteriorarse con el tiempo; existe el riesgo de que por error, un mismo código de barras sea asociado a dos equipos y, lo más importante, es que el técnico debe anotar el identificador, para posteriormente, sobre un PC, realizar la tarea administrativa correspondiente. Obligar al técnico a tener que desplazarse a un puesto para realizar labores administrativas convierte a esta forma de trabajo en poco eficaz.

Por estos motivos, es conveniente cambiar a una metodología más rápida, segura y eficiente. La tecnología móvil provee al operario la posibilidad de poder completar la información de la tarea de mantenimiento desde el mismo lugar, mientras que la tecnología RFID simplifica el proceso, puesto que con sólo leer la etiqueta, el equipo estará convenientemente identificado en el sistema.

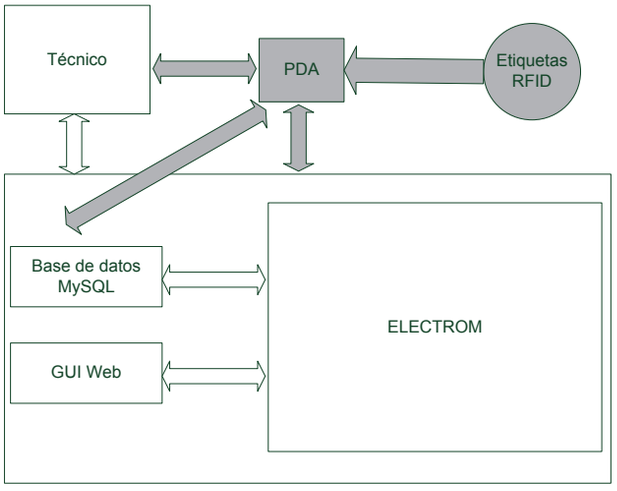


Figura 1. *Diagrama de bloques del sistema completo, Los bloques oscuros corresponden a la modificación sobre el sistema inicial*

En Fig.1 se puede ver una modificación del sistema inicial, al añadir la interacción con etiquetas RFID y PDA.

Como se verá en las siguientes subsecciones, el uso de tecnología RFID hace que las gestiones sean más seguras y rápidas, y el diseño de una interfaz simple y efectiva reduce el tiempo necesario para realizar las gestiones anteriores de manera significativa.

2.2. Etiquetas RFID

Un sistema RFID está compuesto por un lector y uno o varios transpondedores o *tags*. El lector genera una señal electromagnética que contiene una petición de información. Dicha señal induce un campo electromagnético en la antena del *tag*, que contiene un pequeño microchip capaz de generar una respuesta a dicha petición. Los sistemas RFID se pueden clasificar según la frecuencia y la autonomía, como puede verse en la Tabla 1.

Frecuencia	Autonomía
• LF o baja frecuencia (125 – 134.2kHz)	**Pasivas.** No necesitan alimentación auxiliar.
• HF o alta frecuencia (13.56MHz)	**Semipasivas.** No necesitan alimentación auxiliar, pero suelen contar con un sensor que está alimentado por una pequeña batería.
• UHF (868 – 928MHz)	**Activas.** , Necesitan alimentación externa.
• Microondas (2.45 - 5.8GHz)	

Tabla 1. *Tipos de etiqueta en función de la frecuencia y la autonomía.*

Para este proyecto, se ha utilizado un sistema basado en lectores y transpondedores de alta frecuencia ISO 15963 por los siguientes motivos:

- Gran disponibilidad y variedad en el mercado, tanto de etiquetas, como de lectores.
- Precio razonable.
- Posibilidad de escritura en la etiqueta.
- Distancia de lectura aceptable.

Se han usado además etiquetas pasivas, por cumplir los requisitos funcionales y económicos del proyecto.

Por otra parte, las carcasas de protección metálica de algunos equipos de electromedicina plantean problemas para la adecuada lectura de las mismas, debido a que el metal genera corrientes en la vecindad del lector, que absorben energía, reduciendo la efectividad del campo eléctrico. Estas corrientes inducidas crean un campo magnético perpendicular a la superficie del metal, de modo que "cancelan" el campo que crea el lector. El metal, además, puede causar la "desintonización" entre el lector y el *tag*, y también causa reflexiones sobre la etiqueta, que interfieren con la señal original [8].

De este modo, es necesariauna solución que minimice los efectos de que las etiquetas estén en contacto con el metal. Existen dos alternativas:

- Etiquetas específicas para trabajar en entornos metálicos, envueltas sobre un plástico que las protege de interferencias por una de sus caras.
- Soportes para etiquetas convencionales, generalmente de PVC, de forma que aislen electromagnéticamente una de sus caras.

Tras realizar un análisis de viabilidad económica, se opta por la segunda solución.

Una característica importante de las etiquetas de alta frecuencia ISO 15693 es que cuentan con un campo de solo lectura de 64 bits, llamado UID (*unique identifier*), lo que asegura que cada etiqueta tenga un número único. Esto garantiza la seguridad de las operaciones.

Los *tags* RFID que se han usado son además imprimibles, de forma que es posible seguir utilizando también el código de barras. De este modo, para identificar un equipo existe una triple redundancia: UID de la etiqueta RFID, código de barras e identificador propio de cada equipo. El software de gestión es el encargado de realizar la asociación entre los tres.

2.3. Aplicación PDA

En el desarrollo del proyecto, se ha trabajado con terminales *M3 Mobile Sky*, con sistema operativo Windows Mobile 5.0, que incorporan lector de códigos de barras, lector *RFID*, cámara, así como un módulo de comunicaciones inalámbrico *WiFi*/*GSM*/*GPRS*.

Mediante el entorno de desarrollo integrado Microsoft Visual Studio 2008, se ha desarrollado una aplicación *ad hoc* para los terminales móviles, que optimiza el desempeño de las labores más importantes de un técnico de mantenimiento.

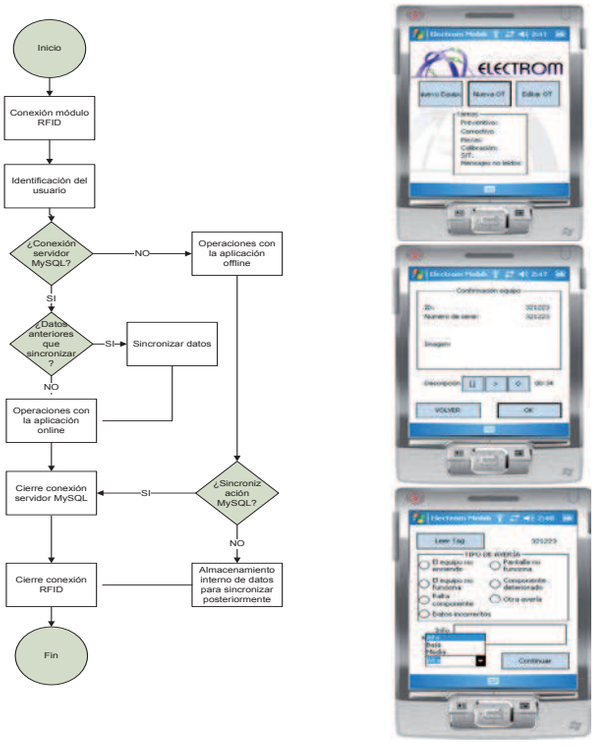


Figura 2. *Diagrama de flujo de la aplicación y algunas ventanas implementadas.*

El objetivo de la aplicación es simplificar las labores administrativas de los técnicos de electromedicina, reduciendo el tiempo dedicado a gestionarlas. De este modo, puede destinar más tiempo a realizar el mantenimiento en sí.

Simplemente con acercar la PDA a la etiqueta RFID del equipo, el técnico podrá realizar las tres tareas más importantes del mantenimiento:

- Abrir órdenes de trabajo correctivas y preventivas.
- Editar o cerrar órdenes de trabajo correctivas y preventivas.
- Agregar equipos al inventario.

El proceso se optimiza de forma notable, ya que el usuario no tendrá que anotar ningún identificador del equipo. Sencillamente leerá el *tag* asociado al mismo, y los datos aparecerán en pantalla. Al mismo tiempo, se ha tratado de lograr que la experiencia del usuario se enriquezca, intentando que tenga que introducir la menor cantidad de información alfanumérica posible, a través de la disposición de la información en desplegables, o la selección de una opción de entre varias posibles.

Por otra parte, no se trata de una solución excluyente con la existente anteriormente. El técnico podrá, sobre un PC, editar y completar posteriormente la información agregada, ya que las dos soluciones trabajan sobre la misma base de datos. Las operaciones más comunes se podrán realizar desde la PDA, mientras que otras más específicas o complejas lógicamente será más cómodo realizarlas desde un PC, pero ambas son dos partes indispensables de un único sistema.

Figura 3. *Diagrama ULM de la aplicación.*

3. Resultados

Se ha desarrollado la aplicación Windows Mobile, que actualmente está siendo testeada por los técnicos en el campo de pruebas, con un grado de aceptación muy alto. En la Fig.4 se puede observar una captura de la aplicación final.

Tras un sencillo sondeo, los técnicos estiman un ahorro medio de tiempo de 2 minutos por operación realizada, con el uso del terminal y la tecnología RFID. Si se adquirieran 10 te rminales PDA a razón de 1400€ cada terminal, siendo el gasto en etiquetas de 700€ el primer año y los siguientes de 300€/anuales, y el coste de las conexiones GSM/GPRS de 1200€/anuales, estimando que un técnico realiza una media de 10 operaciones al día, y su retribución es de unos 15€/h, el retorno de la inversión se obtendría pasado el año 3, con lo que evidentemente, aparte de la comodidad para el técnico, el ahorro que supondría a la empresa es notable.

Año	PDA x 10 (€)	Coste etiquetas (€)	Coste datos (€)	Oper. diarias	Coste/ h (€)	Ahorro anual (€)	ROI (€)
1	14000	700	1200	10	15	8000	-7900
2	0	300	1200	10	15	8000	-1400
3	0	300	1200	10	15	8000	5100

Tabla 2. *Retorno de la inversión al adquirir el sistema.*

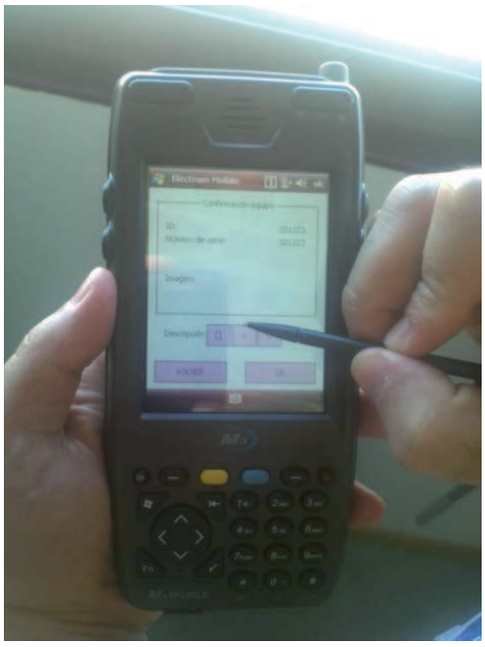


Figura 4. *Captura de pantalla de la aplicación.*

4. Discusión

Según el artículo de Fuhrer y Guinard [9], la FDA sugiere que desde 2007, todos los hospitales deben contar con tecnología RFID. En España, como se ha comentado anteriormente, existen estudios pilotos en determinados hospitales para el control de pacientes y de activos usando RFID, pero aún falta mucho para convertirse en un estándar, como sucede con el control animal [10].

Este trabajo intenta demostrar que aparte de seguridad en las operaciones con esta tecnología, máxime cuando son equipos que están destinados al ámbito sanitario, económicamente puede resultar muy rentable, con un período de retorno de la inversión muy corto.

Se prevé que en un futuro, se pueda incluir determinada información en las etiquetas, como las fechas en las cuales se realizan las operaciones preventivas o correctivas. Dado el hecho de que en la actualidad, la capacidad de almacenamiento de las etiquetas es cada vez mayor, se podría guardar en el propio *tag* en un futuro una imagen de baja resolución del equipo, con el fin de asegurarse de que la etiqueta colocada sobre un equipo corresponde al mismo.

Queda pendiente también la posibilidad de situar arcos lectores de RFID en determinados "puntos calientes" de las instalaciones hospitalarias, para así poder determinar qué equipos se encuentran en qué estancias, además de poder evitar el robo de equipos, algo muy frecuente en la actualidad [11]

Agradecimientos

Este proyecto ha sido parcialmente subvencionado por la Junta de Extremadura, a través de los fondos FEDER (AE-10-0062-4).

Referencias

[1] R. Pérez-Aloe, J. M. Valverde, A. Lara, F. Castaño, J. M. Carrillo, J. Gonzalez and I. Roa. Use of RFID tags for data storage on qu ality control in cheese industries. Data Storage. Editorial Colleqiums, 2010 (IS BN 978-953-307-063-6).

[2] Chuan Jun Su. Effective Mobile Assets Management System Using RFID and ERP Technology. Communications and Mobile Computing. WRI International Conference on, vol 3, pp 147 -151, 2009 (ISBN: 978-0-7695-3501-2).

[3] Saúl Navarro, Silvia Platas y Ramón Alcarria, Cardea. Una plataforma OSGi para Servicios Hospitalarios. XIII Jornadas de Ingeniería Telemática JITEL, Cartagena, 2009.

[4] Kaur, R.; Defrancesco, V.; Enderle, J. Design, development and evaluation of an asset tracking system. Bioengineering Conference, 2005. Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast, pp. 110-111, 2005 (D OI 10.1109/NEBC.2005.1431949).

[5] Matsuda Atsuko, Shindo Akiko, Marukami Terutaka, Tani Shoko, Fujimaru Kenichi, Nakao Toshinari, Miyamoto Masaki, Horio Hiroyuki and Inada Hiroshi. Management of Medical Equipment for P revention of A ccidents — 13.56MHz RFID System. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006. IFMBE Proceedings, 2007, Vol 14, Part 6, pp 474 -476 (DOI: 10.1007/978-3-540-36841-0_127).

[6] Bhadrachalam, L.; Chalasani, S.; Boppana, R.V.; , Impact of RFID technology on economic order quantity models. Systems Conference, 2009 3rd Annual IEEE , vol., no., pp.327-332, 23-26 March 2009 (DOI: 10.1109/SYSTEMS.2009.4815821

[7] Mun, I.K. ; K antrowitz, A.B. ; C armel, P.W. ; M ason, K.P.; Engels, D.W. ; HCA Inc., Tallahassee. Active RFID System Augmented With 2D Barcode for Asset Management in a Hospital Setting. IEEE International Conference on RFID, pp 205 -211, 2007 (IS BN: 1-4244-1013-4).

[8] Dobkin, D.M.; Weigand, S.M. Environmental effects on RFID tag antennas. Microwave Symposium Digest, 2005 IEEE MTT-S International , vol., no., pp. 4 pp., 12-17, 2005.

[9] Patrik Fuhrer, Dominique Guinard. Building a Smart Hospital using RFID technologies. European Conference on eHealth 2006, Proceedings of the ECEH'06, Fribourg 2006 P-91, pp 131-142 (ISBN 978-3-88579-185-0).

[10] R Felmer, R Chá vez, A Catrileo, C Roj as. Tecnologías actuales y emergentes para la identificación animal y su aplicación en la trazabilidad animal. Arch. Med. Vet. 38, nº3, 2006.

[11] Steve Ranger. RFID to cure NHS hardware thefts. Silicon.com http://www.silicon.com/management/public-sector/2006/02/28/rfid-to-cure-nhs-hardware-thefts-39156833/ (consultada agosto 2011)

Caracterización y análisis de las interacciones de regulación entre los factores de transcripción y los genes

J. Maynou[1,2,3], E. Pairó[4,5], R. Massanet[1,2,3], M. Vallverdú[1,2,3], P. Caminal[1,2,3], A. Perera[1,2,3]

[1]Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España
{joan.maynou, raimon.massanet, montserrat.vallverdu, pere.caminal, alexandre.perera}@upc.edu
[2]Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Barcelona, España
[3]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España
[4]Institut de Bioenginyeria de Catalunya, (IBEC), Barcelona, España
epeiro@ibecbarcelona.eu
[5]Dept. Electrònica, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

Resumen

El estudio y la comprensión de las redes de interacción entre proteínas es fundamental para entender el funcionamiento de los diferentes procesos biológicos a nivel celular. El conjunto de interacciones entre proteínas, definido como interactoma, es muy complejo debido al número y a los diferentes tipos de interacciones existentes. En este contexto, estudiar las interacciones de regulación entre proteína y ácido desoxirribonucleico (Factor de Transcripción-ADN) es importante para comprender el nivel de expresión de los genes afectados. El principal objetivo de este trabajo es la caracterización desde el punto de vista estadístico de los factores de transcripción que regulan un gen y de los genes regulados por un factor de transcripción. Los datos han sido obtenidos de la base de datos String [1] *y de la aplicación de minería de datos de SabioSciences* [2]*. El trabajo se centra en las interacciones de regulación TF-gen para el organismo* Homo sapiens.

1. Motivación

Las proteínas son biomoléculas esenciales para el desarrollo de los procesos biológicos tanto a nivel celular como a nivel de sistemas. Generalmente, las proteínas no actúan de forma independiente, establecen interacciones dinámicas entre más de una proteína para llevar a cabo las funciones biológicas [1], por ejemplo los factores de transcripción. Los factores de transcripción (TF) son proteínas muy específicas vinculadas al proceso de transcripción de un gen. Los factores de transcripción se unen de forma combinatorial a otros factores de modulación y al ácido ribonucleico, RNA, polimerasa. Dicho complejo proteíco se une al promotor, región de ADN que controla la iniciación de la transcripción, para iniciar la transcripción del gen a RNA mensajero, mRNA.

Las interacciones entre los factores de transcripción, pertenecen a un grupo específico de interacciones de co-regulación. A nivel general, las asociaciones entre proteínas (ppi) se clasifican según el tipo de interacción y la actividad que desarrollan: co-interacción, co-regulación y co-localización. La interacción de co-interacción corresponde a una asociación directa entre proteínas. La co-regulación consiste en la asociación entre proteínas que desarrollan una misma actividad biomolecular pero que no interactúan directamente. La co-localización es la asociación entre proteínas que actúan en el mismo compartimiento celular [2]. Cada una de estas interacciones están divididas en diferentes categorías. La asociación física está dividida en interacciones transitorias o permanentes según la duración de la interacción. Las interacciones de co-regulación se dividen en metabólicas o genéticas. Concretamente, las interacciones de regulación genéticas corresponde a las asociaciones entre factores de transcripción. Finalmente, la asociación de co-localización se divide en localización de membrana y localización soluble.

Los datos obtenidos, tanto a nivel experimental como computacional, sobre las interacciones entre proteínas se encuentran almacenados en grandes repositorios o bases de datos. Dichas bases de datos pueden ser clasificadas según la procedencia de los datos [1]: Bases de datos primarias, meta bases de datos y bases de datos de predicción. En las bases de datos primarias, los datos almacenados son datos experimentales. Las principales bases de datos son BioGRID [3], DIP [4], MINT [5] y IntAct [6]. En las meta bases de datos, las ppi provienen de las bases de datos primarias. Finalmente, en las bases de datos de predicción, los datos provienen de las principales bases de datos primarias y, además, hay datos predichos. La principal base de datos de predicción es String [7].

Las bases de datos simplifican, en gran medida, el análisis de los distintos tipos de datos [8]. La información contenida es analizada mediante diferentes aproximaciones computacionales. La teoría de grafos es el método comúnmente usado para visualizar y extraer la información inherente entre la ppi. Las proteínas individuales son modelizadas como vértices y las interac-

[1]http://string-db.org/
[2]http://www.sabiosciences.com/

ciones directas, obtenidas experimentalmente, corresponden a las aristas del grafo. Diferentes algoritmos, basados en teoría de grafos, han sido desarrollados para estudiar la información que se encuentra en el interactoma [9, 10]. La característica común en todos estos algoritmos es que sólo consideran las interacciones físicas o directas entre proteínas. Añadir a los estudios existentes las interacciones de regulación entre TF-gen, además de las interacciones directas, permitiría ampliar la información inherente que se obtiene del interactoma.

Este trabajo pretende caracterizar desde una perspectiva estadística los genes regulados por un factor de transcripción y los factores de transcripción que regulan un gen para el organismo *Homo sapiens*. Concretamente, se ha construido una librería en R [3] [11] StringSabio [4] para extraer las interacciones por regulación genética presentes en las bases de datos String [7] y de la aplicación de búsqueda de factores de transcripción de SabioSciences. La extracción de los datos se realiza de forma automática, remota y no redundante.

2. Paquete: StringSabio

El paquete StringSabio es una librería en R para extraer los factores de transcripción presentes en la transcripción de los genes (interacción TF-gen) en la base de datos String y en la aplicación de SabioSciences. Contiene diferentes funciones para extraer los datos de forma independiente, remota y no redundante en cada una de las bases de datos, ver Tabla 4. Cada función tiene sus propias entradas, ver Tabla 2. Concretamente, a partir del nombre del gen, la taxonomía del organismo de estudio y concatenando la salida de cada una de las funciones, se obtienen los factores de transcripción vinculados en la regulación de dicho gen. Además, el paquete incluye una amplia documentación y ejemplos de consulta. El paquete StringSabio está disponible en http://sisbio.recerca.upc.edu/R/StringSabio.1.0.tar.gz.

Función	Origen	Definición
idString	String	Extracción ID
intString	String	Extracción PPI
bioString	String	Extracción TF
intSabioSciences	SabioSciences	Extracción TF
SabiotoString	String/Sabio	Homogenización ID
StringSabio	String/Sabio	Extracción Información no Redundante

Tabla 1. *Resumen del paquete StringSabio*

2.1. Ejemplo

Para ejecutar el paquete StringSabio se requiere el siguiente conjunto de librerías de R.

>library(*RCurl*)
>library(*XML*)

[3] http://www.r-project.org/
[4] http://sisbio.recerca.upc.edu/R/StringSabio.1.0.tar.gz

Función	Entrada
idString	(nombre Gen, taxonomía)
intString	(identificador, umbral significancia máximo nodos, taxonomía)
bioString	(Interacciones)
intSabioSciences	(nombre Gen, organismo)
SabiotoString	(Identificador, nombre Gen, taxonomía)
StringSabio	(outString, outSabioSciences)

Tabla 2. *Resumen de las entradas paquete StringSabio*

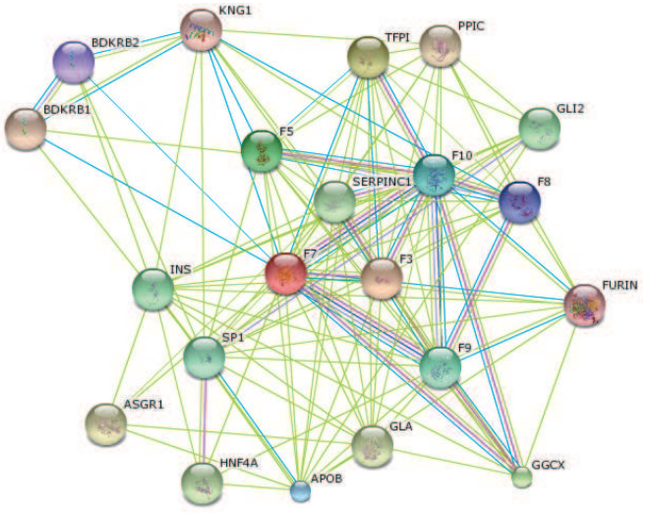


Figura 1. *Grafo de las interacciones directas e indirectas para el F7 según la base de datos String 9.0.*

>library(*string*)

En el siguiente ejemplo, se realiza la búsqueda de los factores de transcripción presentes en las transcripción del FVII para el organismo *Homo sapiens* mediante el paquete StringSabio. Se consideran, solamente, las interacciones de regulación y se amplia el conjunto de interacciones con los datos provenientes de SabioSciences, ver Tabla 3. En cambio, la misma búsqueda de forma directa, mediante web, de las interacciones de regulación en la base de datos String considerando 20 interacciones y un umbral de significancia de 0,150, da como resultado el grafo de la Fig. 1.

Mediante este ejemplo, se visualiza como, a través del paquete en R StringSabio, se ha seleccionado solamente los factores de transcripción relacionados con la regulación del gen considerado, obviando las interacciones restantes.

Gen	TF	Interacción	Origen
FVII	HNF4G	Regulación	String
FVII	SP1	Regulación	String
FVII	HNF4A	Regulación	String/Sabio
FVII	BATF	Regulación	SabioSciences

Tabla 3. *Resultado FVII para el paquete StringSabio*

3. Descripción Base de Datos

Para construir el conjunto completo de interacciones TF-gen para el organismo *Homo sapiens*, se han con-

siderado todos los genes conocidos del *Homo sapiens*, 22812, de la base de datos NCBI [5] [12]. A partir de dichos datos, se han extraído todos los factores de transcripción de las bases de datos String y de la aplicación de minería de datos de SabioSciences.

String es una base de datos de interacciones entre proteínas conocidas y predichas. String Versión 9,0 incluye interacciones directas o físicas e indirectas o funcionales. Las interacciones entre proteínas provienen de bases de datos primarias como BioGRID, DIP, IntAct, MINT,...y de datos predichos. String contiene alrededor de 5 millones de proteínas de 1133 organismos, con más de 100 millones de interacciones reportadas. Todos estos datos provienen de cuatro fuentes diferentes: contexto genómico, experimentos, coexpresión y conocimiento predicho.

SabioSciences, versión del Junio del 2011, es un buscador de factores de transcripción a partir de un gen en cuestión. SabioSciences combina una aplicación de minería de datos, basada en la extracción de relaciones entre proteínas presentes en artículos científicos, con los datos de UCSC Genome para compilar una base de datos de más de 200 factores de transcripción para todos los genes del genoma humano.

El conjunto de datos obtenidos de las bases de datos fueron descargados el 8 de Junio del 2011. En la Tabla 4, se visualiza el número de interacciones que se han obtenido en cada una de las bases de datos.

4. Resultados

El número de interacciones entre TF-gen reportadas en la base de datos String y de SabioSciences es de 193882, ver tabla 4. Concretamente, 103152 interacciones de regulación están reportadas en la base de datos String y 89986 interacciones de regulación provienen de la aplicación de SabioSciences. Solamente 744 interacciones de regulación están reportadas a la vez en String y SabioSciences.

Total ppi	String	SabioSciences	String\SabioSciences
193882	103152	89986	744

Tabla 4. *Resumen de los datos obtenidos en String y SabioSciences*

El grado de interacciones de regulación es diferente según el gen , ver Fig. 2. Se han clasificado los genes por el número de factores de transcripción necesarios para su regulación, ver Tabla 5. El grupo comprendido entre 5 y 10 factores de transcripción es el que contiene un mayor número de genes, 7003. Concretamente, el grupo de 8 factores de transcripción es el que tiene más genes. Este grupo está formado por 1773 genes. En cambio, el gen con un mayor número de factores de transcripción es $TAF1$ con 591 factores de transcripción necesarios para su regulación. El inicio de la transcripción del gen $taf1$ está regulada por la unión entre el ácido ribonucleico (ARN) polimerasa II y el resto de polipéptidos, más de 70.

[5] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene

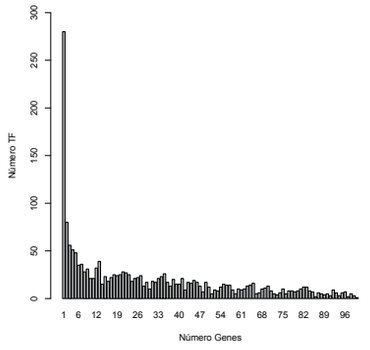


Figura 2. *Histograma del número Genes por Factores de Transcripción.*

	Número Genes
$1 \leq TF < 5$	1809
$5 \leq TF < 10$	7003
$10 \leq TF < 15$	3147
$15 \leq TF < 20$	1245
$20 \leq TF < 30$	1030
$30 \leq TF < 50$	665
$50 \leq TF < 100$	324
$100 \leq TF < 600$	61
$600 \leq TF < \infty$	0

Tabla 5. *Resumen del número de Factores de Transcripción por Gen*

Además, se han clasificado los elementos de regulación, factores de transcripción, por el número de genes que regulan, ver Tabla 4. Se visualiza que la mayoría de factores de transcripción regulan entre 1 y 5 genes, ver Fig. 3. Concretamente, 280 factores de transcripción regulan un sólo gen. Por otra parte, el elemento que regula más genes es $C17orf64$ (cromosoma 17 open reading frame 64) con 2150.

	Número TF
$1 \leq Gen < 5$	467
$5 \leq Gen < 10$	178
$10 \leq Gen < 15$	128
$15 \leq Gen < 20$	112
$20 \leq Gen < 30$	220
$30 \leq Gen < 50$	331
$50 \leq Gen < 100$	404
$100 \leq Gen < 600$	353
$600 \leq Gen < 4300$	51

Tabla 6. *Resumen del número de Genes regulados por Factor de Transcripción*

En la figura 4, se muestra la variabilidad de la distribución de genes respecto a los factores de transcripción. Se obseva que el número de factores de transcripción que regula un gen crece rápidamente hasta alcanzar un valor estacionario, alrededor de 10 factores de transcripción por gen.

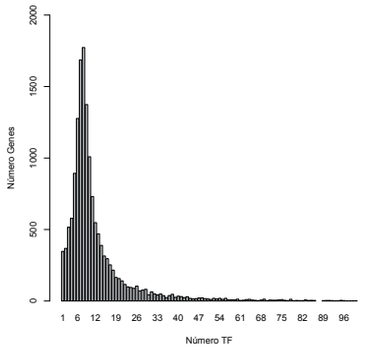


Figura 3. *Histograma del número de Factores de Transcripción por Gen.*

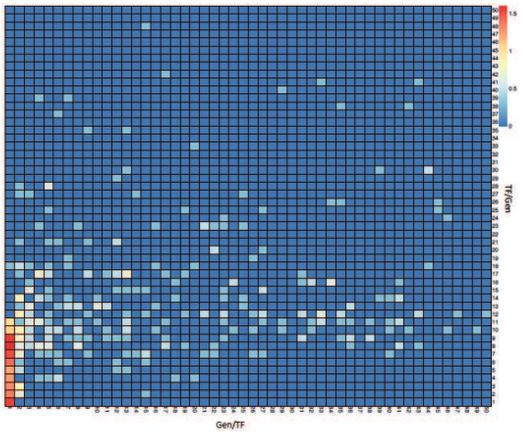


Figura 4. *Heatmap de la Distribución de Genes respecto los Factores de Transcripción*

5. Conclusión

StringSabio es un paquete en R construido para la obtención de las interacciones entre TF-Gen para la base de datos String y de la aplicación SabioSciences. El paquete permite la ejecución de cada una de las funciones de forma independiente, secuencial y no redundante. Permitiendo trabajar solamente con String, con SabioSciences o con las dos aplicaciones a la vez. Dado un organismo y un gen, el paquete extrae el conjunto de factores de transcripción para dicho gen obviando las demás interacciones o proteínas. A partir de todo el conjunto de interacciones entre TF-Gen, se observa que el grado de interacciones de regulación es diferente según el gen. El grupo formado por los genes que interaccionan con 8 factores de transcripción es el más numeroso con 7003 genes. En cambio, el gen con más interacciones de regulación, 591, es $taf1$, gen regulado por la acción de más 70 polipéptidos, juntamente con el ARN polimerasa II. Por otra parte, la mayoría de factores de transcripción regulan entre 1 a 5 genes. Concretamente, el grupo más numeroso, con 280, es el grupo de factores de transcripción que regulan solamente una gen. En cambio, el factor de transcripción que regula más genes es $C17orf64$ con 2150 genes. Además, se visualiza que el número de factores de transcripción que regulan un gen crece hasta alcanzar un régimen estacionario, próximo a 10 factores de transcripción por gen.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por parte del Ministerio de Educación y Ciencia a través del programa Ramón y Cajal y TEC2010-20886-C02-02 y al CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina.

Referencias

[1] J. Rivas and C. Fontanillo, "Protein–protein interactions essentials: Key concepts to building and analyzing interactome networks," *Plos Computational Biology*, vol. 6, 2010.

[2] J. Rivas and A. Luis, "Interactome data and databases: different types of protein interaction," *Comp. Funct. Genom.*, vol. 5, pp. 173–178, 2004.

[3] B. Breitkreutz, C. Stark, T. Reguly, L. Boucher, and et al., "The biogrid interaction database." *Nucleic Acids Res*, vol. 36, pp. D637–D640, 2008.

[4] L. Salwinski, C. Miller, A. Smith, F. Pettit, B. J.U., and et al., "The database of interacting proteins," *Nucleic Acids Res*, vol. 32, pp. D449–D451, 2004.

[5] A. Ceol, A. Chatr Aryamontri, L. Licata, D. Peluso, L. Briganti, and et al., "Mint, the molecular interaction database," *Nucleic Acids Res*, vol. 38, pp. D532–D539, 2009.

[6] B. Aranda, P. Achuthan, Y. Alam-Faruque, I. Armean, A. Bridge, and et al., "The intact molecular interaction database in 2010," *Nucleic Acids Res*, vol. 38, pp. D525–D531, 2010.

[7] C. Mering, M. Huynen, D. Jaeggi, S. Schmidt, P. Bork, and B. Snel, "String: a database of predicted functional associations between proteins," *Nucleic Acids Res*, vol. 31, pp. 258–261, 2003.

[8] L. Salwinski and D. Eisenberg, "Computational methods of analysis of protein–protein interactions," *Comp. Funct. Genom.*, vol. 13, pp. 377–382, 2002.

[9] R. Massanet-Vila, P. Caminal, and A. Perera, "Graph theory-based measures as predictors of gene morbidity," in *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2010.

[10] M. Deng, S. Mehta, and F. Sun, "Inferring domain-domain interactions from protein-protein interactions," *Genome Res.*, vol. 12, pp. 1540–1548, 2002.

[11] 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. [Online]. Available: http://www.R-project.org

[12] D. Maglott, J. Ostell, K. Pruitt, and T. Tatusova, "Entrez gene: gene-centered information at ncbi." *Nucleic Acids Res*, vol. 35 (Database issue), pp. D26–31, 2007.

Algoritmo de búsqueda de secuencias cis-regulatorias basado en el análisis del incremento de la información mediante la divergencia de Rényi

J. Maynou[1,2,3], M. Vallverdú[1,2,3], P. Caminal[1,2,3], A. Perera[1,2,3]

[1]Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España
{joan.maynou,montserrat.vallverdu, pere.caminal, alexandre.perera}@upc.edu
[2]Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Barcelona, España
[3]CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

Resumen

La regulación de la expresión génica es un proceso fundamental en el desarrollo y funcionamiento de todo organismo vivo. Es un proceso altamente regulado que involucra la unión de una proteína llamada factor de transcripción (TF) a una secuencia específica (secuencia de unión). En este contexto, la detección de las secuencias regulatorias es fundamental para entender mejor la regulación génica. El principal objetivo de este trabajo es proponer una metodología basada en el incremento de la información para la detección de secuencias regulatorias. Dicha metodología asume que existe una correlación entre las posiciones de los puntos de unión la cuál es caracterizada mediante la divergencia de Rényi. Esta metodología ha sido aplicada en la búsqueda de diferentes factores de transcripción para varios organismos: Mus musculus*,* Rattus norvegicus*,* Drosophila melanogaster *y* Homo sapiens*. Los resultados obtenidos han sido visualizados mediante las correspondientes curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) y comparados con MEME (Multiple expectation-maximization for motif elecitation) y ITEME (Information Theory for Motif Estimation) mediante un paquete en R llamado MEET (Motif Elements Estimation Toolkit).*

1. Introducción

Un gen es una unidad de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene la información necesaria para la síntesis, mediante la regulación génica, de un ácido ribonucleico (ARN) o de una secuencia de aminoácidos. Dicha secuencia, también conocida como proteína, es un elemento esencial para el funcionamiento celular. La síntesis de una secuencia de aminoácidos se inicia con la transcripción génica. Proceso en el cuál se crea el ácido ribonucleico (RNA) a partir del ácido desoxirribonucleico (ADN). El primer paso en el proceso de control de la transcripción, es la unión entre una o varias proteínas con una región específica de la secuencia de ADN. Dichas proteínas, conocidas como factores de transcripción (TF), reconocen secuencias específicas de ADN llamadas puntos de unión de los factores de transcripción (TFBS) o secuencias cis-regulatorias. El estudio y la identificación de las secuencias cis-regulatorias es importante para entender y clarificar las redes regulatorias [1]. La identificación de los TFBS es extremadamente difícil debido a las características inherentes de los TFBS. Concretamente, estas secuencias son extremadamente cortas (de 5 a 20 pares de bases) y presentan una gran variabilidad. Debido a estas características, es difícil establecer una secuencia consensus. Como resultado, el número de falsos positivos es alto respecto a la sensitividad. Por lo tanto, cualquier método computacional para la búsqueda de secuencias de unión tiene que considerar las características de los TFBS para poder reducir el número de falsos positivos y aumentar la sensitividad [2].

Recientemente, diferentes aproximaciones computacionales han sido propuestas para la detección de secuencias de unión. Según el método considerado, se clasifican en: determinista, numérico o probabilístico. Los algoritmos basados en un método probabilístico consideran la frecuencia de aparición de $\{A, C, G, T\}$ en cada posición de la secuencia de unión mediante una matriz de pesos (PWM). Dichos modelos asumen la independencia entre las posiciones de la secuencia cis-regulatoria. Diferentes experimentos han demostrado la existencia de cierta dependencia entre las posiciones de los puntos de unión [2]. Algunos autores han propuestos diferentes aproximaciones para incorporar la dependencia entre las posiciones de los motivos en la matriz PWM: modelo mixto [3], cadenas de Markov de orden m^{th} y redes Bayesianas. A partir de dichas aproximaciones, se han desarrollado diferentes algoritmos para mejorar la detección de las secuencias cis-regulatorias como MEME/MAST [4]. MEME (Multiple expectation-maximization for motif elicitation) está basado en el principio de máxima verosimilitud [4].

Por otra parte, la teoría de la información ha sido aplicada en el campo de la genética para la visualización y caracterización de la información contenida en un conjunto de secuencias alineadas mediante las correspondientes secuencias logos y los perfiles de entropía [5]. Además de dichas contribuciones, se han establecido las bases para el uso de las medidas de la teoría

de la información para la detección de las secuencias regulatorias. Concretamente, la primera contribución consiste en un detector basado en la entropía de Rényi. Dicha medida, considera la independencia entre las posiciones de la secuencia cis-regulatoria [6]. Esta aproximación está incluida en el paquete de R MEET con el nombre de ITEME (Entropía).

En este artículo, se propone una generalización del método usado para la detección de secuencias cis-regulatorias basada en el incremento de la información de un conjunto de secuencias alineadas mediante el uso de la divergencia de Rényi. Dicha aproximación asume la existencia de correlación entre las posiciones de las secuencias cis-regulatorias. Los resultados han sido comparados contra MEME/MAST y ITEME (Entropía) mediante el paquete en R MEET [1].

2. Materiales y Métodos

2.1. Método

Dado un conjunto de secuencias cis-regulatorias alineadas, la información total contenida en dicho conjunto, puede ser computada mediante una medida de incertidumbre, como por ejemplo la divergencia de Rényi.

A partir de la información inicial del conjunto de entrenamiento, la búsqueda de nuevas secuencias en una secuencia de ADN se basa en el incremento de la información del conjunto inicial cuando se añade una nueva secuencia. Concretamente, si la secuencia que se añade difiere del set de entrenamiento, se produce un incremento en la información total. En cambio, si la nueva secuencia es cercana al conjunto, la información total no variará de forma significativa. Dicho incremento es medido mediante la divergencia de Rényi la cuál considera la dependencia entre las posiciones de la secuencia de unión y permite, mediante el parámetro α, parametrizar el número de puntos de unión correlacionados y su amplitud. El valor óptimo de α corresponde al compromiso entre el ruido que se añade y la pérdida de información en la matriz de divergencia y depende del factor de transcripción.

En este artículo, se propone el uso de la generalización de la divergencia de Kullback-Leibler [7] para medir la correlación entre posiciones de la secuencia cis-regulatoria. Dicha generalización se conoce como divergencia de Rényi o α-Divergencia. La divergencia de Rényi es una divergencia paramétrica la cuál depende del parámetro α, también conocido como el orden de Rényi. La probabilidad conjunta de cada par de símbolos está modulada, enfatizando o reprimiendo dichos valores, según los valores de α [6]. Si el valor de α disminuye, la probabilidad de ocurrencia de cada par de símbolos aumenta. En cambio, si el valor de α aumenta, la probabilidad decrece. Entonces, un detector paramétrico, basado en un modelo de dependencia K_2, puede ser construido a través de esta medida. Además, la sensibilidad del detector está modulada por el valor de α.

[1] http://sisbio.recerca.upc.edu/R/MEET.5.1.tar.gz.

Para cada factor de transcripción (ver tabla 2.3), el número de secuencias disponibles en la base de datos es pequeña. Por lo tanto, el detector ha sido caracterizado mediante leave one out cross validation (LOOCV). Cada secuencia individual es utilizada como una secuencia test de un clasificador de entrenamiento con las restantes $n-1$ secuencias, donde n es el número de secuencias. Cada nuevo conjunto de secuencias de entrenamiento es realineado mediante el alineamiento múltiple de secuencias (MSA). Los resultados se han obtenidos para una secuencia genómica de los organismos eucariotas considerados (ver tabla 2.3).

2.2. Divergencia de Rényi

La divergencia de Kullback-Leibler (KL) es una medida de incertidumbre que cuantifica, en bits, la proximidad de dos distribuciones de probabilidad P y Q [7]. La divergencia de Rényi es una divergencia paramétrica que puede ser considerada como la generalización de la divergencia de Kullback-Leibler. La divergencia de Rényi de orden α para dos variables discretas, X y Y, con N posibles estados $(X_1, X_2, \cdots, X_i, \cdots, X_N)$ y $(Y_1, Y_2, \cdots, Y_i, \cdots, Y_N)$, está definida como,

$$D_\alpha(X;Y) = \frac{1}{\alpha - 1} log_2 \sum_{i=1}^{N} P_i^\alpha Q_i^{1-\alpha} \qquad (1)$$

donde, las variables X y Y son los nucleótidos en dos posiciones diferentes. La divergencia de Rényi es no-negativa para todas las $\alpha > 0$ y converge a la divergencia de Kullback-Leibler cuando α tiende a 1.

$$\lim_{\alpha \to 1} D_\alpha(X;Y) = \sum_N \sum_N P_i log_2 \left(\frac{P_i}{Q_i} \right) \qquad (2)$$

2.3. Descripción de la base de datos

Un conjunto de secuencias alineadas con evidencia de unión es necesario para la búsqueda de nuevas secuencias cis-regulatorias. Estas secuencias provienen de diferentes organismo eucariotas (ver Tabla 2.3). Para cada organismo de estudio se ha considerado un factor transcripción el cuál está caracterizado por su estructura y por su estrategia de interacción con las secuencias cis-regulatorias, Tabla 2.3. La base de datos ha sido obtenida de Jaspar [8], `http://jaspar.genereg.net/`. Los resultados han sido calculados a partir de una secuencia genómica de cada organismo. Dichas secuencias han sido obtenidas de Eukaryotic Promoter Database (EPD), Tabla 2.3.

2.4. Detección de Motivos

Dada una matriz de secuencias de unión alineadas, la correlación entre las posiciones es calculada mediante la divergencia de Rényi. El grado de correlación entre

Organismo	Reconocedor	Base	Secuencias
Mus musculus	*Mycn*	31	6
Rattus norvegicus	*CREB1*	12	16
Drosophila melanogaster	*VIS*	34	6
Homo sapiens	*ELK1*	28	16

Tabla 1. *Resumen de los reconocedores analizados*

Reconocedor	Secuencia Genómica	Rango
Mycn	$EP07119(+)MmIgk'MPC11$	$(-1000, 500)$
CREB1	$EP24038(+)RnmyosinLC3_fP2$	$(-1000, 500)$
VIS	$EP17014(+)DmsnRNAU1$	$(-1000, 500)$
ELK1	$EP74078(+)HsRPS9P2+$	$(-1000, 500)$

Tabla 2. *Resumen de las secuencias genómicas*

dichas posiciones es parametrizado mediante el orden Rényi (α). El estudio ha sido realizado para valores de α comprendidos entre 0 y 2. Se define una función para evaluar el incremento en la información entre la matriz de entrenamiento y la matriz de entrenamiento cuando la secuencia candidata es añadida al conjunto. Está función se define como,

$$\eta = [\gamma * (R * R_t)^{1/2}]^{-1}; \gamma = |D_\alpha - D_\alpha^s| \qquad (3)$$

donde, D_α es la matriz α-divergencia del conjunto de secuencias alineadas, D_α^s es la matriz α-divergencia considerando la matriz de entrenamiento más la secuencia candidata, R es la redundancia del conjunto de secuencias alineadas y R^t es la redundancia traspuesta. Si la secuencia de estudio es una verdadera secuencia de unión, la dependencia entre las posiciones se mantendrá aproximadamente constante, $\gamma \sim 0$. En cambio, cuando la secuencia candidata es una secuencia aleatoria, la dependencia entre posiciones disminuirá y γ aumentará. Por lo tanto, mediante el análisis del incremento en la información, se puede discriminar entre una secuencia aleatoria y una secuencia cis-regulatoria o de unión. El algoritmo desarrollado, basado en el criterio descrito anteriormente, es el siguiente:

1. Estudio preeliminar sobre la correlación entre las posiciones de las secuencias de unión computada mediante la divergencia de Rényi.
2. Corrección del efecto de muestra finita [9, 10].
3. Consideración de las posiciones significativas. En dichas posiciones, se calcula la probabilidad conjunta para cada posible estado de dos símbolos.
4. Calculo de la divergencia de Rényi.
5. Se añade la secuencia candidata y se calcula la divergencia Rényi para el conjunto de matriz de entrenamiento más secuencia de estudio.
6. A partir de la función definida en la ecuación (3), se calcula el incremento en la información cuando se añade la secuencia candidata al conjunto de entrenamiento.

3. Resultados

Para diferentes secuencias cis-regulatorias y para diferentes valores de α se ha obtenido la área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), ver Tabla 3. Se ha comparado el detector contra MEME/MAST [4] y ITEME (Entropía) [6]. El detector que produzca una mejor área bajo la superficie convexa (AUC) será el mejor sistema de aprendizaje.

Se puede observar que el detector basado en α-divergencia tiene un mejor comportamiento que los demás detectores, mejorando los resultados obtenidos mediante ITEME (Entropía) y MEME/MAST. Dado un TFBS, el número de verdaderos y falsos positivos depende del parámetro α considerado. El mejor parámetro α es seleccionado para la detección según el criterio de coste establecido entre los verdaderos y falsos positivos y la máxima área bajo la curva ROC.

Dado el valor óptimo de α, la diferencia entre las poblaciones por cada TFBS y el método se visualiza en la tabla 3. Se observa que las poblaciones son diferentes según el método y los TFBS utilizados. Básicamente, los grados de dispersión y la simetría en los datos depende del grado de conservación de las posiciones de la secuencia de unión. Para un conjunto de posiciones de la secuencia de unión conservadas, el grado de dispersión en los datos es bajo y la simetría es alta (e.g. *Mus musculus* Mycn). A medida que disminuye la conservación en las posiciones de la secuencia de unión, el grado de dispersión aumenta y la simetría disminuye.

Finalmente, en la Fig. 1 se visualiza la salida para los métodos basados en la entropía y en la divergencia para diferentes factores de transcripción con su correspondiente valor óptimo de α. En el espacio de salida, se observa que los valores están divididos en dos espacios: en verdaderas y falsas secuencias de unión. Secuencias con alta conservación y alta correlación, tienen valores altos de divergencia y entropía. Estas secuencias son potenciales secuencias de unión. En cambio, secuencias con baja conservación y baja correlación, tienen valores pequeños de divergencía y entropía. Dichas secuencias no corresponden a secuencias de unión. A medida que la conservación y la correlación decrece, el número de verdaderas secuencias de unión decrece y crece el número de falsas secuencias de unión. Por lo tanto, la medida óptima de detección de secuencias de unión corresponde a la combinación de ambas medidas, entropía y divergencia.

4. Conclusión

Se ha presentado una metodología para la detección de secuencias cis-regulatorias basada en en la medida del incremento de la información en un conjunto de secuencias alineadas cuando se añade una nueva secuencia. Se ha utilizado una medida no-lineal paramétrica basada en la teoría de la información llamada divergencia de Rényi o α-divergencia. Dicha medida

	Entropía			Divergencia			MEME/MAST	
TFBS	α	AUC	Error	α	AUC	Error	AUC	Error
Mycn	0,5	0,99817	0,00862	0,5	**0.99933**	0,00345	0,99872	0,00905
CREB1	1,5	0,99971	0,00084	0,5	**0.99987**	0,00036	0,99952	0,00142
VIS	0,5	0,93448	0,0849	1,5	**0.99532**	0,01168	0,97874	0,04769
EL1	1,5	0,99341	0,01941	2,0	**0.99398**	0,00358	0,98849	0,02085

Tabla 3. *Área bajo la Curva ROC*

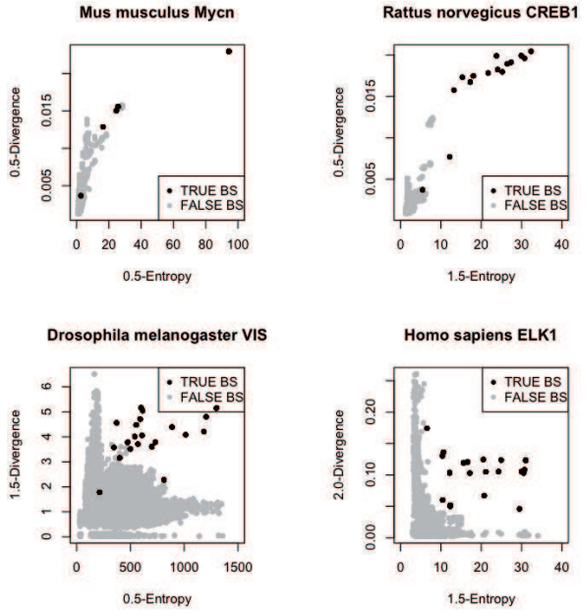


Figura 1. *Izquierda a derecha: Representación gráfica de la salida del detector basado en la entropía de Rényi respecto al detector basado en la divergencia de Rényi para los factores de transcripción Mycn, CREB1, VIS y ELK1.*

calcula la distancia entre las posiciones de las secuencias de unión. La parametrización permite modular el número de posiciones de la secuencia de unión correlacionadas y su amplitud. La α-divergencia aporta información adicional entre la correlación de las posiciones de la secuencia de unión con respecto a la información mutua. El parámetro α óptimo depende de las características de las secuencias de unión del factor de transcripción. Este parámetro tiene que ser ajustado para cada conjunto de secuencias mediante la validación cruzada. Este algoritmo ha sido aplicado en detección para los factores de transcripción *Mycn*, *CREB1*, *VIS* y *ELK1*. Los resultados obtenidos mejoran la detección de secuencias cis-regulatorias basada en la entropía de Rényi y MEME/MAST. Además, se ha observado que la combinación de ambas medidas, entropía y divergencía, es la medida óptima de detección de secuencias de unión. Para futuros estudios se integrará en un sólo detector la conservación de los puntos de unión de los factores de transcripción (medidas de incertidumbre paramétricas) y la dependencia entre posiciones de unión (medidas de divergencia paramétrica).

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por parte del Ministerio de Educación y Ciencia a través del programa Ramón y Cajal y TEC2010-20886-C02-02 y al CIBER-BBN.

Referencias

[1] W. Wei and X.-D. Yu, "Comparative analysis of regulatory motif discovery tools for transcription factor binding sites," *Geno. rot. Bioinfo*, vol. 5, no. 2, pp. 131–142, 2007.

[2] A. Tomovic and E. Oakeley, "Position dependencies in transcription factor binding sites," *Bioinformatics*, vol. 23, no. 8, pp. 933–941, 2007.

[3] Y.Barash, G. Elidean, N. Friedman, and T. Kaplan, "Modeling dependencies in protein-dna binding sites," in *RECOMB*, 2003.

[4] T. Bailey and C. Elkan, "Fitting a mixture model by expectation maximization to discover motifs in biopolymers," in *Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology.* AAAI Press, August 1994, pp. 28–36.

[5] T. D. Schneider and R. M. Stephens, "Sequence logos: A new way to display consensus sequences," *J Mol Biol*, vol. 18, pp. 6097–6100, 1990.

[6] J. Maynou, M. Vallverdu, J. Gallardo-Chacon, P. Caminal, and A. Perera, "Computational detection of transcription factor binding sites using a parametric entropy measure," *IEEE Trans. Information Theroy*, vol. 56, no. 2, pp. 734–741, 2010.

[7] S. Kullback and R. A. Leibler, "On information and sufficiency," *Ann. Math. Stat.*, vol. 22, pp. 79–86, 1951.

[8] D. Vlieghe, A. Sandelin, P. D. Bleser, K. Vleminckx, W. Wasserman, F. V. Roy, and B. Lenhard, "A new generacion of jaspar, the open-access repository for transcription factor binding site profiles," *Nucleic Acids Research*, vol. 34 (Database issue), pp. D95–D97, 2006.

[9] B. Goebel, Z. Dawy, J. Hagenauer, and J. Mueller, "An approximation to the distribution of finite sample size mutual infomation estimates," pp. 1102–1106, 2005.

[10] P. Kumar, "Generalized relative j-divergence measure and properties," *Int. J. Contemp. Math. Sci*, vol. 13, pp. 597–609, 2006.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Procesamiento de Señal 2

Moderadores: Juan Guerrero, Pablo Laguna
Aula C: HP

La RM Molecular simultánea de cuerpo entero ya está aquí.

La tecnología más avanzada en RM de 3T y la última generación de Imagen Molecular se integran por primera vez en un escáner con adquisición simultanea: Biograph mMR. A día de hoy, sólo Siemens puede ofrecer un sistema tan innovador, que redefine la visualización de imagen clínica, el diagnóstico, tratamiento y gestión de la enfermedad. El potencial de este equipo sin precedentes abre nuevas vías de investigación y facilita extraordinarias aplicaciones clínicas. Para aumentar nuestra comprensión de la vida e impactar en la provisión sanitaria. ¿Qué vas a hacer? **www.siemens.com/mMR**

Answers for life.

Efecto del filtrado de la interferencia debida a la resucitación cardiopulmonar en los predictores de desfibrilación exitosa

E. Alonso González, E. Aramendi Ecenarro, U. Ayala Fernández, D. González Otero

Departamento de Electrónica y Telecomunicaciones, UPV/EHU, Bilbao, España, erik_alonso@ehu.es

Resumen

Es necesario identificar el instante óptimo de desfibrilación para optimizar la probabilidad de supervivencia ante una fibrilación ventricular (FV). 344 registros correspondientes a intervalos previos a desfibrilaciones se han analizado. 35 restauraban la circulación espontanea (return of spontaneous circulation, ROSC) y 309 no lo hacían. Cada registro estaba compuesto por un intervalo afectado por la interferencia introducida por el masaje de resucitación cardiopulmonar (RCP) y otro libre de interferencia. Las características de la FV se han analizado en segmentos de 3.2 s en los dominios temporal y frecuencial en ambos intervalos de cada registro. Las AUC (Area Under Curve) de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se han usado para estimar la capacidad discriminativa de cada característica. Las características de ambos intervalos se han evaluado comparando las características de los segmentos contiguos de ambos intervalos y analizando por separado cada intervalo. Los valores de los parámetros que cuantifican cada característica del electrocardiograma (ECG) apenas muestran variación en la media al comparar los segmentos contiguos de cada intervalo, pero la varianza del parámetro es muy superior en los segmentos filtrados, especialmente en aquellos registros que no restauran la circulación. Esos registros se consideran más susceptibles al efecto del filtro. La sensibilidad, especificidad y AUC obtenidos analizando la parte limpia de los registros son equiparables a los reportados por otros autores y superiores a los obtenidos en la parte filtrada. Por tanto, el filtro de supresión de interferencia RCP disminuye la capacidad discriminativa de los parámetros predictores del éxito de la desfibrilación.

1. Introducción

La fibrilación ventricular (FV) es el ritmo cardíaco asociado a la contracción rápida, fluctuante y poco efectiva del miocardio ventricular. Es el ritmo presente en la mayor parte de los casos de parada cardiorrespiratoria, que de no ser tratado lleva al paciente a la muerte en pocos minutos. El único tratamiento efectivo para revertir una FV es la aplicación de desfibrilación eléctrica que despolariza una masa crítica del miocardio ventricular y permite recuperar un ritmo cardíaco asociado a una fluida circulación sanguínea. Las probabilidades de revertir una FV decrecen a un ritmo aproximado de 10% por minuto [1] de no proporcionar al paciente masaje de resucitación cardiopulmonar (RCP).

El estado del miocardio afecta seriamente a las probabilidades de que la desfibrilación sea exitosa lo que supone el retorno de la circulación sanguínea espontánea (return of spontaneous circulation, ROSC). La mayoría de las desfibrilaciones en episodios reales de parada cardiorrespiratoria resultan no exitosas y éstas reducen las probabilidades de ROSC de desfibrilaciones futuras ya que el miocardio, de por sí deteriorado, puede resultar dañado. La mayoría de pacientes que sobreviven, concretamente el 80%, lo hacen fundamentalmente gracias a uno de los 3 primeros shocks de desfibrilación, y sólo 1% sobrevive después de 9 shocks o más [2]. Es importante, por tanto, hallar indicadores capaces de predecir el éxito de una desfibrilación, con el fin de aplicar la terapia eléctrica si esta probabilidad es alta. En caso contrario se administraría RCP para aumentar la probabilidad de éxito de la desfibrilación.

Se han dedicado muchos esfuerzos a analizar el electrocardiograma (ECG) de la FV buscando indicadores de la probabilidad de ROSC. Parámetros basados en la forma de onda que evolucionan con el tiempo miden el deterioro de la VF y están ligados a la pROSC (probabilidad de ROSC). Los más clásicos se basan en la amplitud de la señal o en parámetros espectrales; las últimas tendencias apuntan a parámetros no lineales basados en la teoría del caos. En estos momentos la realidad es que la mayoría de los predictores de ROSC propuestos proporcionan buena sensibilidad (predicen correctamente las desfibrilaciones exitosas), pero baja especificidad, lo que significa que no predicen con suficiente fiabilidad los shocks no exitosos, es decir, los shocks que derivan en no ROSC. Los resultados son prometedores, pero no suficientemente buenos aún [3].

La predicción de ROSC es especialmente interesante mientras se administra RCP, ya que se sabe que su interrupción disminuye la probabilidad de resucitación. El masaje RCP introduce una interferencia en la señal ECG que inhabilita un análisis fiable. Es por ello que en los últimos años se han propuesto métodos de filtrado, especialmente filtros adaptativos, para eliminar dicha interferencia. Estos métodos se evalúan fundamentalmente atendiendo a la precisión que un algoritmo de clasificación proporciona sobre la señal ECG estimada. Para ritmos ventriculares, fibrilaciones y taquicardias ventriculares, las sensibilidades reportadas son muy buenas, superiores al 90%, pero para el resto de ritmos la especificidad no es suficiente.

Hasta el momento diferentes estudios han evaluado la fiabilidad de los predictores de ROSC con señales VF libres de interferencia RCP. En ocasiones se han utilizado indistintamente en intervalos con y sin interferencia [4, 5]. En este estudio se ha analizado el

efecto del filtrado en los parámetros de predicción de ROSC y se ha evaluado su capacidad para discriminar entre los casos de FV que serán exitosamente desfibrilados y los casos que no.

2. Materiales

La base de datos de estudio ha sido extraída de la base internacional SISTER, que contiene episodios extrahospitalarios reales de parada cardiorrespiratoria registrados con el desfibrilador externo automático (DEA) HeartStart 4000SP, una versión modificada del equipo comercial HeartStart 4000 de Laerdal Medical. SISTER está formada por 364 episodios registrados entre Marzo de 2002 y Septiembre de 2004 en tres diferentes localizaciones internacionales [6]. Entre estos episodios se han seleccionado intervalos con un único ritmo mantenido justo en los instantes previos a la desfibrilación, de una duración media de 35.24±11.10 segundos. Cada registro incluye un primer intervalo en el que hay compresiones por RCP, 16.14±7.17 s, y un segundo intervalo limpio, sin compresiones, 19.10±8.49s. Se han incluido un total de 35 registros que consiguen ROSC tras la desfibrilación, asociando ROSC a un ritmo con pulso mantenido; y un total de 309 registros NoROSC, es decir, que tras el shock el ritmo mantenido al menos durante el 10% del tiempo siguiente no tiene asociado pulso cardíaco. En Fig. 1 y Fig. 2 se muestra un ejemplo de cada tipo de registro. Cada registro incluye la señal ECG registrada por las palas del DEA, que es filtrada entre 0.7 y 30 Hz, y la señal de profundidad de compresión, calculada a partir de la señal de aceleración adquirida mediante los parches de ayuda a la RCP.

3. Métodos

Los parámetros de predicción de ROSC analizan segmentos de 3.2 s de duración. En los intervalos en los que el masaje RCP ha sido suministrado es necesario eliminar la interferencia que ha introducido antes de calcular el parámetro.

3.1 Eliminación de la interferencia RCP

La interferencia RCP ha sido suprimida usando un filtro adaptativo LMS (Least Mean Square) descrito en Irusta et al. [7]. Básicamente, el ECG corrupto es considerado como la suma del ECG limpio y de la interferencia RCP. El ECG limpio, $\hat{s}_{ecg}(n)$, puede ser calculado restando la interferencia RCP estimada, $\hat{s}_{cpr}(n)$, al ECG corrupto, $s_{in}(n)$.

$$\hat{s}_{ecg}(n)=s_{in}(n) - \hat{s}_{cpr}(n) \quad (1)$$

La sensibilidad que este filtro proporciona para clasificar correctamente fibrilaciones o taquicardias ventriculares es de 95.5% similar a valores reportados por otros métodos adaptativos publicados [8, 9].

3.2 Predictores de ROSC

Se han analizado los predictores considerados de referencia [10]: la amplitud media y amplitud pico-pico de la forma de onda, la frecuencia central, potencia central y AMSA (AMplitud Spectrum Area). Se han incorporado dos más recientes asociados a la pendiente de la forma de onda. Todos ellos asocian un valor alto a una mayor pROSC. A continuación se detallan brevemente los siete predictores de ROSC.

La amplitud media representa la media del valor absoluto de la señal ECG. Siendo N el número de muestras dentro del intervalo de análisis, la amplitud media viene dada por:

$$Amplitud\ media\ (mV) = \frac{\sum_{i=1}^{N}|ECG_i|}{N} \quad (2)$$

donde ECG_i es la muestra i de la señal ECG. Para calcular la amplitud pico-pico se detectan los K extremos locales dentro de un rango definido. Se evalúa el valor medio de la diferencia entre cada máximo local y el siguiente mínimo:

$$Amplitud\ pico-pico\ (mV) = \frac{\sum|max_i(ECG) - min_i(ECG)|}{K} \quad (3)$$

donde $\max_i$(ECG) and $\min_i$(ECG) son el máximo local número i y el mínimo local número i de la señal ECG, respectivamente. La pendiente media se calcula de la siguiente forma:

$$Pendiente\ media\ \left(\frac{mV}{s}\right) = = \frac{\sum_{i=1}^{N}|ECG_i - ECG_{i-1}|}{N} f_s \quad (4)$$

La pendiente mediana aplica la media estadística en lugar del valor medio.

$$Pendiente\ mediana\ \left(\frac{mV}{s}\right) = median(|ECG_i - ECG_{i-1}|)f_s \quad (5)$$

Los parámetros de frecuencia central, potencia central y AMSA se calculan en el dominio frecuencial. Se aplica una FFT (Fast Fourier Transform) de1024 puntos y se calcula la densidad espectral de potencia (DEP) a partir del cuadrado de los módulos.

La frecuencia central y potencia central fueron calculadas según lo descrito por Eftestøl et al [11].

$$Potencia\ central\ (mV^2) = \frac{\sum_{i=1}^{N} PSD^2(f_i)}{\sum PSD\ (f_i)} \quad (6)$$

$$Frecuencia\ central\ (Hz) = \frac{\sum_{i=1}^{N} PSD(f_i)f_i}{\sum PSD\ (f_i)} \quad (7)$$

El parámetro AMSA se mide como la suma de las amplitudes y frecuencias individuales siguiendo la descripción de [5]:

$$AMSA\ (mV \cdot Hz) = \sum_{i=1}^{N} A_i f_i \quad (8)$$

donde A_i representa la amplitud en la componente de frecuencia f_i.

3.3 Análisis comparativo de los predictores de ROSC

Un primer análisis compara el valor de cada parámetro en dos ventanas consecutivas de 3.2 s cada una.

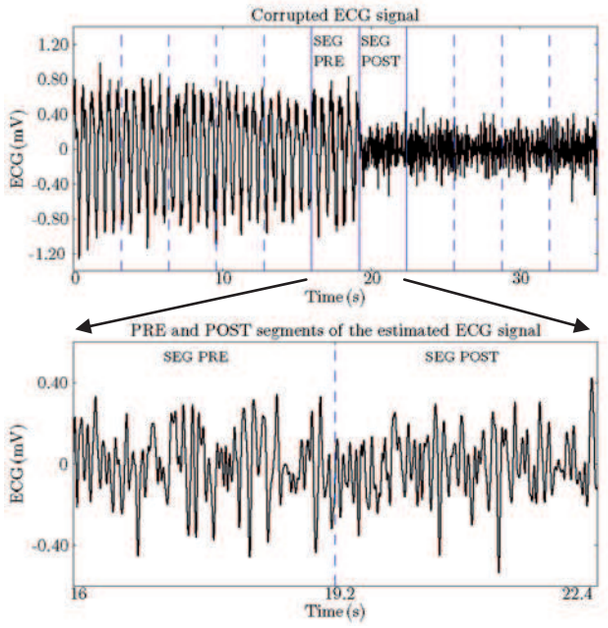


Figura 1. *Detalle de los segmentos PRE y POST en un registro de la clase ROSC.*

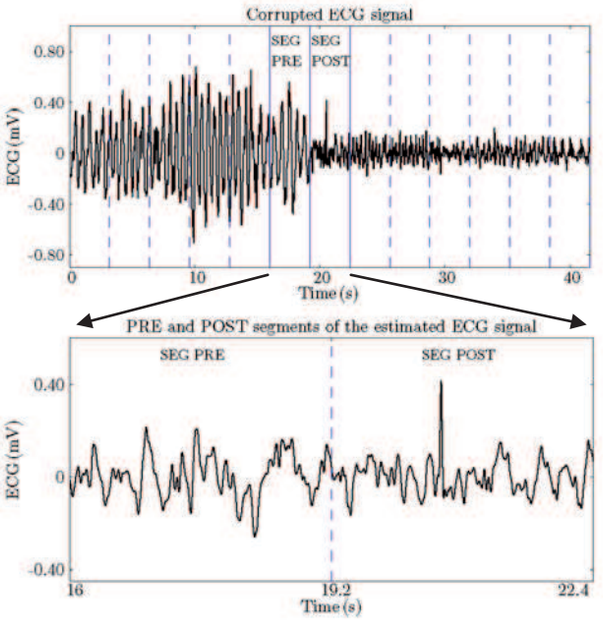


Figura 2. *Detalle de los segmentos PRE y POST en un registro de la clase NoROSC.*

Se han considerado la última ventana del intervalo con RCP, segmento de señal SEG_PRE (tomando la VF estimada tras filtrar la interferencia), y la primera del intervalo limpio, segmento de señal SEG_POST. En las figuras Fig. 1 y Fig. 2 se detallan los intervalos analizados.

Un segundo análisis evalúa la capacidad de discriminación de cada parámetro considerando todas las ventanas limpias de cada registro (todas las ventanas de las figuras Fig. 1 y Fig. 2 a partir de SEG_POST). La evaluación se realiza en base a la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), el valor AUC (Area Under Curve) y los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos con el umbral de discriminación óptimo que garantice una sensibilidad de 95.2%. Los resultados se comparan con los que proporciona el mismo procedimiento aplicado ahora a la VF estimada del intervalo con RCP, es decir, con todas las ventanas desde la inicial hasta SEG_PRE.

4. Resultados

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos en el primer análisis. Se indica el valor medio y la desviación estándar de cada parámetro en los segmentos SEG_PRE y SEG_POST para toda la base de datos (columna TOTAL) y para cada uno de los grupos, ROSC y NoROSC.

La Tabla 2 resume los resultados del segundo análisis para los intervalos con RCP y los intervalos limpios de cada registro. Para ambos casos se indica el umbral de decisión establecido, la sensibilidad y especificidad obtenidas con sus respectivos intervalos de confianza del 95% y el valor AUC.

5. Discusión y conclusiones

Se han evaluado parámetros clásicos de predicción de ROSC en intervalos libres de interferencia por RCP y en intervalos en los que la interferencia ha sido eliminada mediante un filtro adaptativo LMS.

Los valores de sensibilidad, especificidad y AUC obtenidos al analizar la parte limpia de los registros son equiparables a los reportados por otros autores [11, 12]. Los parámetros de pendiente y AMSA son los que mejores resultados proporcionan. Aunque los valores de AUC superan el 0.8, la especificidad en ningún caso alcanza el 50%.

Los parámetros de predicción medidos en las ventanas SEG_PRE y SEG_POST apenas muestran variación en el valor medio. En cambio, la varianza del parámetro es muy superior para los segmentos filtrados: triplica el valor de SEG_POST en la mayoría de los casos, es muy superior para el parámetro de potencia central y apenas varía para la frecuencia central. Analizando los dos grupos, ROSC y NoROSC, puede apreciarse que el incremento de varianza se produce fundamentalmente en el grupo NoROSC que se identifica, por tanto, más susceptible al efecto del filtro. El aumento de la varianza lleva a una pérdida en la capacidad de discriminación de los parámetros, aspecto que puede comprobarse en los resultados mostrados en la Tabla 2. Se aprecia que, incluso adaptando el umbral de decisión a estos segmentos, si se mantiene la sensibilidad al 95.2% la especificidad se reduce a la mitad para la frecuencia central y en todos los demás parámetros es inferior a un tercio de la especificidad obtenida en los segmentos libres de interferencia.

Analizando estos resultados puede concluirse que el filtro de supresión de interferencia RCP disminuye seriamente la capacidad de discriminación de los parámetros utilizados para predecir el éxito de la

	TOTAL		ROSC		NoROSC	
Predictor	**PRE**	**POST**	**PRE**	**POST**	**PRE**	**POST**
AMSA (mV·Hz)	13.27 ± 231.58	10.39 ± 59.86	18.87 ± 43.15	16.62 ± 42.45	12.64 ± 249.16	9.68 ± 57.05
Frecuencia central (Hz)	4.51 ± 1.70	4.41 ± 1.64	5.05 ± 1.38	4.84 ± 1.29	4.45 ± 1.71	4.36 ± 1.66
Potencia central (μV^2)	6607 ± 1761	3234 ± 164	6120 ± 90	5505 ± 99	6663 ± 1951	2976 ± 171
Amplitud media (μV)	138.79 ± 25.51	111.67 ± 10.18	184.37 ± 6.66	171.07 ± 6.54	133.63 ± 27.41	104.94 ± 10.17
Amplitud pico-pico (μV)	377.03 ± 130.03	327.28 ± 45.78	476.58 ± 26.17	456.04 ± 35.52	365.75 ± 140.66	312.69 ± 44.96
Pendiente media (mV/s)	4.05 ± 17.63	3.20 ± 5.18	5.86 ± 4.43	5.18 ± 4.36	3.84 ± 18.73	2.97 ± 4.79
Pendiente mediana (mV/s)	3.20 ± 10.14	2.57 ± 3.57	4.73 ± 3.59	4.17 ± 3.67	3.03 ± 10.60	2.39 ± 3.24

Tabla 1. *Valor medio y desviación estándar de los predictores para los segmentos PRE y POST del grupo de registros ROSC, NoROSC y para la base completa.*

	VENTANAS CON INTERFERENCIA RCP				VENTANAS LIBRES DE INTERFERENCIA RCP			
Predictor	**Th**	**Sensibilidad (%)**	**Especificidad (%)**	**AUC**	**Th**	**Sensibilidad (%)**	**Especificidad (%)**	**AUC**
AMSA (mV·Hz)	26.07	95.2 (94.0 – 96.3)	11.6 (6.8 – 16.3)	0.801	19.72	95.2 (94.1 –96.2)	31.2 (24.6 –37.8)	0.834
Frecuencia central (Hz)	7.09	95.2 (94.0 – 96.3)	3.5 (0.7 – 6.2)	0.611	6.52	95.2 (94.1 – 96.2)	6.3 (2.9 – 9.8)	0.633
Potencia central (μV^2)	29600	95.2 (94.0 – 96.3)	5.2 (1.9 – 8.5)	0.705	8500	95.2 (94.1 – 96.2)	16.9 (11.6 – 22.3)	0.765
Amplitud media (μV)	376.1	95.2 (94.0 – 96.3)	3.5 (0.7 – 6.2)	0.747	218.8	95.2 (94.1 – 96.2)	27.5 (21.1 – 33.9)	0.804
Amplitud pico-pico (μV)	802.5	95.2 (94.0 – 96.3)	4.6 (1.5 – 7.8)	0.763	638.5	95.2 (94.1 – 96.2)	20.1 (14.4 – 25.8)	0.801
Pendiente media (mV/s)	8.55	95.2 (94.0 – 96.3)	8.7 (4.5 – 12.9)	0.802	6.13	95.2 (94.1 – 96.2)	42.9 (35.8 – 49.9)	0.843
Pendiente mediana (mV/s)	6.77	95.2 (94.0 – 96.3)	12.1 (7.3 – 17.0)	0.788	4.97	95.2 (94.1 – 96.2)	41.8 (34.8 – 48.8)	0.827

Tabla 2. *Valor AUC, sensibilidad y especificidad (intervalo de confianza del 95%) para los predictores aplicando el umbral de decisión Th. Resultados para ventanas con interferencia RCP y sin interferencia.*

desfibrilación. Éstos no deberían aplicarse indistintamente en intervalos libres de interferencia RCP y en intervalos en los que la interferencia ha sido filtrada.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el MICINN (proyecto TEC2009-10460) y el Gobierno Vasco (programa FPI, becas BFI-2010-174, BFI-2010-235).

Referencias

[1] Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO et al. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. Ann Emerg Med, vol 22, sup 3, 1993, pp 1652-1658.

[2] Hargarten KM, Stueven HA, Waite EM et al. Pre-hospital experience with defibrillation of c oarse ventricular fibrillation: a ten-year review. Ann Emerg Med, vol 19, sup 2, 1990, pp 157-162.

[3] Price RA. Predicting successful defibrillation–Are we there yet?. Resuscitation, vol 79, 2008, pp 343-345.

[4] Neurauter A, Eftestøl T, Kramer-Johansen J et al. Improving countershock success prediction during cardiopulmonary resuscitation using ventricular fibrillation features from higher ECG frequency bands. Resuscitation, vol 79, 2008, pp 453-459.

[5] Ristagno G, Gullo A, Berlot G et al. Prediction of successful defibrillation in human victims of out -of hospital cardiac arrest: a r etrospective electrocardiographic analysis. Anaesth Intensive Care, vol 36, sup 1, 2008, pp 46-50.

[6] Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. JAMA, vol 293, sup 3, 2005, pp 299-304.

[7] Irusta U, Ruiz J, de Gauna SR et al. A Least Mean-Square Filter for the Estimation of the Cardiopulmonary Resuscitation Artifact Based on the Frequency of t he Compressions. IEEE Trans Biomed Eng, vol 56, sup 4, 2009, pp 1052-1062.

[8] Aramendi E, de Gauna SR, Irusta U et al. Detection of ventricular fibrillation in the presence of cardiopulmonary resuscitation artefacts. Resuscitation 2007; 72(1): 115–123.

[9] de Gauna SR, Ruiz J, Irusta U et al. A method to remove CPR artefacts from human ECG using only the recorded ECG. Resuscitation 2008; 76(2): 271–278.

[10] ILCOR. ALS-D&P-015B. Worksheet for evidence-based review of science for emergency cardiac care, 2009.

[11] Eftestøl T, Sunde K, Aase SO et al. Predicting outcome of defibrillation by spectral characterization and nonparametric classification of ve ntricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Circulation, vol 102, sup 13, 2000, pp 1523-1529.

[12] Neurauter A, Eftestøl T, Kramer-Johansen J et al. Prediction of countershock success using single features from multiple ventricular fibrillation frequency bands and feature combinations using neural networks. Resuscitation, vol 73, 2007, pp 253-263.

Clasificación bayesiana de sujetos roncadores con Síndrome de Apnea Hipoapnea del Sueño mediante un método Kernel

J. Solà-Soler[1,2], J.A. Fiz[2,3], J. Morera[3], R. Jané[1,2]

[1] Departament ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, España

[2] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España; CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España ({jordi.sola,raimon.jane}@upc.edu,

[3] Servicio de Neumología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, España, jafiz@msn.com, josepmorera.germanstrias@gencat.net

Resumen

El gold standard para diagnosticar el Síndrome de Apnea Hipoapnea del Sueño (SAHS) es la polisomnografía (PSG), un procedimiento caro y laborioso. Resultaría de mucha ayuda disponer de un método de screening sencillo que permitiera determinar la severidad de un sujeto antes de realizarle una PSG. En la literatura se han reportado diferencias significativas en las características acústicas del ronquido entre roncadores simples y pacientes con SAHS. La mayoría de estudios suele clasificar los sujetos en dos grupos a partir de un umbral de Índice de Apnea-Hipoapnea (AHI). Recientemente se ha propuesto un clasificador multigrupo bayesiano con estimación Gaussiana de la función de densidad de probabilidad (PDF), usando características del ronquido pero también información de las apneas. En este trabajo mostramos que un clasificador bayesiano con estimación Kernel de la PDF mejora la aproximación Gaussiana, y permite la clasificación de sujetos con SAHS en tres grupos en función de su severidad. El clasificador utiliza sólo información obtenida de los ronquidos. El método propuesto podría ser la base de un procedimiento de screening de SAHS con un solo canal basado en el ronquido.

1. Introducción

El Síndrome de Apnea Hipoapnea del Sueño (SAHS) es una patología ampliamente extendida cuyo síntoma más temprano suele ser el ronquido. Las repercusiones del ronquido pueden ir desde la no interrupción del sueño hasta una disrupción continua del mismo [1]. El *gold standard* para diagnosticar SAHS es la polisomnografía (PSG), un procedimiento laborioso y caro. Resultaría de mucha utilidad disponer de un método de screening que ayudara a los neumólogos a determinar a priori la severidad de un sujeto para priorizar mejor la programación de PSG.

Numerosos estudios han hallado diferencias significativas en las características acústicas del ronquido entre sujetos sanos y pacientes con SAHS [2]-[4]. Esos estudios suelen clasificar a los sujetos roncadores en dos grupos mediante un umbral de Índice de Apnea-Hipoapnea (AHI). Sin embargo, no proporcionan más detalle sobre la severidad del sujeto. Un trabajo reciente de nuestro grupo ha analizado a los sujetos roncadores con SAHS en varios grupos [5]. Otros autores han usado un clasificador de Bayes basado en parámetros del ronquido y las apneas, con aproximación Gaussiana de la función de densidad de probabilidad (PDF) [6]. Pero en general los datos no siguen una distribución normal.

Nuestro estudio está basado en un solo canal, el sonido respiratorio. Basándonos únicamente en la información extraída de los ronquidos, investigamos las prestaciones de un clasificador de Bayes con estimación Kernel de la PDF comparándolo con la estimación Gaussiana. En cada caso, el conjunto de parámetros óptimo se obtiene mediante un algoritmo de selección automático.

2. Material y Métodos

2.1 Adquisición de señales y Base de datos

El sonido respiratorio se adquirió mediante un micrófono electret unidireccional encapsulado, acoplado a la piel a través de un encapsulado cónico, y sujetado al nivel del cartílago cricoides mediante una banda elástica. Los registros se llevaron a cabo durante las sesiones de polisomnografía en el Laboratorio del Sueño del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona. El sonido se amplificó y filtró paso-banda entre 70 y 2000 Hz con un filtro analógico Butterworth, y se digitalizó a 5000 muestras/s mediante un conversor A/D de 12 bits.

Los episodios de ronquido se identificaron mediante un detector automático previamente entrenado y validado, desarrollado por nuestro grupo [5],[7]. El detector se diseñó para identificar los episodios de ronquido en sujetos con y sin SAHS, y para rechazar el resto de sonidos respiratorios como son la respiración normal, la tos, la voz y otros artefactos. Para la clasificación de sujetos se usaron todos los ronquidos detectados durante la noche. En la Tabla 1 se muestran las características de los 36 sujetos de la base de datos (Número total de ronquidos=65625).

La American Academy of Sleep Medicine propone estratificar la severidad del SAHS en cuatro niveles de acuerdo a los umbrales AHI=5h^{-1}, 15h^{-1} y 30h^{-1} [8]. En este artículo abordamos la clasificación de sujetos roncadores en tres grupos de severidad de SAHS dados por los umbrales AHI=5h^{-1} y AHI=30h^{-1}. De esta forma

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DE LA BASE DE DATOS

		G1	G2	G3	p_{12}	p_{13}	p_{23}
Sujetos (N=36)	H/M	10/3	7/4	8/4	---	---	---
Edad (años)	m	45	48	52	0.706	0.096	0.460
	s	11	12	10			
BMI (kg/m^2)	m	27.1	28.9	32.9	0.339	0.012	0.085
	s	4.4	4.1	6.0			
AHI (1/h)	m	1.8	8.7	44.1	<0.001	<0.001	<0.001
	s	1.5	2.5	20.2			
Num. Ronq.	m	1226	2243	2084	0.068	0.044	0.580
	s	1289	1177	937			
	T	15942	24672	25011			

H=Hombres, M=mujeres, m=media, s= desviación estándar, BMI=Índice de masa corporal, AHI=Índice de apnea-hipoapnea, T=Número total de ronquidos, G1=AHI<5, G2=5≤AHI<30, G3=AHI≥30, p_{xy}=Significación estadística del Test U de Mann-Whitney U entre los grupos x e y.

cada grupo tendrá un tamaño comparable dados los sujetos disponibles en nuestra base de datos. Los grupos son G1 (no SAHS, AHI<$5h^{-1}$), G2 (SAHS ligero a moderado, $5h^{-1}$≤AHI<$30h^{-1}$) y G3 (SAHS severo, AHI≥$30h^{-1}$). Todos los sujetos son roncadores (el número total de ronquidos por sujeto oscila entre 117 a 4214).

2.2 Caracterización del ronquido

En nuestros estudios previos hemos desarrollado diversas técnicas para el análisis y caracterización del ronquido en los dominios temporal y frecuencial. En el dominio temporal los ronquidos se caracterizan por el periodo de las vibraciones sonoras o *pitch*. La curva de pitch de cada ronquido se parametriza por: su valor medio (P_m); su desviación estándar (P_s); su rango intercuartílico (P_{iqr}); la densidad de pitch (P_{dens}), definida como la fracción de tiempo con pitch respecto a la duración total del ronquido; y el número de intervalos con pitch dentro de un ronquido (P_{ints}) [9].

El contenido frecuencial del ronquido se calcula a través de la Densidad Espectral de Potencia (PSD). La forma de la PSD se caracteriza mediante un conjunto de parámetros [10]: las frecuencias media, mediana, pico y máxima (F_{mean}, F_{med}, F_{peak}, F_{max}); la desviación estándar en frecuencia (*StdDev*); y los coeficientes de simetría y aplanamiento (*Csymm, CFlatn*). La distribución de energía dentro de la PSD se mide a través de los ratios de potencia en tres bandas de frecuencias de interés: *B=(0,500)Hz*, *B=(100,500)Hz* y *B=(0,800)Hz*. La energía en cada banda se calcula respecto a la energía total (RW_B) y respecto a la energía fuera de esta banda ($Rout_B$).

Las cavidades nasal y bucal introducen resonancias en el sonido del ronquido. Estas se pueden medir a través de los picos de la Envolvente Espectral, los llamados formantes. Cada formante se caracteriza por su frecuencia F_i, su amplitud M_i con respecto al máximo, y su atenuación L_i [11].

Las variables independientes X_k del modelo de clasificación se seleccionan de forma automática entre todos los parámetros del ronquido derivados de la intensidad sonora, la PSD, la Envolvente Espectral y el pitch. El número de variables independientes se ha limitado a 10.

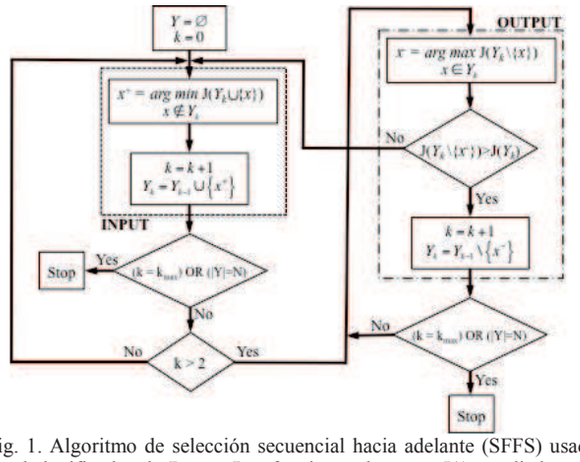


Fig. 1. Algoritmo de selección secuencial hacia adelante (SFFS) usado en el clasificador de Bayes. Las funciones de coste *J(.)* estudiadas son NPV_{G1}, ACC y TFN. Al finalizar, el modelo óptimo se considera Y_{opt} = arg max {$J(Y_k)$}.

2.3 Clasificador Bayes Naive

La regla de Bayes proporciona una forma directa de clasificación multigrupo de sujetos. Las variables independientes X_k se suponen independientes (aproximación Naive Bayes) de forma que su PDF conjunta pueda factorizarse como producto de las PDF's individuales. La aproximación Naive se ha reportado que da buenos resultados en muchos escenarios [12]. Para evitar cálculos con cantidades numéricas extremadamente pequeñas, se suele usar el logaritmo de las PDF's en lugar de las propias PDF's. De esta forma, en un modelo de Bayes con K variables independientes $X_1,\ldots, X_K$, una observación dada (x_{j1}, ..., x_{jK}) se clasificaría en el grupo G_{class} dado por:

$$\begin{aligned} G_{class} &= \underset{i=1:3}{\arg\max}\left\{P(G_i)\cdot p_{X_1,\ldots,X_K}\left(x_{j1},\ldots,x_{jK}\,|\,G_i\right)\right\}\approx \\ &\approx \underset{i=1:3}{\arg\max}\left\{\hat{P}(G_i)\cdot\prod_{k=1}^{K}\hat{p}_{X_k}\left(x_{jk}|G_i\right)\right\}= \\ &= \underset{i=1:3}{\arg\max}\left\{\log\left(\hat{P}(G_i)\right)+\sum_{k=1}^{K}\log\left(\hat{p}_{X_k}\left(x_{jk}|G_i\right)\right)\right\} \end{aligned} \quad (1)$$

La probabilidad $P(G_i)$ de pertenecer a cada clase se ha estimado por el número de sujetos en esa clase respecto al número total de sujetos. En estudios previos otros autores han usado una aproximación gaussiana para las PDF condicionales $p_{Xk}(X_k|G_i)$ de las variables independientes [5]. Si embargo, en general los datos disponibles no se distribuyen de forma normal, con lo cual es mejor utilizar una estimación de la PDF basada en Kernel. Dada una función de kernel simétrica $K(\cdot)$ y un conjunto de N observaciones $(x_{1k}, \ldots, x_{Nk})^T$ de la variable independiente X_k, la PDF estimada viene dada por

$$\hat{p}_{X_k}(x)=\frac{1}{N}\sum_{j=1}^{N}K\left(\frac{x-x_{jk}}{h}\right) \quad (2)$$

donde h es el ancho de banda del kernel [12]. En este trabajo comparamos la estimación Kernel de la PDF con la estimación gaussiana. En ambos casos, el conjunto óptimo de variables independientes se selecciona de forma automática mediante el algoritmo de selección paso a paso hacia adelante (SFFS) descrito en la Fig.1. En cada paso, se seleccionan las variables que deben entrar o salir del modelo según una función de coste *J(·)* a optimizar.

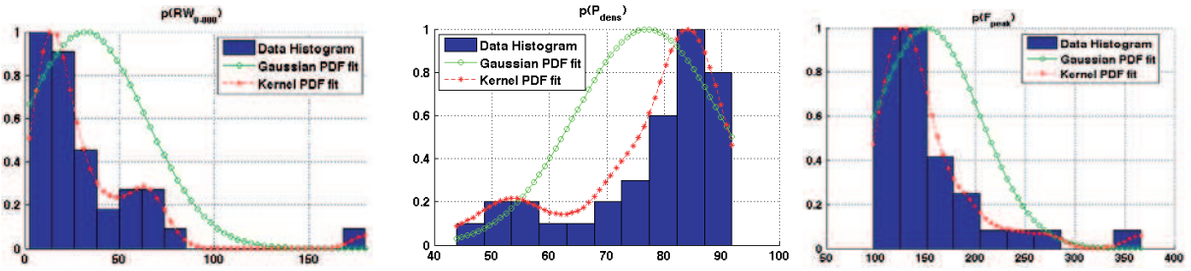


Fig. 2. Histograma de los datos, estimación de la PDF Gaussiana (círculos) y Kernel (asteriscos) para los parámetros del ronquido $RW_{0\text{-}800}$, P_{dens} y F_{peak}.

Considérese la siguiente matriz de confusión:

$$C=\begin{pmatrix} G1_{G1} & G2_{G1} & G3_{G1} \\ G1_{G2} & G2_{G2} & G3_{G2} \\ G1_{G3} & G2_{G3} & G3_{G3} \end{pmatrix} \quad (3)$$

donde Gi_{Gj} es el número de sujetos del grupo Gj que han sido clasificados en el grupo Gi. Definimos tres funciones de coste de interés: el valor predictivo negativo (NPV) del grupo de sujetos sanos (G_1, AHI<5h^{-1}) dado por

$$NPV_{G1} \equiv G1_{G1} / (G1_{G1} + G2_{G1} + G3_{G1}) \quad (4)$$

El número total de falsos negativos (TFN), eso es, el número de sujetos clasificados en un grupo con una severidad inferior a la que deberían:

$$TFN \equiv G1_{G2} + G1_{G3} + G2_{G3} \quad (5)$$

Y la exactitud global en la clasificación (ACC), definida como

$$ACC \equiv \frac{tr(C)}{sum(C)} \quad (6)$$

donde *sum(C)* es la suma de todos los elementos y *tr(C)* es la traza de la matriz de confusión. El algoritmo SFFS involucra una sola función de coste (principal) *J(·)*. Si en una iteración dada el máximo o el mínimo de *J(·)* se alcanza para diversos conjuntos de variables, se utiliza una segunda función de coste *J2(·)* para seleccionar el mejor conjunto. Se ha estudiado las prestaciones del algoritmo SFSS con las 6 posibles combinaciones de funciones de coste (4)-(6) actuando como *J(·)* y *J2(·)*.

Después de seleccionar el conjunto óptimo de variables independientes con el algoritmo SFFS, los modelos resultantes se evaluaron mediante la técnica de validación cruzada.

3. Resultados

La Fig. 2 muestra una comparación de los dos métodos de estimación de la PDF en tres parámetros del ronquido. Podemos observar como en general los datos no siguen una distribución normal. En algunos casos incluso se observa una distribución bimodal, la cual se aproxima bien con la estimación de la PDF basada en Kernel.

La evolución del algoritmo SFFS para las diferentes combinaciones de las funciones de coste *J(·)* y *J2(·)* se muestra en la Fig.3 para la estimación PDF basada en Kernel. Las mejores prestaciones se obtienen para J=ACC (Fig.3a) y J=NPV_{G1} (Fig.3b). En estos casos, los resultados resultan ser independientes de la elección de la medida secundaria *J2(·)*, así que sólo se muestra una de las combinaciones.

La matriz de confusión (3) de los modelos óptimos se

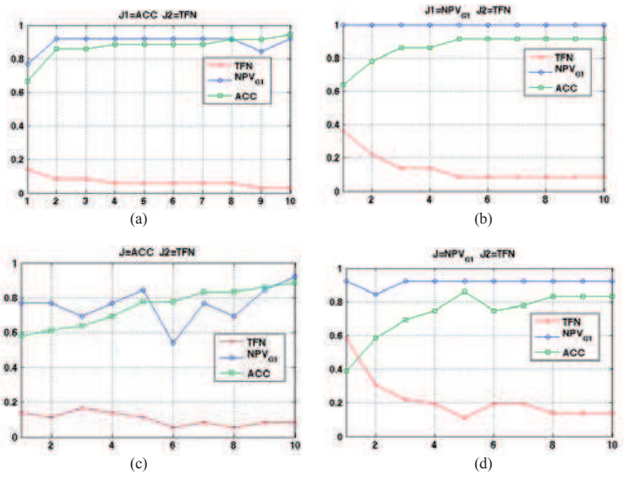


Fig. 3. Evolución del algoritmo SFFS para las diferentes combinaciones de las funciones de coste *J(·)* y *J2(·)* usando el método de estimación de la PDF (a,b) Kernel y (c,d) Gaussiano.

muestra en la Tabla 2 para la estimación de la PDF gaussiana, y en la Tabla 4 para la estimación de la PDF basada en Kernel. Se puede observar que el método basado en Kernel tiene mejores prestaciones que el método gaussiano en la mayoría de casos.

Las correspondientes matrices de confusión para la validación cruzada se muestran en las Tablas 3 y 5 para la estimación gaussiana y Kernel, respectivamente. En la validación, el modelo con PDF basada en Kernel usando J=ACC proporciona el mejor balance de bajo TFN y alto NPV_{G1} (Tabla 5a,b).

4. Discusión y Conclusiones

La mayoría de estudios reportados suelen clasificar a los sujetos roncadores en dos grupos basándose en un solo umbral de AHI [2]-[4], o analizan parámetros en tres grupos de sujetos sin abordar la clasificación [5]. El clasificador multigrupo propuesto recientemente por Ben-Israel *et al.* [6] utiliza el método Bayes con información del ronquido, pero también con características relacionadas con las apneas, las cuales requieren sincronizar la señal acústica con las señales de la PSG. Esta complejidad adicional permite el uso de una estimación gaussiana sub-óptima de la PDF.

El método propuesto proporciona una forma de clasificar sujetos roncadores de acuerdo a la severidad de su SAHS, basándose exclusivamente en las características del ronquido obtenidas mediante un sistema de un solo canal. El método podría ser la base de un proceso de *screening* preliminar. El valor del NPV_{G1} debería ser lo más alto posible, ya que cada sujeto sano que se envía por error a

TABLA 2
MATRIZ DE CONFUSIÓN DE LOS MODELOS DE CLASIFICACIÓN **ÓPTIMOS** (ESTIMACIÓN PDF **GAUSSIANA**)

	J=ACC, J2=TFN NPV_{G1}=92.3% TFN=8.3%			J=ACC, J2= NPV_{G1} NPV_{G1}=76.9% TFN = 5.5%			J= NPV_{G1}, J2=ACC NPV_{G1}=92.3% TFN = 13.9%			J= NPV_{G1}, J2=TFN NPV_{G1}=100% TFN = 13.9%		
	Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Grupo Original (%) G1	*92.3*	0	7.7	*76.9*	7.7	15.4	*92.3*	0	7.7	*100*	0	0
G2	27.3	72.7	0	9.1	90.9	0	9.1	90.9	0	0	100	0
G3	0	0	100	0	8.3	91.7	8.3	25	66.7	0	25	75
	(a)			(b)			(c)			(d)		

TABLA 3
MATRIZ DE CONFUSIÓN DE LA **VALIDACIÓN** CRUZADA DE LOS MODELOS ÓPTIMOS (ESTIMACIÓN PDF **GAUSSIANA**)

	J=ACC, J2=TFN NPV_{G1}=46.1% TFN = 36.1%			J=ACC, J2= NPV_{G1} NPV_{G1}=46.1% TFN = 25.0%			J= NPV_{G1}, J2=ACC NPV_{G1}=61.5% TFN = 33.3%			J= NPV_{G1}, J2=TFN NPV_{G1}=61.5% TFN = 33.3%		
	Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Grupo Original (%) G1	*46.1*	23.1	30.8	*46.1*	23.1	30.8	*61.5*	23.1	15.4	*61.5*	23.1	15.4
G2	36.4	18.2	45.4	45.4	27.3	27.3	45.4	36.4	18.2	45.4	36.4	18.2
G3	25.0	50.0	25.0	8.3	25.0	66.7	25.0	33.3	41.7	25.0	33.3	41.7
	(a)			(b)			(c)			(d)		

TABLA 4
MATRIZ DE CONFUSIÓN DE LOS MODELOS DE CLASIFICACIÓN **ÓPTIMOS** (ESTIMACIÓN PDF BASADA EN **KERNEL**)

	J=ACC, J2=TFN NPV_{G1}=92.3% TFN = 2.8%			J=ACC, J2= NPV_{G1} NPV_{G1}=92.3% TFN = 2.8%			J=NPV_{G1}, J2=ACC NPV_{G1}=100% TFN = 8.3%			J=NPV_{G1}, J2=TFN NPV_{G1}=100% TFN = 8.3%		
	Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Grupo Original (%) G1	*92.3*	0	7.7	*92.3*	0	7.7	*100*	0	0	*100*	0	0
G2	9.1	90.9	0	9.1	90.9	0	0	100	0	0	100	0
G3	0	0	100	0	0	100	0	25	75	0	25	75
	(a)			(b)			(c)			(d)		

TABLA 5
MATRIZ DE CONFUSIÓN DE LA **VALIDACIÓN** CRUZADA DE LOS MODELOS ÓPTIMOS (ESTIMACIÓN PDF BASADA EN **KERNEL**)

	J=ACC, J2=TFN NPV_{G1}=53.8% TFN = 30.6%			J=ACC, J2= NPV_{G1} NPV_{G1}=53.8% TFN = 30.6%			J=NPV_{G1}, J2=ACC NPV_{G1}=53.8% TFN = 41.7%			J=NPV_{G1}, J2=TFN NPV_{G1}=53.8% TFN = 41.7%		
	Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)			Grupo Clasificado (%)		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3	G1	G2	G3
Grupo Original (%) G1	*53.8*	15.4	30.8	*53.8*	15.4	30.8	*53.8*	15.4	30.8	*53.8*	15.4	30.8
G2	36.4	36.4	27.2	36.4	36.4	27.2	27.3	63.6	9.1	27.3	63.6	9.1
G3	16.7	41.7	41.7	16.7	41.7	41.7	33.3	33.3	33.4	33.3	33.3	33.4
	(a)			(b)			(c)			(d)		

una segunda etapa (PSG) supone un alto coste para la Sanidad Pública. El TFN también debería mantenerse al mínimo, para no confundir ningún paciente con SAHS (G2 o G3) con un sujeto sano. Actualmente se está mejorando el método para obtener mejores resultados de validación.

Referencias

[1] D.J. Eckert, A. Malhotra, "Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea", *Proc Am Thorac Soc*, vol. 5, pp. 144-153, 2008.

[2] A. K. Ng, T. S. Koh, E. Baey, T. H. Lee, U. R. Abeyratne, K. Puvanendran, "Could formant frequencies of snore signals be an alternative means for the diagnosis of obstructive sleep apnea?", *Sleep Med*, vol. 9(8), pp. 894-898, 2008.

[3] A. S. Karunajeewa, U. R. Abeyratne, C. Hukins, "Multi-feature snore sound analysis in obstructive sleep apnea-hypopnea sindrome", *Physiol Meas*, vol. 32(1), pp. 83-97, 2011.

[4] D. Pevernagie, R. M. Aarts, M. De Meyer, "The acoustics of snoring", *Sleep Med Rev*, vol. 14(2), pp. 131-144, 2010.

[5] Fiz, J. A., Jané, R., Solà-Soler, J., Abad, J., García, M. Á. and Morera, J. , "Continuous analysis and monitoring of snores and their relationship to the apnea-hypopnea index". *The Laryngoscope*, 120: 854–862. doi: 10.1002/lary.20815, 2010.

[6] N. Ben-Israel, A. Tarasiuk, Y. Zigel, "Nocturnal sound analysis for the diagnosis of obstructive sleep apnea", *32nd Ann Intl Conf of the IEEE EMBS*, 2010, pp. 6146-6149.

[7] R. Jané, J.A. Fiz, J. Solà-Soler, S. Blanch, P. Artis, J. Morera, "Automatic snoring signal analysis in sleep studies", *25th Ann Intl Conf of the IEEE EMBS*, 2003, Vol.1, pp. 366-369.

[8] W. W. Flemons 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*, vol. 124, nº. 4, p. 1543-1579, Oct. 2003.

[9] J. Solà-Soler, R. Jané, J.A. Fiz, J. Morera, "Pitch analysis in snoring signals from simple snorers and patients with obstructive sleep apnea", *24th Ann Intl Conf of the IEEE EMBS*, vol.2, 2002, pp. 1527-1528.

[10] J. Solà-Soler, R. Jané, J.A. Fiz, J. Morera, "Variability of snore parameters in time and frequency domains in snoring subjects with and without Obstructive Sleep Apnea", *27th Ann Intl Conf of the IEEE EMBS,* 2005, pp. 2583-2586,.

[11] J. Solà-Soler, R. Jané, J.A. Fiz, J. Morera, "Spectral envelope analysis in snoring signals from simple snorers and patients with Obstructive Sleep Apnea", *25th Ann Intl Conf of the IEEE EMBS* vol.3, 2003, pp. 2527-30.

[12] A.K. Jain, R.P.W. Duin, Jianchang Mao, "Statistical pattern recognition: a review", *IEEE Trans on Patt Anal Mach Intel*, vol. 22, pp. 4-37, 2000.

Un algoritmo de inteligencia artificial para la detección automática de nivel de intensidad y mecanismo metabólico predominante durante la actividad física mediante acelerometría multiaxial y ritmo cardíaco

F. García García[1,2], P.J. Benito Peinado[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2], M.E. Hernando Pérez[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETS Ingenieros de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; {fgarcia,egomez,elena}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina CIBER-BBN, Madrid, España

[3] Laboratorio de Fisiología del Ejercicio, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (INEF), Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; pedroj.benito@upm.es

Resumen

En este trabajo se propone y evalúa un algoritmo de aprendizaje inteligente para el reconocimiento automático de patrones de actividad física a partir de señales simultáneas de acelerometría multiaxial y frecuencia cardiaca. Los datos (179.8h en total) fueron adquiridos en dos experimentos: uno en condiciones libres (149.35h), otro en circuitos de gimnasio (30.45h); y posteriormente agrupados por niveles de intensidad (sedentaria/moderada/vigorosa), según sus equivalentes metabólicos (MET). Asimismo, durante 16.8h se registró qué mecanismo metabólico (aeróbico/mixto/anaeróbico) era predominante.

El esquema de aprendizaje propuesto se compone de: definición de características, extracción de las más significativas mediante algoritmos genéticos, clasificación supervisada usando un perceptrón multicapa (MLP) y, por último, aplicación de un modelo markoviano oculto (HMM) para incorporar información sobre tendencias temporales. El rendimiento en clasificación se evaluó en 30 repeticiones de validación cruzada; obteniéndose exactitudes elevadas (88.83±1.00% intensidad, 88.74±8.30% metabolismo predominante) y una detección satisfactoria (hasta 81.21%) para aquellas clases con menor representación en el universo de aprendizaje. Además, los errores resultaron ser mayoritariamente breves y transitorios; por tanto, con un escaso impacto práctico.

En consecuencia, consideramos que nuestra propuesta es viable y útil para la monitorización ambulatoria de la actividad física diaria y el seguimiento de planes de ejercicio, así como para estudiar la influencia de diferentes tipos de ejercicio; por ejemplo, sobre el control metabólico en pacientes diabéticos.

1. Introducción, motivación y objetivos

La automatización de la monitorización ambulatoria del estilo de vida y la práctica de actividad física tiene el potencial de redundar en una atención médica de mayor calidad y personalización; en concreto, para aquellas personas que sufren condiciones crónicas para las que es recomendable un ejercicio físico regular: afecciones cardiovasculares y/o respiratorias, obesidad, diabetes, etc.

Sin embargo, las técnicas "gold standard" de referencia en medición de consumo energético (calorimetría indirecta, agua doblemente marcada) resultan demasiado costosas y poco prácticas fuera del laboratorio; por lo que se tiende a sustituirlas por otras, como: la acelerometría y el registro de ritmo cardíaco. Aunque los acelerómetros registran el movimiento en múltiples ejes de manera bastante exacta fidedigna, su sensibilidad es muy limitada o nula cuando el ejercicio implica partes del cuerpo distintas a donde se ubicó el sensor. Asimismo, varias publicaciones han demostrado que la exactitud alcanzable en la estimación de consumos energéticos depende sobremanera de si el ejercicio realizado es comparable en tipo e intensidad con el que se utilizó al desarrollar el método (véase [1], por ejemplo). Por otra parte, también es muy habitual el uso de pulsómetros, ya que éstos recogen la respuesta fisiológica del organismo ante la actividad física y existe una relación fuertemente lineal con el consumo aeróbico de O_2 a intensidades intermedias (110–150bpm [2]). No obstante, esta linealidad se ve afectada negativamente por diversos factores (estrés, medicamentos, enfermedad, etc.) y tampoco es válida con ejercicio anaeróbico [3]. En consecuencia, cada vez más especialistas en el ámbito de las ciencias de la actividad física y la medicina deportiva cuestionan el uso aislado de acelerómetros o pulsómetros, abogando por su uso en conjunto [2].

Tanto en dispositivos comerciales como en la mayoría de la literatura científica, la clasificación de actividad física según niveles de intensidad suele basarse sencillamente en umbrales (o bien para acelerometría, o bien para pulso cardíaco, nunca para ambas simultáneamente); y ya sea mediante valores constantes [4], o personalizados a cada individuo [5]. Sin embargo, algunos autores comienzan a explorar el uso de clasificadores más elaborados [6][7].

En este trabajo propondremos y evaluaremos un algoritmo que combina diferentes técnicas estadísticas de inteligencia artificial (IA), aprendizaje de máquinas y modelado temporal; con el objetivo de clasificar automáticamente la actividad física según su intensidad, identificando para ello patrones subyacentes a las señales simultáneas de aceleración y pulso cardíaco. Por último; aplicaremos nuestro algoritmo de IA a la distinción entre ejercicio aeróbico y anaeróbico; ya que actividades físicas de distinta naturaleza acarrean efectos fisiológicos significativamente diferentes entre sí; por ejemplo, sobre el control metabólico en pacientes diabéticos [8].

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales, experimentos y participantes

Seleccionamos un modelo de acelerómetro ActiTrainer Research (ActiGraph, EEUU), ampliamente validado en la literatura, y que proporciona comunicación inalámbrica con pulsómetros Polar Wearlink (Polar, Finlandia). El equipo (51g, 86×33×15mm, rango dinámico ±3G, muestreo a 30Hz) se configuró para registrar: aceleración biaxial, cuenta de pasos (funcionalidad podómetro) y ritmo cardíaco; en intervalos de 10s, para que así las medidas cardíacas tuvieran significación fisiológica. Siguiendo las indicaciones del fabricante, el acelerómetro se fijó a la cadera, con sus ejes primario y secundario en orientación vertical y antero-posterior, respectivamente.

Se realizaron dos experimentos de adquisición de datos. En el primero, el objetivo fue registrar en condiciones libres actividad física de diversas índoles e intensidades (reposo, trabajo de oficina, transporte, tareas domésticas, deportes variados: baile, karate, carrera, bicicleta, etc.) y realizados por individuos en un rango amplio de forma física. Los voluntarios completaron un informe detallando tipo e intensidad de la actividad, su hora de comienzo y duración. Por contra; el segundo experimento se realizó en laboratorio y bajo condiciones controladas: medición directa de consumo de O_2, circuitos de entrenamiento en máquinas de gimnasio con carga y duración pre-establecidas, población homogénea (ligero sobrepeso), etc. Si es de su interés, el lector puede encontrar una descripción más detallada de los experimentos, circuitos de ejercicio y protocolos de participación en: PRONAF (Trial registration ClinicalTrials.gov NCT01116856); así como en [9] y [10]. Véase también la Figura 1.

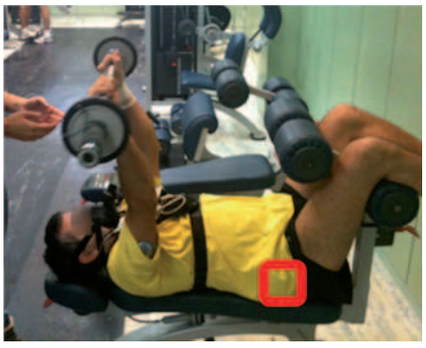


Figura 1. *Voluntario realizando un ejercicio de 'press de banca' (Circuito Peso Libre) Exp2. El recuadro rojo resalta la ubicación del acelerómetro ActiTrainer.*

	Exp. 1 7 particip. 149.35h (83.1%)	***Exp. 2*** 9 particip. 30.45h (16.9%)	***Total*** 16 particip. 179.80h (100.0%)
Sedentaria <3 METs	105.40h (70.6%)	12.45h (40.9%)	117.85h (65.5%)
Moderada 3–6 METs	26.42h (17.7%)	5.23h (17.2%)	31.65h (17.6%)
Vigorosa >6 METs	17.53h (11.7%)	12.77h (41.9%)	30.30h (16.9%)

Tabla 1. *Resumen de los datos disponibles; divididos por experimentos y niveles de intensidad (en METs).*

Una vez registrados, los datos de ambos experimentos fueron agrupados manualmente en 3 niveles de actividad estándar (veáse la Tabla 1), de acuerdo a su equivalente metabólico (MET) según el compendio de Ainsworth *et al.*[11]: actividad sedentaria (<3 METs), moderada (3–6 METs) e intensa (>6 METs). Asimismo, durante 16.8h se registró qué mecanismo metabólico –aeróbico (40.48%), anaeróbico (38.69%) o mixto entre ambos (20.83%)– era predominante en el ejercicio.

2.2. Métodos

Definición de características

La primera fase de nuestro algoritmo consiste en dividir las señales en segmentos mediante ventanas rectangulares sin solapamiento. La longitud de dicha ventana de análisis implica un compromiso entre: resolución temporal por un lado –ventanas cortas–, y la definición de características representativas de los fenómenos subyacentes –ventanas largas–. En trabajos previos valoramos diferentes configuraciones, optando finalmente por ventanas de 2 min (12 muestras) [10].

A continuación, sobre las señales troceadas se computan diferentes estadísticos (35 en total): máximos y mínimos, medias y desviaciones típicas, coeficientes de correlación de Pearson entre pares de magnitudes, etc.

Reducción de dimensionalidad

En [10], para este fin proponíamos una proyección PCA (Principal Component Analysis) en la que una serie de nuevas características eran extraídas como combinación lineal de las originales. Si bien se trata de una técnica ampliamente usada, y que aproxima la transformación de óptima de Karhunen-Loève (KLT) con datos cuya distribución es gaussiana; el hecho de que se ponderen características de distinta naturaleza (incluso con unidades diferentes) hace que las nuevas características resultantes carezcan de cualquier interpretabilidad intuitiva.

Como alternativa al PCA, en este trabajo exploramos el uso de algoritmos genéticos en tareas de optimización. Los individuos de la población, los cuales se combinarán genéticamente entre sí durante generaciones, representan subconjuntos de características. La función de mérito a optimizar en la población engloba tanto la exactitud total en clasificación, como la habilidad para reflejar la distinción entre aquellas clases de actividad física menos representadas en el universo de datos de entrenamiento (a través de sus F-Medidas, ver más adelante).

Clasificación supervisada MLP

En [10], la clasificación se obtenía mediante la aplicación de técnicas de clustering con aprendizaje no supervisado: *k*-means y Gaussian Mixture Models (GMM), logrando la primera opción unas prestaciones ligeramente superiores.

A diferencia de [10], aquí utilizaremos como clasificador de actividad física una red neuronal clásica: un perceptrón multicapa (MLP) funcionando en aprendizaje supervisado y con una única capa intermedia. El número de neuronas de dicha capa fue escogido mediante validación cruzada anidada ("nested cross-validation"), como aquel valor que maximizara el rendimiento global del MLP. Resultó igual a 10 neuronas.

Modelo de evolución temporal HMM

En la práctica, cuando cualquier individuo realiza una cierta actividad física, es bastante poco común que su tipo e intensidad fluctúen rápidamente. Ocurre más bien lo contrario: suelen observarse tramos de tiempo largos en los que el nivel de intensidad –y el tipo metabólico predominante– se mantienen constantes durante intervalos que exceden ampliamente la longitud de nuestra ventana de análisis (2 min). Por tanto, existe una correlación considerable entre instantes consecutivos.

El MLP no es capaz por sí solo de aprovechar este tipo de información; lo cual solucionaremos mediante un modelo oculto de Markov (HMM), como ya han propuesto otros autores en la literatura científica [12]. En nuestro caso: a) el fenómeno observable será la tentativa de clasificación que ofrece el perceptrón y, b) el proceso oculto será el estado real en los datos de entrenamiento disponibles.

Evaluación del rendimiento en clasificación

A pesar de que la exactitud es la métrica más habitual para evaluar cómo de bien funciona un clasificador automático, tiene la desventaja de minusvalorar sus logros cuando hay varias clases posibles y algunas de ellas aparecen poco representadas en el universo de datos de entrenamiento. Como ése es nuestro caso (p.ej. el nivel sedentario asciende al 65.5% del total de datos); utilizaremos las siguientes métricas alternativas:

$$\mathrm{Precis} = \frac{\mathrm{VerdPos}}{\mathrm{VerdPos+FalsPos}} \quad \mathrm{Recall} = \frac{\mathrm{VerdPos}}{\mathrm{VerdPos+FalsNeg}}$$

$$\mathrm{F\text{-}Medida} = 2\frac{\mathrm{Precis}\cdot\mathrm{Recall}}{\mathrm{Precis+Recall}}$$

Ecuación 1. *Definición de Precisión, Recall y F-Medida. Ésta última equivale a la media armónica de las otras dos.*

Para la clasificación de la actividad física por niveles de intensidad, el rendimiento total del algoritmo completo fue evaluado mediante 30 ejecuciones independientes de validación cruzada con 10-folds (10 ejecuciones y 3-folds para el mecanismo metabólico, debido a la menor disponibilidad de datos). No se utilizó estratificación pura pues eliminaría la coherencia temporal de los datos; sino una estratificación por secuencias.

3. Resultados

El proceso de selección genética de características escogió como los descriptivos más útiles estadísticos relativos tanto a la aceleración como a la frecuencia cardíaca. Las características más sensibles a outliers (máximos y mínimos en la ventana) también mostraron un importante poder descriptivo, en lugar de verse afectados desfavorablemente por artefactos y/o ruido.

En la Tabla 2 encontramos un resumen de los resultados en clasificación de nuestro algoritmo según la intensidad de ejercicio. Comparados con la propuesta [10], un test-t unpaired concluye que el rendimiento es estadísticamente superior en todas las magnitudes contempladas ($p<0.01$); excepto la F-Medida de la actividad moderada ($p=0.17$). De manera similar, la Tabla 3 recoge el comportamiento respecto al mecanismo metabólico predominante. Si bien, no es posible ninguna comparativa con el estudio [10], sí se observan cifras de exactitud y F-Medidas altas.

n=30 μ±σ		**k-*means* & *HMM*** [10]	***MLP & HMM Intensidad***
Exactitud		86.97±0.67%	88.83±1.00%
F-Medida	*Sedentaria*	94.29±0.48%	95.59±0.39%
	Moderada	68.27±1.28%	69.05±2.82%
	Vigorosa	77.88±1.26%	81.21±2.45%

Tabla 2. *Rendimiento de nuestro algoritmo en la tarea de clasificación por niveles de intensidad; comparado con los resultados publicados en [10].*

n=10 μ±σ		***MLP & HMM Mec. Metabólico***
Exactitud		88.74±8.30%
F-Medida	*Aeróbico*	88.14±9.30%
	Mixto	85.04±10.66%
	Anaeróbico	90.82±8.98%

Tabla 3. *Rendimiento de nuestro algoritmo en la tarea de clasificación por mecanismo metabólico predominante. Esta variante del estudio no está disponible en [10].*

Por último, la Figura 2 muestra un ejemplo de clasificación automática de intensidad con aprox. 19h de datos que no se utilizaron en la fase de entrenamiento. Puede observarse cómo, en general, no hay errores a largo plazo y cómo las discrepancias ocurren: a) cuando la "ground truth" oscila (aprox. a las 2.5h y 13h); o b) en transitorios muy repentinos (aprox. a la 1h).

4. Discusión

En lo referente a clasificación de niveles de intensidad, la exactitud lograda (88.83±1.00%) es elevada, mejor que lo obtenido en [10] ($p<0.01$). Además, supera a alternativas similares de la literatura, como Munguia Tapia *et al.* [6]: con una exactitud promedio del 58.40% en clasificación independiente del sujeto; si bien su número de posibles clases era considerablemente mayor.

Otra aportación novedosa de este trabajo radica en la distinción automática de ejercicio aeróbico y anaeróbico, algo que hasta ahora no había sido considerado.

Por otro lado, y en concordancia con las conclusiones de diferentes investigadores del ámbito de las ciencias del deporte (como p. ej. [2]); hemos corroborado que la información de ritmo cardíaco juega un importante papel en la clasificación, pues las características que derivan del pulso fueron sistemáticamente seleccionadas en los algoritmos de búsqueda genética. Nuestra opinión es que el potencial de la señal cardíaca no ha sido aún suficientemente aprovechado por investigadores procedentes del ámbito de la IA, quienes quizás se centran demasiado en exclusiva en la señal de acelerometría. De hecho, [6] acaba descartando la información del pulso.

En la Tabla 2 se aprecia cómo el reconocimiento es peor en intensidades moderadas, apareciendo la gran mayoría de los errores entre los dos niveles de intensidad más altos y detectándose de manera casi perfecta el reposo. Una explicación plausible para este fenómeno es la mayoría abrumadora de datos sedentarios (65.5%), si bien el hecho de que las F-Medidas resultantes sean altas nos lleva a pensar que el algoritmo es capaz de compensar bastante bien el desbalance en los datos de entrenamiento.

Otra posible explicación es la incertidumbre que introduce la forma de construir la "ground truth" con el primer experimento, pues (a pesar de que desechamos cualquier dato con ambigüedades en su descripción) aún hay cierta dependencia respecto a los informes facilitados por los voluntarios. No obstante, hemos considerado fundamental disponer de un volumen importante de datos de ejercicio en condiciones libres, a fin de aproximarnos en lo posible a escenarios realistas de uso.

Finalmente, cabe señalar que en la práctica clínica y en la inmensa mayoría de estudios epidemiológicos, por lo general el seguimiento ambulatorio de estilos de vida y práctica de ejercicio se realiza todavía mediante un único dispositivo: bien podómetro o pulsómetro, raras veces un acelerómetro; y apenas se combinan entre sí. En muchos dispositivos comerciales (como el propio software de ActiTrainer, p. ej.), la estimación de intensidad se basa en esquemas simples y poco robustos, como los umbrales. Ante tal panorama, existe un amplio margen de mejora.

5. Conclusiones

Este trabajo presenta un algoritmo automático de clasificación de actividad física basado en técnicas clásicas de inteligencia artificial, aprendizaje máquina y modelado temporal. Combinando información procedente de señales de naturaleza diferente y complementaria (acelerometría, cuenta de pasos, ritmo cardíaco), es capaz de mejorar las prestaciones de otros esquemas similares disponibles en la literatura; como p. ej. [6]. Asimismo, las clasificaciones erróneas aparecieron como discrepancias breves y durante transitorios, lo que limita su impacto práctico en escenarios de aplicación realistas.

En consecuencia, consideramos que nuestra propuesta es viable y útil para la monitorización ambulatoria de la actividad física diaria y el seguimiento de planes de ejercicio, así como para estudiar la influencia que tienen diferentes tipos de ejercicio; por ejemplo, sobre el control metabólico en pacientes diabéticos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los miembros del grupo PRONAF por su ayuda en la recogida de datos. Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una beca de doctorado para personal investigador en formación de la Universidad Politécnica de Madrid y por los proyectos del Ministerio de Ciencia e Innovación APRIORI (FIS PS09/01318) y PRONAF (DEP2008-06354-C04-01).

Referencias

[1] Crouter SE, Churilla JR, Bassett DR. Estimating energy expenditure using accelerometers. *Eur J Appl Physiol* 98(6), 2006, pp. 601–612.

[2] Freedson PS, Miller K. Objective monitoring of physical activity using motion sensors and heart rate. *Res Q Exercise Sport* 71(2 Suppl), 2000, pp. S21.

[3] Gotshalk LA, Berger RA, Kraemer WJ. Cardiovascular responses to a high-volume continuous circuit resistance training protocol. *J Strength Cond Res* 18(4), 2004, pp.760.

[4] Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sport Exer* 30(5), 1998, pp. 777.

[5] Brage S, Brage N, Franks PW, Ekelund U, Wong MY, Andersen LB, Froberg K, Wareham NJ. Branched equation modeling of simultaneous accelerometry and heart rate monitoring improves estimate of directly measured physical activity energy expenditure. *J Appl Physiol* 96(1), 2004, pp. 343.

[6] Munguia Tapia E, Intille SS, Haskell W, Larson K, Wright J, King A, Friedman R. Real-time recognition of physical activities and their intensities using wireless accelerometers and a heart rate monitor. En actas de *11th IEEE International Symposium on Wearable Computers*, Los Alamitos (EEUU), 2007, pp. 37–40.

[7] Albinali F, Intille SS, Haskell W, Rosenberger M. Using wearable activity type detection to improve physical activity energy expenditure estimation. En actas de *12th ACM International Conference on Ubiquitous Computing*, New York (EEUU), 2010, pp. 311–320.

[8] Colberg SR. The Diabetic Athlete: Prescriptions for Exercise and Sports. Ed. Human Kinetics, 2001.

[9] Benito Peinado PJ, Álvarez Sánchez M, Díaz Molina V, Peinado Lozano AB, Calderón Montero FJ. Aerobic Energy Expenditure and Intensity Prediction during a Specific Circuit Weight Training: A Pilot Study. *J Hum Sport Exerc* 5(2), 2010, pp. 134–145.

[10] García García F, García Sáez G, Chausa P, Martínez Sarriegui I, Benito Peinado PJ, Gómez Aguilera EJ, Hernando Pérez ME. Statistical Machine Learning for Automatic Assessment of Physical Activity Intensity Using Multi-axial Accelerometry and Heart Rate. En actas de *13th Conference on Articial Intelligence in Medicine (AIME)*, Bled (Eslovenia), 2011; Lecture Notes in Articial Intelligence (LNAI) 6747, Springer Verlag, pp. 70–79.

[11] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin M, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett Jr. DR, Schmitz KH, Emplaincourt PO, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sport Exer* 32(9 Suppl), 2000, pp. S498.

[12] Lester J, Choudhury T, Kern N, Borriello G, Hannaford B. A hybrid discriminative/generative approach for modeling human activities. En actas de *International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI)*, 2005, pp. 766–772.

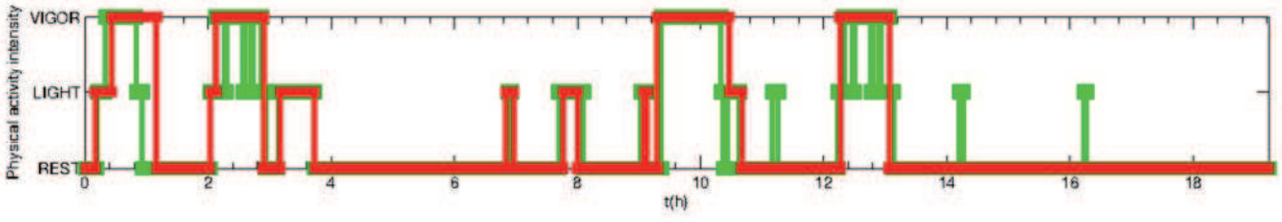


Figura 2. *Ejemplo de reconocimiento automático de nivel de actividad (línea roja) frente a la referencia (en verde). La exactitud alcanzada es del 91.52%, aun cuando la secuencia analizada no entró a formar parte del conjunto de datos de entrenamiento.*

Generación de la señal toco-like a partir del registro electrohisterograma

Y. Ye-Lin[1], J. Alberola-Rubio[1], G. Prats-Boluda[1], J. Garcia-Casado[1], A. Perales[2]

[1] Grupo de Bioelectrónica (I3BH), Universitat Politècnica de València, Valencia, España, {yiye,jalberola,gprats,jgarciac}@gbio.i3bh.es

[2] Servicio de Obstetricia, H. U. La Fe, Valencia, España, perales_alf@gva.es

Resumen

Actualmente, la monitorización no invasiva de las contracciones uterinas en el ámbito hospitalario se realiza mediante el tocodinámometro. La electrohisterografía (EHG) es una técnica para monitorizar la actividad eléctrica uterina de forma no-invasiva. No obstante, la aplicación clínica de esta técnica todavía se encuentra limitada dada la dificultad de interpretar las informaciones contenidas en los registros EHG por el personal clínico. El objetivo del presente trabajo es obtener una señal toco-like (similar al registro de la presión) a partir del EHG. Para ello, se ha calculado el primer momento estadístico no-normalizado derivado del espectrograma de la señal EHG. Los resultados experimentales muestran que la señal toco-like generada a partir del EHG correlaciona fuertemente con el registro de la presión uterina, proporcionando una herramienta de identificación rápida de las contracciones en el EHG.

1. Introducción

El parto prematuro y sus complicaciones asociadas es uno de los mayores problemas de salud mundiales, y representa el 7% de todos los nacimientos, contribuye al 85% del total de las muertes perinatales y al 50% de los desórdenes neurológicos de los neonatos [1]. Las complicaciones del parto prematuro incluyen importantes problemas neurológicos, mentales, conductuales y pulmonares [1]. La detección temprana del parto prematuro es uno de los factores determinantes de la efectividad de los tratamientos tocolíticos y por tanto para la prolongación del desarrollo del feto en el útero [2].

La monitorización de las contracciones uterinas es una práctica muy habitual para determinar el estado del feto y estimar si el momento del parto puede encontrarse próximo. A pesar de que la presión intrauterina (IUP) se utiliza como el gold estándar para la monitorización de las contracciones uterinas, su aplicación clínica para la detección temprana del parto prematuro está limitada. Esto se debe a que esta técnica requiere la ruptura de membranas para la colocación del catéter en el interior del útero, lo cual puede incrementar la incidencia de las infecciones intraparto [2].

En cambio, el tocodinámetro (TOCO) que permite obtener la frecuencia y duración de las contracciones uterinas de forma no-invasiva, es ampliamente utilizado en el entorno clínico para monitorizar la actividad uterina. Sin embargo, el TOCO es poco fiable como predictor del parto en término o parto prematuro dado que las medidas obtenidas son poco exactas y dependen en gran medida de la subjetividad del examinador [2]. Además tampoco aporta informaciones adicionales sobre la eficiencia de las contracciones.

El electrohisterograma (EHG) es el registro de la actividad eléctrica uterina en la superficie abdominal [2,3]. El EHG de superficie está compuesto por dos componentes: onda lenta cuyo periodo coincide con la duración de la las contracciones; y onda rápida que se separa en dos componentes a su vez: onda rápida baja (Fast Wave Low, FW_L) onda rápida alta (Fast Wave High, FW_H). Es ampliamente aceptado que las componentes FW_H y FW_L están asociadas con el ratio de disparo del potencial de acción y la propagación respectivamente, siendo ésta última relacionada con el número de fibras que se contraen simultáneamente [2,3]. Estudios anteriores han demostrado que la señal EHG está sincronizada en el tiempo con la señal eléctrica generada en el músculo liso miometrial, y ésta está temporalmente correlacionada con la actividad contráctil del útero en todas las especies incluyendo humanos [2,3]. Más aún, el EHG proporciona información relevante para deducir la eficiencia de las contracciones, dado que se producen cambios en la actividad eléctrica uterina asociados con el progreso del embarazo, así como con el inicio del parto [2,3].

No obstante, esta técnica no-invasiva todavía no se utiliza en el ámbito clínico de forma extensiva. Uno de los mayores problemas para la integración de los registros EHG en el ámbito clínico es la dificultad de interpretar las informaciones contenidas en los registros EHG por el personal clínico. La información más básica que se puede extraer del EHG es la identificación de las contracciones: frecuencia y duración. Por tanto, el objetivo de este trabajo es obtener la señal similar al registro de la presión (toco-like) a partir del registro EHG, proporcionando así una herramienta de ayuda para la identificación rápida de las contracciones en este tipo de registros.

2. Materiales y Métodos

2.1. Adquisición de señal

En total se ha analizado 6 sesiones de registro obtenidos en el Hospital Universitario la Fe de Valencia. Todos los

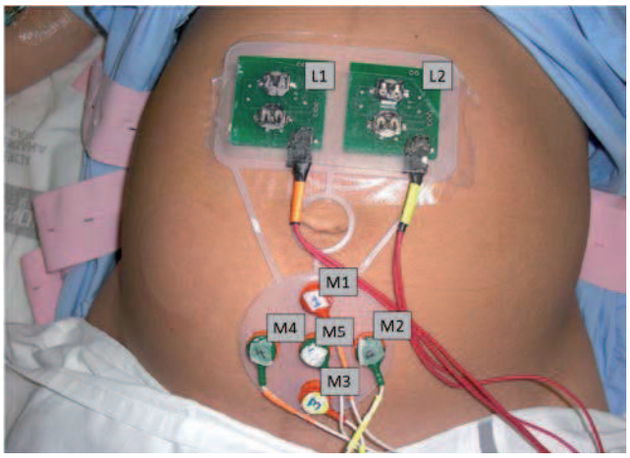


Figura 1: Configuración de electrodos externos para la adquisición simultánea de cinco registros EHG monopolares (M1-M5) y dos registros del potencial laplacianos (L1 y L2).

sujetos fueron informados sobre el protocolo de registro y dieron su consentimiento. Los registros fueron tomados en mujeres sanas de parto simple sin incidentes en el primer estadio del parto, y el periodo gestacional estimado era de unas 37-41 semanas. La duración de cada sesión de registro varía entre 30 minutos y 2 horas.

Para cada sesión de registro, se ha utilizado pasta abrasiva para preparar la piel con el fin de reducir la impedancia de contacto electrodo-piel. En cada sesión de registro, se ha adquirido 5 registros monopolares del EHG mediante 5 electrodos de Ag/AgCl en configuración de una cruz, y 2 registros del potencial laplaciano con electrodos concéntricos anulares activos de diseño propio [4]. En la figura 1 se muestra el posicionamiento de los 5 electrodos monopolares y los 2 electrodos activos en la superficie abdominal, utilizando una plantilla y tomando como referencia natural el ombligo. La distancia inter-electrodo de los electrodos monopolares es de 25 mm. Además se ha utilizados dos electrodos monopolares situados en cada cadera de la mujer como electrodos de referencia. Todas las señales monopolares del EHG y los registros del potencial laplacianos fueron acondicionadas con un filtro paso banda entre 0.05 y 35 Hz, y adquiridas con una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

Al mismo tiempo, se ha colocado un tocodinámometro en la superficie abdominal y un catéter de presión intrauterina (ACCU-Trace) para obtener el registro del TOCO y IUP respectivamente. Estas señales fueron acondicionadas mediante el monitor materno-fetal comercial (Corometrics 170 series, GE Medical Systems), adquiridas con unas frecuencia de muestreo de 4 Hz. Todos los datos recogidos se muestran en el tiempo-real y se almacena en un PC para el análisis posterior.

2.2. Procesado de señal

Dado que la señal EHG se distribuye fundamentalmente entre 0.1 y 3 Hz [3], se ha utilizado un filtro paso banda con estas frecuencias de corte para eliminar las componentes no deseadas y se ha remuestreado las señales EHG monopolares a 20 Hz. En este trabajo sólo se han analizado las señales de EHG obtenidas en configuración bipolar obtenidas a partir de los registros monopolares del EHG:

$$Bip_1 = V_1 - V_5;\ Bip_2 = V_5 - V_3;\ Bip_3 = V_4 - V_5\ \ Bip_4 = V_5 - V_2$$

Donde V_i son los potenciales del EHG adquiridos con el electrodo i (i=1…5), Bip_i son l as señales bipolares estimadas (j=1…4).

A continuación se ha extraído manualmente segmentos de señales EHG sin artefactos. Cada segmento de señal contiene varias contracciones incluyendo asimismo la línea basal cuando el útero se encuentra en reposo.

Desde el punto de vista fisiológico, la tensión generada por el miometrio y el aumento de IUP está relacionados con la propagación de los potenciales de acción y el ratio de excitabilidad de las células del músculo liso, que se refleja en las características espectrales de la señal EHG; y la cantidad de las células implicadas en la contracción el cual está asociada a la amplitud de la señal EHG [5]. Por consiguiente, un aumento simultáneo tanto de los parámetros espectrales como de la amplitud de la señal EHG está ascociado a la generación de una onda de presión [5]. En este trabajo, se ha utilizado los parámetros extraídos de la distribución tiempo-frecuencia (TFD) para caracterizar la señal EHG, al tratarse ésta de una señal no-estacionaria. En concreto se ha empleado el espectrograma con una ventana de 40 s. Subsecuentemente se ha calculado el primer momento estadístico no-normalizado $\psi(t)$ del espectrograma $\rho(t,f)$ en la banda de frecuencia [f_{min}, f_{max}] para generar la señal toco-like [5]. En este trabajo, los límites de frecuencia utilizados son 0.3 Hz y 0.8 Hz [5].

$$\psi(t) = \int_{f_{\min}=0.3\ \mathrm{Hz}}^{f_{\max}=0.8\ \mathrm{Hz}} f \cdot \rho(t,f)\, df$$

Finalmente se ha analizado la similitud entre las señales toco-like generadas a partir del EHG $\psi(t)$ y el registro de IUP, y se comparó con la similitud entre el registro de TOCO con IUP. Para ello, se ha utilizado la función de correlación cruzada (CCF) entre estas señales y se ha comparado el máximo coeficiente obtenido.

$$CCF[i] = \frac{R_{yz}[i] - \bar{y}[n]\cdot\bar{z}[n]}{\sqrt{\left(R_{yy}[0] - \bar{y}[n]^2\right)\left(R_{zz}[0] - \bar{z}[n]^2\right)}}\ \ \forall i \in [-N, N]$$

Donde $y[n]$ y $z[n]$ (n=1…M) son series temporales que podrían ser el registro de IUP, TOCO y señales toco-like generada a partir del EHG. $R_{yz}[i]$ es la correlación cruzada no-sesgada de la serie $y[n]$ y $z[n]$ y $R_{yy}[0]$ y $R_{zz}[0]$ son la autocorrelación de la serie $y[n]$ y $z[n]$ respectivamente.

3. Resultados y Discusión

La figura 2 muestra un registro simultáneo del EHG con la IUP y el TOCO en el parto activo. En el registro IUP y el TOCO se puede observar la presencia de 4 contracciones del útero asociadas con el incremento de la presión en una ventana de 9.3 minutos. Además se puede apreciar la sincronización en el tiempo de ambos registros, lo cual es un resultado lógico al tratarse ambos registros medidas del mismo fenómeno físico. No obstante la intensidad de la contracción obtenida en

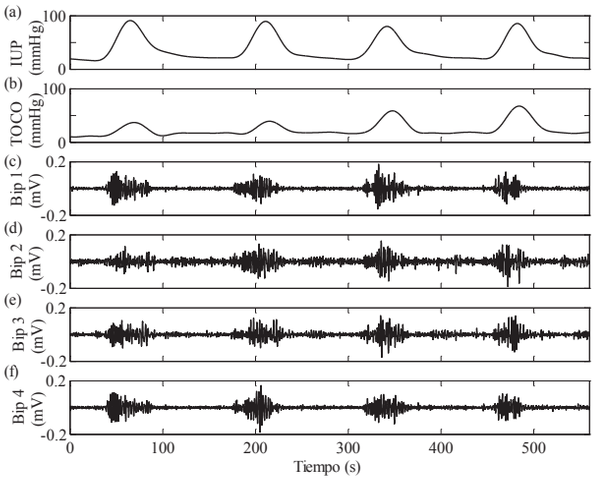


Figura 2: Registro simultáneo del EHG con la IUP y el TOCO adquirido en el parto activo. (a) IUP. (b) TOCO. (c)-(f). Señal EHG bipolar.

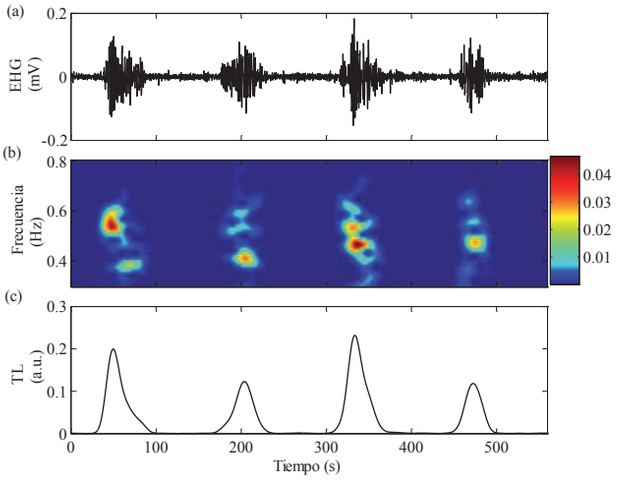


Figura 3: Generación de la señal toco-like a partir del EHG. (a) Señal EHG bipolar mostrada en la figura 2c. (b) TFD basado en el espectrograma. (c) Primer momento estadístico no-normalizado del TFD: toco-like.

ambos registros manifiesta una cierta discrepancia. Esto posiblemente se debe a la inexactitud de la medida con el TOCO [2]. Además, se puede observar en estas figuras que cada contracción está acompañado por un tren de potencial de acción que comienza ligeramente antes de que el inicio de la contracción se observe en los registros de presión y cesa ligeramente antes de que se relaje el útero [3].

La figura 3 muestra un ejemplo del procesamiento de señal utilizado para la generación de la señal toco-like a partir del EHG. En la traza (b) se muestra la distribución tiempo-frecuencia basado en el espectrograma de la señal EHG mostrada en la figura 2c. En ella se puede apreciar que las contracciones uterinas están asociadas con el incremento del contenido espectral en el rango de frecuencia 0.3 y 0.8 Hz. En la traza (c) se muestra el primer momento no-normalizado estimado del espectrograma, el cual en este ejemplo presenta similitud con la envolvente de la señal EHG bipolar.

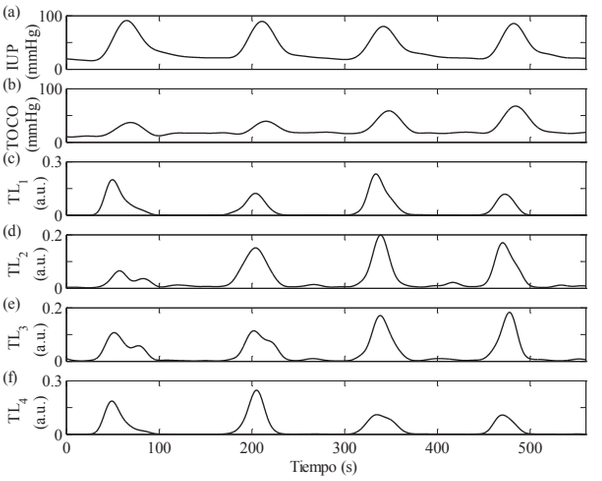


Figura 4: Comparación del registro IUP con el TOCO y las señales toco-like generadas a partir del EHG. (a) IUP. (b) TOCO. (c)-(f) Señales toco-like generadas a partir de las señales EHG mostradas en la figura 2(c)-(f).

Tabla 1: Máximo valor de la función de correlación cruzada del registro IUP con TOCO y las señales toco-like generada a partir del EHG.

Sesión	Toco	Bip1	Bip2	Bip3	Bip4
1	0.30	0.72	0.75	0.80	0.76
2	0.89	0.88	0.72	0.74	0.58
3	0.83	0.91	0.87	0.9	0.90
4	0.97	0.74	0.80	0.83	0.80
5	-0.11	0.79	0.75	0.84	0.90
6	0.99	0.36	0.88	0.63	0.84
Total	0.68±0.38	0.73±0.20	0.80±0.07	0.79±0.09	0.80±0.12

En la figura 4 se muestran las señales toco-like generadas a partir de las señales EHG bipolares mostradas en la figura 2(c)-(f). Se puede apreciar que las señales toco-like generadas se asemeja en gran medida al registro IUP adquirido simultáneamente. El máximo coeficiente de correlación obtenido de la CCF entre las 4 señales toco-like y el IUP es del 0.91, 0.87, 0.90 y 0.90 respectivamente. Más aún, se puede observar una cierta discrepancia en cuanto a la intensidad de contracción en los 4 registros bipolares y en el registro IUP. Esto es posiblemente debido a que cada electrodo externo está registrando la actividad eléctrica cercana al punto de registro, mientras que el incremento de IUP es el resultado de la contracción simultánea de una cantidad de células y está asociada con la actividad eléctrica extendida del total de miometrio [5].

En la tabla 1 se muestra el máximo coeficiente de correlación entre el registro IUP con el TOCO y lasseñales toco-like generadas a partir de las señales EHG. El coeficiente de correlación de las señales toco-like obtenido de los registros bipolares es de 0.73±0.2, 0.80±0.07, 0.79±0.09 y 0 .80±0.12 respectivamente. El coeficiente de correlación obtenido es similar a los que por otros autores que analizaron la relación existente entre la presión intestinal y los parámetros espectrales derivados de la señal mioeléctrica intestinal (entorno de

0.70) [6]. El hecho de que no se obtiene mejores coeficiente de correlación se debe a una serie de factores. En primer lugar, tal como se mencionó anteriormente, el EHG registra la actividad eléctrica cercana al punto de registro, mientras que el incremento de IUP está asociada con la actividad eléctrica extendida del total de miometrio [5]. Por lo que la relación entre la actividad eléctrica local registrada por el electrodo externo y el incremento de la IUP puede presentar no linealidades, mientras que coeficiente de correlación valora el grado de relación lineal entre dos series. Asimismo la propagación de la señal a través de las capas abdominales también podría ocasionar no-linealidades entre la señal eléctrica externa y la actividad eléctrica interna [7]. Además la fatiga del músculo, que puede inhibir una reacción mecánica apropiada del miometrio a la activación eléctrica, también podría causar una relación no-lineal entre la actividad eléctrica uterina y la actividad mecánica [5].

Más aún, los coeficientes obtenidos son incluso ligeramente mayores que el registro de TOCO. Desde el punto de vista fisiológico, tanto el TOCO como la IUP monitorizan los cambios de presión asociados a la actividad contráctil uterina, por lo que ambos registros deben proporcionar un coeficiente de correlación alto. No obstante, el registro del TOCO es poco exacto y depende en gran medida de la subjetividad del examinador [2]. En este trabajo, el registro de TOCO de la sesión 1 y sesión 5 es de muy baja calidad. En ellos no se ha podido identificar la presencia de las contracciones uterinas por lo que el coeficiente de correlación obtenido entre la IUP y el TOCO es muy bajo, mientras que las contracciones uterinas están presentes tanto en el registro IUP y en el EHG. Estos resultados concuerdan con otros autores que defienden que el registro EHG es más fiable que el TOCO para la monitorización de las contracciones uterinas de forma no-invasiva [2,3,8,9].

En este trabajo, se ha propuesto el primer momento no-normalizado derivado del espectrograma para generar la señal toco-like. A partir de ella, se puede determinar de forma objetiva el inicio y final de contracción que permita estimar la duración de la contracción que resulta ser un parámetro relevante para predecir el horizonte temporal del parto [3]. Más aún, a partir de la señal toco-like se puede estimar con mayor facilidad el retraso temporal entre la actividad eléctrica y la actividad contráctil, que puede ser utilizada para parametrizar la propagación de la señal eléctrica en el registro EHG. Desafortunadamente, se presentan con frecuencia los artefactos de movimiento en los registros EHG que podrían distorsionar tanto la estimación del contenido espectral como la amplitud de la señal EHG y podrían llegar a interpretarse como contracciones en las señales toco-like. Por consiguiente, la aplicación del método propuesto en este trabajo para la identificación automática de las contracciones en sesiones de registro completas podría dar lugar a interpretaciones erróneas debido a la presencia de estos artefactos de movimiento. Líneas futuras deben encaminarse hacia la substracción automática de los segmentos de señal EHG con artefactos para acercar estas técnicas mioeléctricas no-invasivas a la aplicación clínica.

4. Conclusión

Los resultados experimentales muestran que el primer momento no-normalizado derivado del espectrograma puede ser utilizado para generar la señal toco-like del registro EHG. Además estas señales correlacionan fuertemente con el registro IUP. Por consiguiente, el método propuesto podría ser una herramienta de gran ayuda para el personal clínico en la identificación rápida de las contracciones uterinas en base al registro del EHG, potenciando así la aplicación clínica de esta técnica en la predicción del parto prematuro.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (TEC2010-16945) y por Universitat Politècnica de Valencia (PAID 2009/10-2298)

Referencias

[1] U.S.Preventive Services Task Force, Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions. Baltimore: Willams & Wilkins, 1989.

[2] D. Schlembach, W. L. Maner, R. E. Garfield, and H. Maul, "Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography," Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., vol. 144 Suppl 1, p. S33-S39, May2009.

[3] D. Devedeux, C. Marque, S. Mansour, G. Germain, and J. Duchene, "Uterine electromyography: a critical review," Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 169, no. 6, pp. 1636-1653, Dec.1993.

[4] G. Prats-Boluda, J. Garcia-Casado, J. L. Martinez-de-Juan, and Y. Ye-Lin, "Active concentric ring electrode for non-invasive detection of intestinal myoelectric signals," Med. Eng Phys., Dec.2010.

[5] C. Rabotti, M. Mischi, J. O. van Laar, G. S. Oei, and J. W. Bergmans, "Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals," Physiol Meas., vol. 29, no. 7, pp. 829-841, July2008.

[6] 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.

[7] J. Garcia-Casado, J. L. Martinez-de-Juan, and J. L. Ponce, "Adaptive filtering of ECG interference on surface EEnGs based on signal averaging," Physiol. Meas., vol. 27, no. 6, pp. 509-527, June2006.

[8] T. Y. Euliano, M. T. Nguyen, D. Marossero, and R. K. Edwards, "Monitoring contractions in obese parturients: electrohysterography compared with traditional monitoring," Obstet Gynecol, vol. 109, no. 5, pp. 1136-1140, May2007.

[9] J. Alberola-Rubio, J. Garcia-Casado, Y. Ye-Lin, G. Prats-Boluda, and A. Perales, "Active concentric ring electrode for laplacian potential recording of electrohysterogram,", Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc. Boston: 2011, In press.

Análisis de la actividad MEG espontánea en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad mediante la entropía difusa

C. Gómez[1], J. Poza[1], A. Fernández[2], A. Bachiller[1], M. García[1], R. Hornero[1]

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

[2] Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Resumen

El objetivo de este estudio es analizar la actividad magnética cerebral en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) utilizando un método de análisis no lineal denominado entropía difusa (FuzzyEn). Aplicada a series temporales, la FuzzyEn permite estimar la regularidad de las señales. Los magnetoencefalogramas se registraron en 14 pacientes con TDAH y en 14 sujetos de control. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$; test de la t de Student con corrección de Bonferroni) entre pacientes y controles en las cinco regiones cerebrales estudiadas (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha). Además, utilizando curvas ROC se alcanzaron precisiones del 82.14% en las regiones anterior y lateral derecha. Nuestros resultados han mostrado la capacidad de la FuzzyEn para detectar las alteraciones que el TDAH provoca en la actividad cerebral de los pacientes.

1. Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la patología más frecuente en el desarrollo neurológico del niño [1]. Establecer con exactitud la prevalencia del TDAH se presume complejo por las diferencias existentes entre los criterios diagnósticos empleados. No obstante, esta se sitúa aproximadamente entre un 7% y un 12% [2]. Estos datos indican que existe, de media, al menos un niño afectado en cada clase y más de 400.000 niños y adolescentes con TDAH en nuestro país. El TDAH es un cuadro sintomático tremendamente heterogéneo, caracterizado básicamente por una atención lábil y dispersa, así como impulsividad e hiperactividad exagerada para la edad del niño [3]. Los pacientes se muestran inquietos y dispersos en los primeros años de edad, e incluso, en los primeros meses de vida. El cuadro se hace especialmente notable a partir de los tres primeros años, mostrando una diversidad clínica e intensa a partir de los seis años de edad, durante la etapa escolar. Estos síntomas interfieren sensiblemente en la evolución escolar del paciente, provocando un menor rendimiento académico, debido a sus dificultades atencionales, y problemas conductuales, que pueden aparecer por las deficiencias que presentan en su auto-control [3]. Debido a la alta prevalencia del TDAH y a las consecuencias que tiene en el rendimiento escolar de los niños, resulta de vital importancia un diagnóstico correcto de la enfermedad.

Actualmente, las señales de electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) no se utilizan en el diagnóstico del TDAH. Sin embargo, existen numerosos estudios que sugieren que el análisis de registros cerebrales podría ayudar a los médicos en esta tarea. Durante las últimas décadas, se ha estudiado la utilidad de las señales eléctricas cerebrales (registradas en el EEG) para caracterizar los patrones de actividad cerebral relacionados con el TDAH [4, 5]. Más recientemente, se ha comenzado a estudiar esta patología mediante el análisis de la actividad magnética cerebral recogida en el MEG [1, 6-8]. Ambos registros (EEG y MEG) miden la actividad de la corteza cerebral de una forma directa y no invasiva y poseen una elevada resolución temporal [9]. Además, el MEG ofrece ciertas ventajas sobre el EEG, ya que proporciona registros menos distorsionados por los tejidos corporales y libres de referencia [9]. Además, la densidad espacial del MEG es más elevada que en el EEG. Sin embargo, los campos magnéticos generados por el cerebro son muy débiles, por lo que es necesario el uso de materiales superconductores y de habitaciones aisladas magnéticamente.

El TDAH altera los patrones de actividad electromagnética en diversas zonas del cerebro, afectando a la actividad registrada en el MEG. Una de las características más representativas del TDAH es el déficit en el control inhibitorio del impulso [8]. Esta función corresponde al lóbulo frontal del cerebro, por lo que esta zona parece tener una gran importancia a la hora de comprender los mecanismos que rigen esta patología. De hecho, la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computerizada por emisión de fotón único han permitido reflejar el daño cerebral sufrido por los pacientes con TDAH en el lóbulo frontal [8]. Por otro lado, los métodos no lineales han demostrado su utilidad en el análisis de la actividad electromagnética cerebral, mostrando una disminución en la complejidad e irregularidad de los registros cerebrales en el TDAH [1,7].

En este trabajo, se van a estudiar registros MEG pertenecientes a 14 pacientes con TDAH y a 14 sujetos de control utilizando la entropía difusa (*FuzzyEn*, *Fuzzy Entropy*). El objetivo de este estudio es probar que los cambios que el TDAH provoca en el cerebro de los pacientes se ven reflejados en la actividad MEG de los niños afectados por este trastorno.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos

En este estudio, se ha analizado la actividad base magnetoencefalográfica de 14 niños con TDAH (edad = 9.64 ± 1.04 años; media ± desviación estándar). Los criterios de selección de los pacientes se basaron en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) para el diagnostico del TDAH tipo combinado, así como en la escala de calificación CPRS (*Conners' Parents Rating Scale*) con una nota de hiperactividad superior a dos veces la desviación típica por encima de la edad y el sexo medios específicos. Los pacientes con TDAH no tomaban ningún tipo de medicamento ni droga psicoactiva que pudiera influir en el registro del MEG ni habían recibido terapia alguna.

Un total de 14 niños sanos (edad = 10.36 ± 1.48 años) formaron el grupo de control de este estudio. No había diferencias estadísticamente significativas de edad ni de años de educación entre los dos grupos (6.82 ± 1.22 años en el grupo TDAH y 7.28 ± 1.38 años en el grupo de control), y todos ellos eran estrictamente diestros. Todos los padres y los niños dieron su consentimiento para participar en el presente estudio.

2.2. Adquisición de los registros MEG

El registro de los MEG 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 y segmentados en épocas de 5 segundos (848 muestras) para su posterior análisis.

2.3. Entropía difusa (*FuzzyEn*)

La entropía difusa (*FuzzyEn*, *Fuzzy Entropy*) es una medida de regularidad de series temporales que fue propuesta y aplicada por primera vez en la caracterización de señales de electromiografía [10]. La *FuzzyEn* pertenece la familia denominada entropías de encaje (*embedding entropies*), ya que se aplica directamente sobre la serie en el dominio temporal. La entropía de encaje más utilizada para el análisis de señales biomédicas es la entropía aproximada (*ApEn*, *Approximate Entropy*), definida por Pincus en 1991 [11]. La entropía muestral (*SampEn*, *Sample Entropy*) surgió para intentar corregir el sesgo que introducía la *ApEn*. Y de hecho, la *SampEn* muestra una consistencia relativa y una menor dependencia con la longitud de los datos [12]. Sin embargo, la definición de similitud de los vectores en la *SampEn* está basada en la función de Heaviside, al igual que la *ApEn*. Debido a las imperfecciones inherentes a dicha función, aún prevalecen problemas en la validación de la definición de entropía, en especial cuando se usan parámetros pequeños. En este contexto, Chen y sus colaboradores propusieron el algoritmo de la *FuzzyEn*, en la que se emplea una familia de funciones exponenciales (funciones difusas) en lugar de la función de Heaviside para conseguir medidas de similitud entre dos vectores. Esta familia de funciones exponenciales posee las siguientes propiedades deseadas: son continuas, de forma que la similitud no cambia abruptamente, y son convexas, de tal forma que la auto-similitud es el máximo. El resultado es una medida de regularidad más precisa. No solo posee mayor consistencia relativa y menor dependencia con respecto a la longitud de los datos, lo que significa un menor sesgo, sino que también logra la continuidad y una mayor robustez frente al ruido.

Para calcular la *FuzzyEn* de una serie de datos es necesario fijar dos parámetros: una longitud m y una ventana de tolerancia r. Por ello, las comparaciones entre señales deben hacerse con m y r fijos. La *FuzzyEn* es el logaritmo natural negativo de la probabilidad condicional de que dos vectores similares para m puntos sean similares utilizando $m + 1$ puntos. Para este estudio se han utilizado unos valores de $m = 2$ y $r = 0.2$ veces la desviación estándar de la serie a analizar. Para calcular la *FuzzyEn* de una serie con N muestras, $u(i)$, hay que seguir el siguiente algoritmo [10]:

- Se crea un conjunto de vectores X_i^m , $i = 1, 2,\ldots, N - m + 1$ definidos como:

$$X_i^m = \{u(i), u(i+1), \ldots, u(i+m-1)\} - u0(i)$$

  donde $u0(i)$ viene dado por la expresión:

$$u0(i) = \frac{1}{m}\sum_{j=0}^{m-1} u(i+j)$$

- Se define la distancia entre X_i^m y X_j^m, d_{ij}^m, como el máximo del valor absoluto de la diferencia entre las componentes escalares de los vectores:

$$d_{ij}^m = \max_{k\in(0,m-1)} \left|\left(u(i+k) - u0(i)\right) - \left(u(j+k) - u0(j)\right)\right|$$

- A continuación, se calcula el grado de similitud D_{ij}^m, entre X_i^m y X_j^m a través de una función difusa $\mu(d_{ij}^m, n, r)$. En este caso, se ha utilizado la función exponencial:

$$D_{ij}^m(n,r) = \mu(d_{ij}^m, n, r) = \exp\left(-\left(d_{ij}^m\right)^n / r\right)$$

- Se define la función ϕ^m como:

$$\phi^m(n,r) = \frac{1}{N-m}\sum_{i=1}^{N-m}\left(\frac{1}{N-m-1}\sum_{j=1,j\neq i}^{N-m} D_{ij}^m\right)$$

- Se aumenta la dimensión a $m + 1$ y se repiten los pasos anteriores para determinar ϕ^{m+1}:

$$\phi^{m+1}(n,r) = \frac{1}{N-m}\sum_{i=1}^{N-m}\left(\frac{1}{N-m-1}\sum_{j=1,j\neq i}^{N-m} D_{ij}^{m+1}\right)$$

- Finalmente, se puede definir el parámetro *FuzzyEn*(m,n,r) de la serie original como el logaritmo natural negativo de la desviación de ϕ^m con ϕ^{m+1}:

$$FuzzyEn(m,n,r)=\lim_{N\to\infty}\left[\ln\phi^{m}(n,r)-\ln\phi^{m+1}(n,r)\right]$$

- Dado que en la práctica la longitud de las tramas a analizar es finita (N), la *FuzzyEn* puede estimarse mediante la siguiente expresión:

$$FuzzyEn(m,n,r,N)=\ln\phi^{m}(n,r)-\ln\phi^{m+1}(n,r)$$

3. Resultados

En este estudio, se han analizado tramas MEG libres de artefactos utilizando la *FuzzyEn*. Los valores medios de entropía obtenidos para cada uno de los 148 canales MEG pueden verse en la Figura 1. En ella se puede observar como dichos valores son sensiblemente superiores en el grupo de control, lo cuál indicaría un aumento de la regularidad en la actividad base en los pacientes con TDAH.

Además, se utilizaron curvas características operativas del receptor (ROC, *Receiver Operating Characteristic*) para evaluar la capacidad de la *FuzzyEn* para discriminar entre pacientes con TDAH y sujetos de control. Para este análisis se utilizaron valores medios, obtenidos promediando los resultados en 5 r egiones cerebrales: anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha. Los valores más elevados de precisión (82.14%) se alcanzaron en las zonas anterior y lateral derecha, mientras que el valor más alto de AROC (0.9005) se obtuvo en la región anterior. La Tabla 1 muestra los valores d e sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva ROC (AROC) alcanzados en cada una de las regiones, así como el p-valor obtenido tras aplicar el test de la t de Student con corrección de Bonferroni. Como puede observarse, las diferencias fueron estadísticamente significativas en las 5 regiones de interés (p-valor < 0.05).

4. Discusión y conclusiones

En este estudio se han analizado registros MEG de 14 pacientes con TDAH y de 14 sujetos de control utilizando la *FuzzyEn*. Nuestros resultados muestran que la actividad cerebral reflejada en el MEG es más regular en los pacientes con TDAH que en los controles.

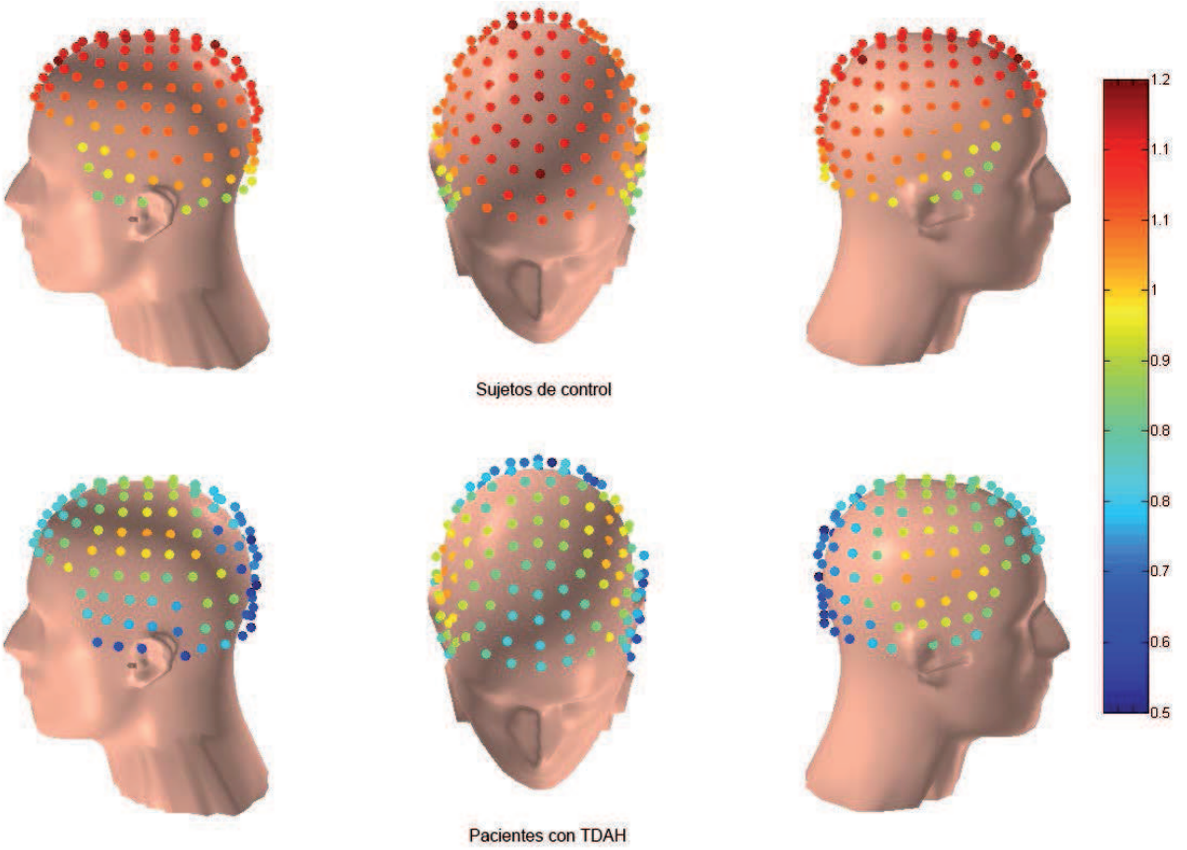


Figura 1. *Valores medios de FuzzyEn en el grupo de control y en el grupo TDAH para cada uno de los canales MEG.*

Región	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	AROC	*p*-valor
Anterior	92.86%	71.43%	82.14%	0.9005	0.0021
Central	85.71%	71.43%	78.57%	0.8903	0.0030
Posterior	64.29%	85.71%	75.00%	0.8724	0.0031
Lateral izquierda	64.29%	71.43%	67.86%	0.8469	0.0031
Lateral derecha	100.00%	64.29%	82.14%	0.8571	0.0111

Tabla 1. *Valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC alcanzados en cada una de las 5 regiones MEG analizadas. La última columna muestra el p-valor obtenido con el test de la t de Student con correción de Bonferroni en cada una de las regiones.*

Las primeras aplicaciones de técnicas de procesado de señal para ayudar en el diagnóstico del TDAH datan de los años 90 [5, 6]. Estos primeros estudios se centraron en el análisis de la señal de EEG empleando técnicas espectrales [5, 6], revelando un incremento de potencia relativa en la banda theta, especialmente en la zona frontal. El análisis del MEG en este trastorno con métodos espectrales de procesado de señal es mucho más reciente [13, 14].

Por otro lado, los métodos de análisis no lineal también han sido utilizados para caracterizar la actividad MEG en pacientes con TDAH. La complejidad de Lempel-Ziv permitió demostrar que la actividad cerebral es menos compleja en los pacientes que en los sujetos de control [1]. Esta disminución en la complejidad del MEG parece estar acompañada por un aumento de su regularidad, hecho que ha sido detectado utilizando la *SampEn* [7]. Los resultados de estos estudios concuerdan con este trabajo, mostrando las alteraciones que sufren los pacientes con TDAH, especialmente en la región frontal.

En este estudio también se han aplicado curvas ROC a distintas regiones cerebrales. Los valores más elevados de precisión y AROC se obtuvieron en la zona frontal. Estos valores de precisión y AROC son similares a los obtenidos en un trabajo previo utilizando la *SampEn* [7]. No obstante, en el citado trabajo, la mayor precisión se obtuvo en la zona posterior. Puesto que una de las características más representativas del TDAH es el déficit en el control inhibitorio del impulso, que afecta al lóbulo frontal del cerebro, la *FuzzyEn* parece reflejar mejor que la *SampEn* los cambios que sufren los pacientes con este trastorno.

Existen varias limitaciones en el presente estudio. La población 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. Por último, la pérdida de complejidad/irregularidad no es exclusiva del TDAH, sino que también aparece en otros trastornos cerebrales, como la epilepsia, la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer.

Podemos concluir que el análisis de la actividad espontánea cerebral con la *FuzzyEn* muestra una mayor regularidad en los registros MEG pertenecientes a los pacientes con TDAH 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 este trastorno.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto de investigación TEC2011-22987 del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Referencias

[1] A. Fernández, J. Quintero, R. Hornero, P. Zuluaga, M. Navas, C. Gómez, J. Escudero, N. García-Campos, J. Biederman, T. Ortiz, "Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit hyperactivity disorder: diagnostic implications," *Biol. Psychiatry*, vol. 65, pp. 571-577, 2009.

[2] J. F. Lubar, M. O. Swartwood, J. N. Swartwood, P. H. O'Donnell, "Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance," *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, vol. 20, pp. 83-99, 1995.

[3] J. A. López, I. Serrano, J. Delgado, M. T. Cañas, C. Gil-Diez, M. I. Sánchez, "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Evolución en dimensiones clínicas, cognitivas, académicas y relacionales," *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*., vol. 91, 2005.

[4] R. J. Chabot, G. Serfontein, "Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder," *Biol. Psychiatry*, vol. 40, pp. 951-963, 1996.

[5] A. R. Clarke, R. J. Barry, R. McCarthy, M.Selikowitz, "EEG analysis in attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes," *Psychiatry Res*., vol. 81,pp. 19-29, 1998.

[6] C. Dockstader, W. Gaetz, D. Cheyne, F. Wang, F. X. Castellanos, R. Tannock, "MEG event-related desynchronization and synchronization deficits during basic somatosensory processing in individuals with ADHD," *Behav. Brain Funct*., vol. 4, p. 8, 2008.

[7] C. Gómez, J. Poza, M. García, A. Fernández, R. Hornero, "Regularity analysis of spontaneous MEG activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder," en: 33rd Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 1765-1768, 2011.

[8] M. Hämäläinen, R. Hari, R. Ilmoniemi, J. Knuutila, O. V. Lounasmaa, "Magnetoencephalography: theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain," *Rev. Mod. Phys*., vol. 65, no. 2, pp. 413-97, 1993.

[9] F. Mulas, A. Capilla, S. Fernandez, M. C. Etchepareborda, P. Campo, F. Maestú, A. Fernández, F. X. Castellanos, T. Ortiz, "Shifting-related brain magnetic activity in attention-deficit/ hyperactivity disorder," *Biol. Psychiatry*, vol. 59, pp. 373-379, 2006.

[10] W. Chen, Z. Wang, H. Xie, W. Yu, "Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy," *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng*., vol. 15, pp. 266-272, 2007.

[11] S. M. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complexity," *PNAS*, vol. 88, pp. 2297-2301, 1991.

[12] J. S. Richman, J. R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy," *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*., vol. 278, pp. H2039–H2049, 2000.

[13] C. Demanuele, C. J. James, E. J. Sonuga-Barke, "Distinguishing low frequency oscillations within the 1/f spectral behaviour of electromagnetic brain signals," *Behav. Brain Funct*., vol. 3, p. 62, 2007.

[14] C. Wienbruch, I. Paul, S. Bauer, H. Kivelitz, "The influence of methylphenidate on the power spectrum of ADHD children: an MEG study," *BMC Psychiatry*, vol. 5, p. 29, 2005.

Análisis HRV en la Detección de Somnolencias en Conductores

J. Vicente[1,2], P. Laguna[1, 2], A. Bartra[3], R. Bailón[1,2]

[1] Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza,España, pepo.vicente@unizar.es

[2] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Ficomirrors, Ficosa International, Barcelona, España

Resumen

Se estima que entorno al 10-30% de los accidentes con víctimas mortales en carretera están relacionados con conductores somnolientos o fatigados. La detección de somnolencias en conductores, basada tanto en señales biológicas como del vehículo, está siendo investigada en la seguridad preventiva en automóviles. La actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), que puede ser medida de forma no invasiva a partir de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco (HRV) obtenida del ECG de superficie, presenta alteraciones durante episodios de estrés, fatiga extrema y somnolencia. Nuestra hipótesis es que estas alteraciones del SNA se manifiestan en la HRV. En este trabajo hemos desarrollado un detector en línea de somnolencias de conductores basado en el análisis de la HRV. Se han analizado dos bases de datos proporcionadas por la empresa Ficomirrors: una de simulación de conducción, en la que los sujetos presentan diferentes niveles de privación de sueño, y otra de conducción en carretera sin privación de sueño. Cada minuto de los registros fue anotado como despierto o somnoliento por un observador externo y constituye nuestra referencia. El detector propuesto clasifica los minutos de somnolencias con una sensibilidad de 0.85 y un valor predictivo positivo de 0.93 utilizando 25 características.

1. Introducción

Durante 2009 en España se produjeron 1690 accidentes mortales en carretera [1], y un total de 96.445 en los 33 países miembros de International Road Traffic and Accident Database (IRTAD) [2]. Investigaciones previas estiman que entorno al 10-30% de estos accidentes están relacionados con conductores somnolientos o fatigados [2, 3]. Es por esto que la detección de las somnolencias del conductor es un reto tan importante en la seguridad preventiva en vehículos.

El electroencefalograma (EEG) es la señal usada mayoritariamente para analizar el nivel de relajación de un sujeto. Sin embargo, la necesidad de emplear incómodos electrodos de contacto en la cabeza del sujeto hace que esta técnica no sea apropiada como parte de un sistema de seguridad en escenarios reales de conducción, por lo que otras señales biológicas y del propio vehículo están siendo estudiadas.

La actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) presenta alteraciones durante episodios de estrés, fatiga extrema y somnolencia [4]. Los estados de vigilia se caracterizan por un incremento en la actividad simpática del SNA y/o un decremento de la actividad parasimpática, mientras que los estados de relajación extrema se caracterizan por un incremento de la actividad parasimpática y/o un decremento de la actividad simpática [4, 5]. La actividad del SNA puede medirse de forma no invasiva a partir de la señal de Variabilidad del Ritmo Cardíaco (HRV) obtenida del ECG de superficie. La potencia en la banda de baja frecuencia (LF) (0.04-0.15Hz) es considerada principalmente como una medida de la actividad simpática, mientras que la potencia en la banda de alta frecuencia (HF) (0.15-0.4Hz) es considerada de origen parasimpático en el análisis de HRV clásico [6]. El balance entre los sistemas simpático y parasimpático es medido por el cociente LF/HF.

El dominio del sistema simpático que caracteriza los estados de vigila decrece durante el sueño no-REM, y crece de nuevo casi hasta los niveles de vigilia durante el sueño REM [7]. La HRV ha sido también estudiada en las transiciones de estados de vigilia a estados de relajación extrema. Se ha observado un decremento en el ritmo cardíaco (HR) y en la HRV al comienzo del sueño. El periodo de transición se caracteriza por un decremento en la oscilación de la muy baja frecuencia (VLF) del HR que anticipa un cambio en el cociente LF/HF hacia un predominio parasimpático [8].

El objetivo de este trabajo es desarrollar un detector en línea de somnolencias del conductor basado en el análisis de HRV.

2. Materiales

Para el desarrollo y validación del detector se han utilizado dos bases de datos facilitadas por FICO MIRRORS S.A.:

• Conducción en Simulador (SDDB): Consiste en 11 registros de 120 minutos de duración en un entorno de conducción simulada. El simulador fue construido en colaboración con un proveedor especializado en ensayos, siguiendo protocolos bien definidos que asegurasen el control y la repetitividad. Los sujetos participantes en estos ensayos siguieron un protocolo de privación de sueño de entre 7 y 26 horas previas a la prueba. Tras una calibración inicial, los sujetos realizaron una prueba de conducción de unas 2 horas. Durante los últimos 15 minutos el simulador se apagó y la adquisición de señales se mantuvo, permitiendo descansar a la mayoría de los

sujetos con las luces apagadas. Un ECG de 2 derivaciones fue registrado con una frecuencia de muestreo de 256 Hz junto con otras señales no utilizadas en este estudio. El estado de los conductores puede calcularse a partir del porcentaje de cierre del ojo (PERCLOS), de las grabaciones en vídeo, de los errores de conducción reportados por el simulador, de las anotaciones de un experto basadas en la grabación del EEG, y de las anotaciones de un observador externo. Las anotaciones del observador externo, que clasificó cada minuto como somnoliento (S), fatigado o de spierto (D), han sido utilizadas como referencia en este estudio para validar el detector.

• Conducción Real (RDDB): Consiste en 10 registros de unas 6 horas de duración obtenidos de conductores profesionales en una situación de conducción cotidiana: sujetos conduciendo un vehículo en autovía o carretera durante una jornada laboral. Los sujetos no presentan privación de sueño, y tuvieron que realizar paradas al menos cada 2 horas. Un ECG de 2 derivaciones fue registrado a una frecuencia de muestreo de 256 Hz junto con otras señales no utilizadas en este estudio. En este caso sólo están disponibles la información de PERCLOS y las anotaciones del observador externo que, al igual que en SDDB, constituye nuestra referencia.

3. Métodos

3.1. Descripción del sistema

Nuestro sistema trabaja analizando una ventana deslizante de 5 minutos de ECG y genera una salida cada minuto. La ventana se alimenta y desliza minuto a minuto. El sistema está compuesto por los siguientes subsistemas/pasos como muestra la Figura 1:

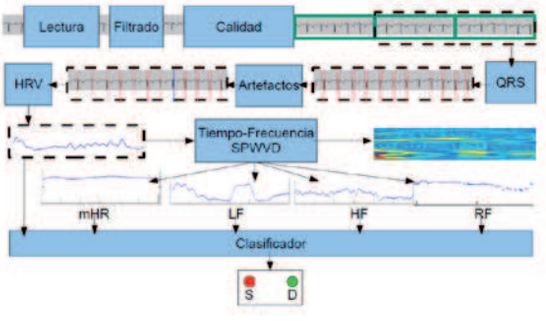


Figura 1. *Componentes del sistema*

• Lectura de datos
• Filtrado de las interferencias de línea base y red eléctrica.
• Cuantificación de la calidad de cada segmento (minuto), descartando del análisis posterior aquellos con calidad muy baja (que pueden corresponder con pérdida de señal o saturación). Detalles en la sección 3.2
• Detección de complejos QRS utilizando el delineador descrito en [9]. Previamente las señales ECG fueron remuestreadas a 500 Hz para cumplir con los requisitos del delineador.
• Artefactos: identifica latidos ectópicos y falsas detecciones siguiendo el algoritmo descrito en [10].
• Estimación de la señal HRV usando el algoritmo basado en el modelo IPFM descrito en [11].
• Análisis tiempo-frecuencia de la señal HRV utilizando la Distribución PseudoWigner-Ville Suavizada (SPWVD), que permite filtrados independientes en tiempo y frecuencia, tal como se describe en [12].
• Extracción de características, descrito en la sección 3.3, calcula parámetros de HRV a partir de la SPWVD.
• El bloque de clasificación utiliza un análisis lineal discriminante (LDA) para clasificar cada minuto como despierto (D) o somnoliento (S), detallado en la sección 3.4

3.2. Bloque de calificación de la calidad de la señal

La calificación de la calidad de la señal se hace en dos pasos. En el primero se caracteriza el *i*-ésimo minuto del ECG que entra al sistema calculando el valor definido por la función f_i

$$f_i(x_i(n)) = \begin{cases} \sqrt{\frac{1}{L}\sum_{n=0}^{L-1}|x_i(n)-\overline{x_i}|^2} & \text{if} \frac{max(|x_i(n)|)}{|\overline{x_i}|} \le T_h \\ 0 & \text{if} \frac{max(|x_i(n)|)}{|\overline{x_i}|} > T_h \end{cases} \quad (1)$$

donde T_h es un umbral definido experimentalmente, $x_i(n)$ es el segmento de ECG correspondiente al *i*-ésimo minuto y $\overline{x}_i$ es la media de $x_i(n)$. En este trabajo T_h = 30 µV.

El segundo paso califica la calidad del nuevo minuto con uno de los siguientes valores: Excelente, Buena, Pobre o Mala. Hemos definido dos umbrales C_1=40 µV y C_2=5000 µV tales que si $f_i < C_1$ ó $f_i \ge C_2$ entonces la calidad del nuevo minuto es calificada como Mala, en otro caso la calificación se asigna mediante la función de calificación definida en (2),

$$q_i(g_i) = \begin{cases} \text{Excelente} & \text{if } g_i < E_1 \\ \text{Buena} & \text{if } E_1 \le g_i < E_2 \\ \text{Pobre} & \text{if } E_2 \le g_i < E_3 \\ \text{Mala} & \text{if } g_i \ge E_3 \end{cases} \quad (2)$$

donde

$$g_i = f_i - \sum_{k=1}^{i-1} \frac{f_k}{i-1}$$

y E_i son umbrales ajustados experimentalmente con valores E_1= 60 µV, E_2= 125 µV, E_3= 300 µV.

3.3. Extracción de características

El ritmo cardíaco (HR) instantáneo es filtrado paso-bajo con una frecuencia de corte de 0.03 Hz y constituye el HR medio tiempo-variante. Las potencias instantáneas en las bandas de LF y HF se calcularon integrando, para cada instante de tiempo, la SPWVD de la señal HRV en las bandas correspondientes. El cociente LF/HF también se calculó. La potencia de LF y HF fue entonces normalizada dividiéndola por la suma de las potencias en LF y HF. Por último, la frecuencia respiratoria (RF) se

estimó como la frecuencia en la que se encuentra el pico máximo de la SPWVD en la banda de HF para cada instante de tiempo [13].

Dado que las anotaciones del estado del conductor están sólo disponibles para un minuto completo, se calcularon para cada minuto la media, desviación típica (SD), mediana, desviación mediana absoluta (MAD), valores mínimo y máximo de los parámetros instantáneos definidos previamente. El valor medio de los tres primeros minutos de cada característica se consideró como línea base y fue sustraído de los valores de los minutos siguientes. Además de esta normalización respecto de los tres primeros minutos, también se calculó la diferencia del valor de cada característica respecto del valor en el minuto anterior. Estos valores por minuto constituyen el conjunto de características.

3.4. Clasificación

El clasificador está basado en LDA utilizando la estrategia leave-one-out para obtener los coeficientes de las funciones discriminantes y evaluar su rendimiento. Para la selección de características se ha utilizado el criterio de minimización de la lambda de Wilks.

Para el entrenamiento se han utilizado tres escenarios diferentes: entrenamiento con SDDB, entrenamiento con RDDB y entrenamiento con las dos bases de datos juntas. El rendimiento se evaluó sobre las tres bases de datos (SDDB, RDDB y SDDB∪RDDB) para cada escenario. Las medidas de rendimiento valor predictivo positivo (P+) y sensibilidad (Se) se calcularon tras balancear la matriz de confusión. Nuestro objetivo era identificar estados del conductor no aptos para la conducción, por lo que los estados somnoliento y fatigado se consideraron iguales en la referencia renombrando ambos casos como somnoliento. La Tabla 1 muestra el total de episodios anotados en cada base de datos.

Base de datos	D	S
SDDB	60	1153
RDDB	2102	510
Total	2162	1663

Tabla 1. *Número de episodios anotados*

4. Resultados

• Entrenamiento con SDDB: los sujetos de la base de datos SDDB presentaban privación de sueño, por lo que la referencia presenta más minutos anotados como fatigado o somnoliento que anotados como despierto. Siete características fueron seleccionadas. Las cinco más significativas son: mínimo de RF referenciada a los 3 primeros minutos (RF3Min), máximo del HR medio referenciado a l os 3 primeros minutos (mHR3max), mediana de LF normalizada referenciada a los 3 primeros minutos (LF3nuMed), mediana de LF normalizada (LFnuMed) y máximo del HR medio (mHRMax). La Tabla 2 muestra el rendimiento.

Base de datos	nº de características	P+	Se
SDDB	7	0.663	0.4987
RDDB	7	0.3867	0.4196
SDDB∪RDDB	7	0.4205	0.4746

Tabla 2. *Rendimientos clasificador entrenado con SDDB*

• Entrenamiento con RDDB: los sujetos de la base de datos RDDB no siguieron ningún protocolo de privación de sueño, y la referencia presenta anotaciones de estado despierto en la mayoría de los minutos. Esto es cierto para todos los sujetos excepto el 052, que paró a dormir después de la primera hora de conducción. Se seleccionaron 12 características, siendo las cinco más significativas: media de RF referenciada a los 3 primeros minutos (RF3Mean), RF3Min, media de RF (RFMean), mínimo de RF (RFMin) y mediana de LF normalizada (LFnuMed). El rendimiento se muestra en la Tabla 3.

Base de datos	nº de características	P+	Se
SDDB	12	0.4707	0.7112
RDDB	12	0.8826	0.6941
SDDB∪RDDB	12	0.8631	0.7058

Tabla 3. *Rendimientos clasificador entrenado con RDDB*

• Entrenamiento con SDDB∪RDDB: La base de datos resultante de unir ambas bases de datos presenta un equilibrio entre las anotaciones de estados despierto y somnoliento en la referencia. 25 características fueron seleccionadas. Las cinco más significativas: RF3Mean, RFMean, RF3Min, RFMin y LFnuMed. La Tabla 4 muestra el rendimiento obtenido.

Base de datos	nº de características	P+	Se
SDDB	25	0.4943	0.9775
RDDB	25	0.9406	0.4723
SDDB∪RDDB	25	0.9313	0.8534

Tabla 4. *Rendimientos clasificador entrenado con SDDB∪RDDB*

Las figuras 2a y 2b muestran detalles de la clasificación de dos sujetos, uno de SDDB y otro de RDDB. Los segmentos de ECG de calidad Mala, en color rojo, son descartados y no muestran referencia ni predicción en sus posiciones. La Tabla 5 muestra la media (μ) y desviación estándar (σ) de las características más significativas.

5. Discusión y conclusiones

Antes de implementar el clasificador se analizaron las características de todos los sujetos junto con la referencia buscando patrones como los descritos en trabajos previos [4, 5]. Nos centramos en la caracterización de minutos completos en lugar de eventos instantáneos. No encontramos patrones relevantes antes de los cambios de estado.

El mejor rendimiento se consiguió utilizando ambas bases de datos para el entrenamiento, por lo que incluir sujetos

sin privación de sueño es importante para obtener clasificadores fiables.

Las características más significativas en la Tabla 5 muestran una RF más baja y estable en estados S, lo que puede reflejar una predominancia de la actividad parasimpática. Los estados D presentan una LF mayor y más estable, que puede asociarse con la vigilia.

Característica	Estado	μ±σ
RF3Min	D	-0.0778 ± 0.1281 Hz
	S	-0.0749 ± 0.696 Hz
RF3Mean	D	0.0586 ± 0.0895 Hz
	S	-0.0232 ± 0.0664 Hz
RFMean	D	0.3223 ± 0.1017 Hz
	S	0.2982 ± 0.0713 Hz
RFMin	D	0.2951 ±0.0895 Hz
	S	0.2792 ± 0.0734 Hz
LFnuMed	D	65.1050 ± 15.6273 %
	S	64.2910 ± 18.8805 %

Tabla 5. *Características más significativas*

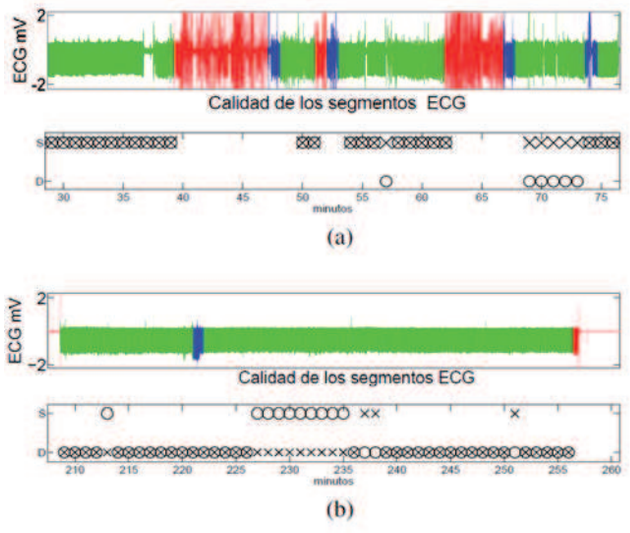


Figura 2.*Detalle de calidad de señal y clasificación de: a) sujeto 18 de SDDB y b) Sujeto 56 de RDDB. Anotaciones de la referencia (O) y predicción (X). Calidad: Mala (rojo), Baja (azul), Buena (Verde) o Excelente (Verde).*

La Fig. 2a muestra que el clasificador sobreestima los estados de somnolencia en sujetos con privación de sueño. La Fig. 2b muestra la subestimación de somnolencias en sujetos sin privación de sueño. Estos resultados sugieren que el clasificador identifica el estado global del sujeto como apto para conducir o no. Aunque el principio y el final de episodios aislados de somnolencia no son identificados con precisión en sujetos sin privación de sueño, en general el detector es capaz de identificar algunos minutos aislados de episodios tanto de somnolencia como de vigilia.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación bajo los proyectos TEC2010-21703-C03-02 y TRA2009-0127, por la Diputación general de Aragón a través del Grupo Consolidado GTC Ref.: T30, y por el Instituto de la Salud Carlos III mediante CIBER CB06/01/0062.

Referencias

[1] Ministerio del Interior. Accidentes mortales en carretera 2009. En Dirección General de Tráfico. España, 2010; .

[2] Wegman F. Annual report. In IRTAD Road safety 2010. International Traffic Safety Data and Analysis Group, 2010; 278.

[3] Ministerio del Interior. La fatiga causa el 30% de los accidentes de tráfico en España. En Nota de Prensa. Dirección General de Tráfico, España, 2008; 1–2.

[4] Michail E, Kokonozi A, Chouvarda I, Maglaveras N. EEG and HRV markers of sleepiness and loss of control during car driving. In Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE. 2008; 2566 –2569.

[5] Furman G, Baharav A, Cahan C, Akselrod S. Early detection of falling asleep at the wheel: A heart rate variability approach. En Computers in Cardiology, 2008; 1109 –1112.

[6] TASK FORCE OF ESC AND NASPE. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; vol 93(5):1043–1065.

[7] Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J, Akselrod S. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. Neurology 1995;45(6):1183–1187.

[8] Shinar Z, Akselrod S, Dagan Y, Baharav A. Autonomic changes during wake-sleep transition: a heart rate variability based approach. Auton Neurosci 2006; 130:17–27.

[9] Martínez J, Almeida R, Olmos S, Rocha A, Laguna P. A wavelet-based ecg delineator: evaluation on standard databases. Biomedical Engineering IEEE Transactions on april 2004;51(4):570 –581.

[10] Mateo J, Laguna P. Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal. Biomedical Engineering IEEE Transactions on march 2003;50(3):334 –343.

[11] Mateo J, Laguna P. Improved heart rate variability signal analysis from the beat occurrence times according to the ipfm model. Biomedical Engineering IEEE Transactions on aug. 2000;47(8):985 –996.

[12] Bailón R, Laouini G, Grao C, Orini M, Laguna P, Meste O. The integral pulse frequency modulation model with time-varying threshold: Application to heart rate variability analysis during exercise stress testing. IEEE transaction On Biomedical Engineering 2011;58(3):642–652.

[13] Bailón R, Mainardi L, Orini M, Sörnmo L, LagunaP. Analysis of heart rate variability during exercise stress testing using respiratory information. Biomedical Signal Processing and Control 2010;5(4):299 – 310.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Imágenes Biomédicas 2

Moderadores: Manuel Desco, José Moreno del Pozo
Auditorio Pizarro: Siemens

Hewlett-Packard

HP es una empresa tecnológica que opera en más de 170 países de todo el mundo. Exploramos de qué manera pueden ayudar la tecnología y los servicios a las personas y a las empresas a afrontar sus problemas y desafíos y a hacer realidad sus posibilidades, aspiraciones y sueños. Aplicamos nuevos conocimientos e ideas con el fin de crear experiencias tecnológicas más sencillas, valiosas y de confianza, mejorando al mismo tiempo de manera continua el modo en que nuestros clientes viven y trabajan.

Datos breves sobre HP:

- HP se constituyó en 1939.
- Corporate headquarters are in Palo Alto, Calif.
- Meg Whitman es consejera delegada y presidente.
- HP es la mayor compañía de TI del mundo, con un total de ingresos de 126.000 millones de dólares en el año fiscal 2010.
- Clasificación de HP en la lista Fortune 500 de 2010: No. 10.
- HP cuenta aproximadamente con 324.600 empleados en todo el mundo.

¿SABÍA QUE?

- Entregamos más de 1 millón de impresoras a la semana.
- En 2010 entregamos 64 millones de PCs, el equivalente a 2 PCs por segundo.
- Uno de cada tres servidores entregados en todo el mundo es de HP.
- HP Software permite realizar llamadas en más de 300 millones de teléfonos móviles a clientes de todo el mundo.
- HP ayuda a 50 millones de clientes a almacenar más de 4.000 millones de fotos en línea.
- HP Enterprise Services opera 5,8 millones de cuentas comerciales y procesa 78 millones de transacciones anuales, lo que supone 21 billones de dólares al año.

Copyright © 2011 Hewlett-Packard Development Company, L.P. T

SATURN2: An Improved Software Tool for Neuroimaging Analysis

G. Barrio-Arranz, S. Aja-Fernández, C. Alberola-López, M. Martín-Fernández
Laboratorio de Procesado de Imagen, University of Valladolid, Valladolid, Spain

Abstract

In this paper we present a new version of Saturn *(Software Application of Tensor Utilities for Reseach in Neuroimaging) software tool. This is a package created for DTI (Difussion Tensor Imaging) analysis and visualization, specially in the areas of tensor computing, fiber tractography and DTI quantitative analysis.*

Saturn2 has been designed and developed for its use in diagnostical and research enviroments by the Laboratorio de Procesado de Imagen of the University of Valladolid. The program has been written in C++, based on the Open Source Libraries ITK (Image Toolkit), VTK (Visualization Toolkit) and Qt.

Saturn2 is available online for Windows, Linux and Mac at http : //www.lpi.tel.uva.es/saturn/.

1 Introduction

DTI (Diffusion Tensor Imaging) is a very attractive modality of MRI (Magnetic Resonance Imaging) as it can be used to study the structural features of the neural tissues and the connections between brain regions. This technique measures the rate and the main direction of diffusion of the water molecules inside the biological tissues; the water contained in the brain cells tends to diffuse more easily along axons, so the main direction of diffusion within a voxel can be used to estimate the structures of the nervous fibers.

This method employs six or more different diffusion weighted images to estimate the tensorial field used to represent the diffusion of each voxel. The process of following the neural tracts that exist through the brain is called tractography. Physicians can use DT imaging as a diagnostic and evaluation method. Multiple studies have demonstrated the capacity of DTI for the diagnosis of several neurologic diseases like sclerosis, epilepsy[1] or cancer[2].

There are many software tools for DTI processing and visualization like DTIStudio [3], 3DSlicer [4] or MedINRIA [5], to cite some of them. Most of them are focused on specific applications like tractography or volume visualization, while others offers a lot of image processing and visualization processing options.

With *Saturn2*, we have developed a free open source software tool for DTI analysis and visualization. Saturn2 can be used for tensorial estimation from DW (Diffusion Weighted) Image volumes, extraction of statistical maps, tractography generation of fiber tracks to explore and understand the connectivity of the white matter structures within the brain, and so forth. It can be used in research studies to study the importance of white matter tissues in development and the pathologies of the brain.

This new version features, among others, a more robust and stable framework, a modular and easily extensible architecture, a simple and user friendly graphic user interface, a new batch mode for working with large data sets and new modules like hyperline tractography and glyph visualization. Previous versions of Saturn have been presented in other papers like [6] and [7]. In this paper we focus on the new features developed for this version.

The paper is structured as follows: Section 2 describes the architecture of the program and the interface redesign. Section 3 explains the new modules added to this new version. In section 4 a comparison with similar applications is presented, and finally the conclusions and future lines are outlined in Section 5.

2 Main architecture of Saturn2

This new version of Saturn has been designed and built using open source, multiplatform libraries. For 3D visualization employs VTK (Visualization Toolkit), which contains a great set of classes for data representation and manipulation. ITK (Image Toolkit) has been used for implementing the image processing algorithms and the Qt framework library for the graphic user interface objects. All these libraries are written in C++ and can be compiled in multiple platforms.

The goals that we have tried to implement with Saturn2 can be summarized as follows:

- Open source code.
- Multiplataform design.
- Easy to use interface.
- Robust implementation.
- Modular architecture.
- Complete documentation.

2.1 Redesigned general structure

A major effort has been made in the design of the architecture of this new version. The classes which form the program's main structure can be seen in the fig.1, based on the model-view architecture paradigm. The main classes are:

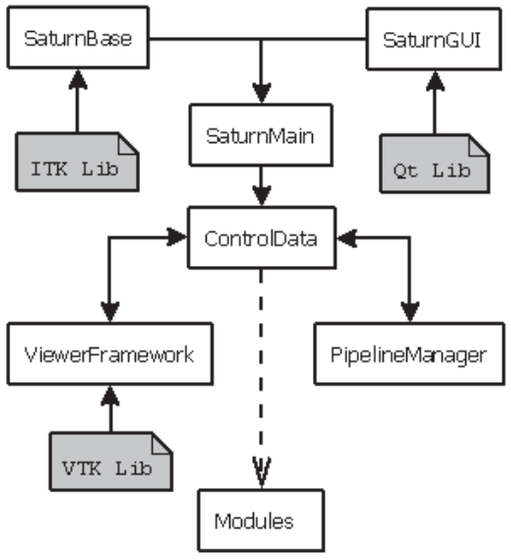


Figure 1. *Diagram of Saturn2 main classes.*

- *SaturnBase*: Defines and declares the basic objects of the program (image types, filters, viewers, loaders classes, etc.).
- *SaturnGUI*: Contains the Graphic User Interface objects, panels and dialog windows.
- *SaturnMain*: Defines the main framework of the program and its connection with the GUI panels.
- *PipelineManager*: Acts as manager between any type of data (volumes of images, tensorial data, tridimensional actors, etc.) and the user items.
- *ViewerFramework*: Creates and controls the viewer windows and the user interactions with them.
- *ControlData*: Implements the control of the algorithms; executes the pipeline between the input and the output and allows the addition of plugin panels. All the features of the program (tractography estimation, image segmentation, etc.) are split into modules that are controlled by this class.

The algorithms created for image processing and visualization are included in separate classes, also included as library modules written in C++ and they can be compiled and linked with the main interface independently. The separation of the control data classes into easy to use modules facilitates the addition of new functionalities by developers.

2.2 Interface redesign

One of the main goals of this new version is to simplify the usability of the program in order to be used by inexperienced users. A general view of the interface can be seen in figs. 2 and 3. It is divided in three main parts: the Data Management panel, the Options panel and the Visualization Area.

1. Visualization Area. It is composed by three 2D viewers (capable of representing different orthogonal cuts of a volume or different volumes and is used to define the ROI (Region of Interest) maps) and one 3D viewer (able to show the different 3D actors of the scene: isosurfaces, fiber tracts, glyphs, multiplanar reconstruction, etc.).
2. Data Management panel. Placed on the upper left area of the main window, displays a list of the loaded data. There are four data types managed by Saturn2: DWI data (on DICOM or Nrrd file format), DTI or tensor data (on vtk or Nrrd file format), scalar data (as vtk, JPEG, PNG, TIFF or raw data) and 3d model data (as vtk files). All these data types can be visualized, processed, renamed and removed from the workspace panel with a simple pop up menu.
3. Options panel. Placed on the lower left area of the main window, provides the user with an easy way to manipulate the parameters and options of the different DTI processing features. In order to facilitate the usability for inexperienced users, a great number of processes have been redesigned, simplified or automatized, making the use of the program much more streamlined for the final user. For example, with Saturn2, once the tensor data is loaded, a tractography of the brain can be created with just two clicks: the user has to define the ROI (by drawing it on the viewer) and push a button;if there is no ROI selected, an automatic tractography registration method guided by a dialog window creates the ROIs and tractographies without the user's intervention. Other DTI tools, like 3DSlicer [4] requires a much higher number of actions to perform.

3 New modules in Saturn2

In addition to the new structure, three new modules have been added to Saturn2 for data visualization as well as analysis and an easy to use batch processing mode.

3.1 Glyph visualization

One of the most useful methods for visualize detailed information of a tensor field in a small area are glyphs visualization. A glyph is an icon or a geometrical figure which represents the data at the location of each diffusion tensor. Many of the multiple properties contained in the diffusion tensor of a point can be represented by the aspect of the glyph.

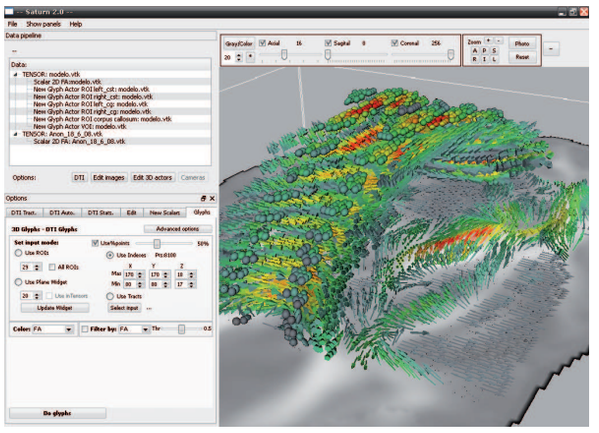


Figure 2. *SATURN 2 featuring glyph visualization.*

For this new version, we have developed a new glyph module for visualizate tensor fields. A screenshot of this module can be seen in fig. 2. Simple geometric figures can be used to represent the glyph actors, like *cones*, *boxes*, *arrows*, *spheres* and *superquadratic ellipsoids*. The parameters that can be used to transmit information are:

- *Shape*: The shape can be modified according to the eigenvectors and the eigenvalues, making easier to differentiate glyphs by its anisotropy degree.
- *Size*: One of the most useful data indicators. Glyphs can be scaled according to its eigenvalues or a combination of the mode and the fractional anisotropy indexes. This method highlights the most lineal tensors over the rest, keeping the proportions of the glyph.
- *Orientation*: Determined by the eigenvectors of the glyph.
- *Color*: Several anisotropy indexes can be used to colorize the data: *Fractional anisotropy*, *Relative Anisotropy*, *Geometrical Coefficients* C_l, C_p, C_s or the *Orientation of the main eigenvector*.
- *Filtering by anisotropy index*: Only the glyphs within a selected range of the selected anisotropy index are shown.

To provide the maximum posible interaction with glyphs there are four implemented methods to define the ROI. The first one is directly drawing the ROI over the 2D viewers where we want to show glyphs. Another way is defining a Volume of Interest for the data. Also it can be done interactively translating and resizing a widget around the 3D viewer. Finally, the points defined by a fiber tract previously created can be used to display the glyphs. After created, the glyphs can be saved as a 3D *vtk* model.

3.2 Hyperlines visualization

As a complement of fiber tractography, an hyperline visualization module has been added to Saturn2. An hyperline is a tube like structure with a elliptical cross section used to display fiber tracks and the tensorial data contained. In this implementation, the semiaxis of the ellipsoidal section varies according to the main eigenvalue, and the proportion between the main and the secondary eigenvalue. The main axis follows the orientation of the main eigenvector.

Hyperlines are a useful way to visualize the properties of the tensorial data at each voxel. A screenshot of this module can be seen in fig. 3.

3.3 Batch proccesing mode

To facilitate the work with great number of files, we have implemented a batch processing mode. A costum script can be easily created by the user, able to use all the modules of Saturn2 (automatic DTI tractography, DTI quantitative analysis, automatic registration, etc.). Two scripts can be combined forming a loop, so a complicate serie of steps can be elementary replied for a large list of data sets. This a very useful feature in clinical research, where the quantitative analysis of a great number of image volumes is needed.

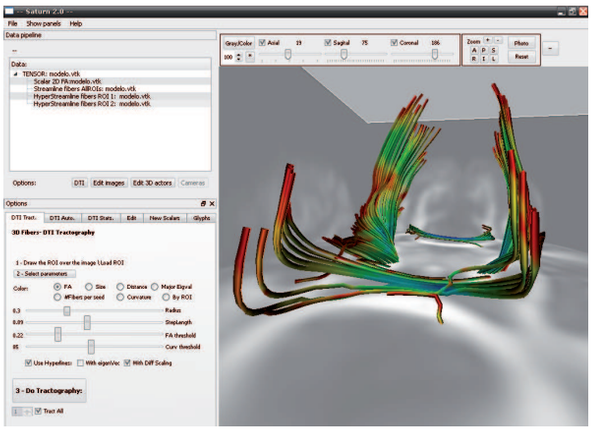


Figure 3. *SATURN 2 featuring hyperlines visualization*

4 Comparison with other applications

In this section we compare the characteristics of Saturn2 with five other tools related to DTI processing used for research: DTIStudio [3], 3DSlicer [4], MedINRIA [5], Camino [8] and BioImageSuite [9], as seen in Table I.

These tools have different features that makes them valuable for different goals. For example, Saturn2 has no distortion correction features, has limited support for proprietary DICOM files and still does not have an active segmentation and registration image module; but has many capacities for diffusion data visualization and analysis, including automatic fiber tracking and fiber editing procedures that other tools like DTIStudio or MedINRIA do not offer. 3D Slicer is a very complete tool and is especially useful for researchers in medical imaging, but it has a very steep learning curve and requires some experience to use it properly.

Features	DTIStudio J.Hopkins M.I	3DSlicer M.I.T.	MedINRIA I.N.R.I.A.	CAMINO U.C.London	BioIMAGE Yale U.	SATURN Valladolid U.
Platform	Win	Win,Mac,Linux	Win,Mac,Linux	Win,Mac,Linux	Win,Mac,Linux	Win,Mac,Linux
Open Source	No	Yes	No (part)	Yes	Yes	Yes
FileTypes	DCM,vtk,Raw, Phillips,GE	DCM,vtk,Raw, Analyze,Nrrd	Analyze,vtk,DCM, Gpl,Metafile,Nrrd	NifTI,Raw, Analyze	Analyze, DCM, NifTI	DCM,vtk,Nrrd, Metafile
Batch mode	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes
DTI, Mask estimation	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Filter DWI	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2D, 3D Vis.	Yes	Yes	Yes	No (part)	Yes	Yes
	Str,Surf,MPR	Str,Hstr,Surf, MPR,Gly,Vol	Str,MPR,Gly,Vol	MPR,Gly(2D)	Str,Surf,MPR, Gly,Vol	Str,Hstr,Surf, MPR,Gly
Tractography	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	S,BF,L	S,St	S,BF(part),L	S,St	S	S,BF,A,L
ROI edition	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Create ScalarMaps	Yes	Yes	Yes	Yes (part)	No	Yes
Image Filters	No	Yes	No	No	Yes	Yes
Segmentation	No	Yes	No	No	Yes	No
Registration	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
ROI, Fiber Stats	Yes	Yes	Yes	Yes (also stoch.)	Yes	Yes

Table 1. *Comparative table of six differents DTI applications. Visualization methods: Str:Streamlines, HStr:Hyperstreamlines, Surf:Isosurfaces, MPR:Multiplanar reconstruction, Gl:Glyphs,Vol:Volume rendering. Tractography methods: S:Simple, A:Automatic, BF:BruteForce, L:Logic, St:Stochastic.*

5 Conclusions and future lines

Saturn2 is a powerful and valuable application which contains visualization and processing capabilities for DTI data, comparable with other tools currently used by the scientific community. It features a robust and extensible architecture, an easy to use interface and new visualization and processing modules.

We have also put special care on the multiplatform compatibility. Saturn2 has been compiled, tested and used in Windows, Mac and Linux (RedHat and Ubuntu). Other small improvements of this version are: active color bars, 3D outlines of data actors, simple snapshot buttons, new interaction widgets and more intuitive interactor methods.

Saturn2 is currently being used by physicians and neurologists in their research work. For future developments, we are planning to create simple versions for facilitate its use by physicians and untrained users as a diagnostic tool. Other planned modules are an Animation Module and a plugin for integration of precomputed XML and C++ stand-alone programs outside the source code.

Saturn2 can be freely downloaded at [10].

Acknowledgments

This work has been partly funded by the Centro para el Desarrollo Técnico Industrial (CDTI) under the cvREMOD project (CEN-20091044), the Consejería de Educación of the Junta de CyL (Grant VA376A11-2), the Junta de CyL (Grant VA0339A10-2), the Consejería de Sanidad de CyL (Grant GRS555/A/10), the Consejería de Sanidad (Grant SAN103/VA40/11) and the Ministerio de Ciencia e Innovación (Grant TEC2010-17982).

References

[1] Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases: A review. *NMR Biomed.* Vol.15, 2002, pp: 570-577.

[2] Mori S, Frederiksen K, van Zijl PC, et al. Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. *Ann Neurol* Vol.51, 2002, pp: 377-380.

[3] Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson G, Mori S, DTIStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking, *Comp. Methods Prog. Biomed.* Vol.81, 2006, pp: 106-116.

[4] Web page: 3D Slicer Software, MIT Artificial Intelligence Lab and the Surgical Planning Lab at Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Available at: *http : //www.slicer.org*. Last visit, Sept.2011.

[5] Fillard P, Toussaint N, Pennec X, MedINRIA: DT-MRI processing and visualization software, Guest paper at the *Similar Tensor Workshop*, Las Palmas, Spain, Nov. 2006.

[6] Cárdenes R, Tristán A, Cordero Grande L, Muñoz Moreno E, Martín-Fernández M, UsimagTool: an Interactive Research Tool for Ultrasound Image Processing, *IEEE Seventh International Symposium on BioInformatics and BioEngineering - BIBE 2007*, Boston, MA, USA, Oct. 2007.

[7] Cárdenes R, Muñoz-Moreno E, Tristán-Vega A, Martín-Fernández M, Saturn: a software application of tensor utilities for research in neuroimaging, *Comput. Methods Programs Biomed.*, Vol.97, 2010, pp: 264-279.

[8] Web page: Camino Software, University College London, UCL, Available at: *http : //www.cs.ucl.ac.uk/research/medic/camino/*. Last visit, Sept.2011.

[9] Papademetris X, Jackowski M, Rajeevan N, Constable R, Staib L. BioImage Suite: an integrated medical image analysis suite. *IJ-2005 MICCAI Open-Source Workshop*, Palm Springs, CA, USA, Oct. 2005.

[10] Web page: Saturn Software, LPI at University of Valladolid, Available at: *http : //www.lpi.tel.uva.es/saturn*. Last visit, Sept. 2011.

Detección automática de puntos singulares en imágenes de resonancia magnética cerebral

M. Luna Serrano[1,2], F. Gayá Moreno[1], J.M. Tormos Muñoz[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), E.T.S.I. de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {mluna,fgaya,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Instituto Guttmann – Hospital de Neurorrehabilitación, Badalona, España, jmtormos@guttmann.com

Resumen

Los avances de las últimas décadas en las técnicas de neuroimagen permiten la detección de posibles lesiones que pueden afectar a la calidad de vida del paciente. Uno de los problemas existentes en el tratamiento de neuroimagen es la alta variabilidad inter paciente tanto de forma como de tamaño existente en las estructuras cerebrales. La detección de puntos singulares que identifiquen zonas homólogas en estudios de imagen de distintos pacientes constituye una aproximación novedosa para la resolución de estos problemas. En este trabajo se realiza una comparación de los resultados de dos algoritmos muy utilizados en el campo de la visión artificial que extraen descriptores de puntos singulares, aplicados a imágenes 2D de resonancia magnética cerebral.

1. Introducción

Las técnicas actuales de neuroimagen permiten la observación anatómica de determinadas regiones con el objetivo de detectar lesiones que afecten en mayor o menor medida al paciente [1]. El procesado y análisis de los estudios de imagen permite realizar tanto el diagnóstico como el pronóstico de un paciente con una determinada afectación neurológica.

En los últimos años, los avances en los sistemas de adquisición y análisis de resonancia magnética posibilitan la identificación cuasi-automática de las diferentes lesiones cerebrales, proporcionando un mayor soporte tecnológico a las actuales aproximaciones terapéuticas [2].

El diseño y desarrollo de métodos que permitan detectar y caracterizar lesiones es un campo de alto interés para la investigación en el campo de las aplicaciones de neuroimagen. Dichos métodos transforman distintos estudios cerebrales a un sistema de coordenadas común (registro de imágenes), para superar la alta variabilidad anatómica inter-sujeto

Un enfoque novedoso para realizar el registro consiste en encontrar de forma automática pares de puntos homólogos (también denominados puntos de interés) identificables en las diferentes imágenes.

En visión artificial se utilizan algoritmos que detectan y describen características locales en imágenes 2D. El objetivo de estos algoritmos 2D es en primer lugar detectar puntos que presentan alguna característica especial que les distingue de los puntos vecinos, y en segundo lugar proporcionar un conjunto de valores que describen el entorno de dichos puntos (descriptor). Existen distintos métodos de obtención de descriptores, siendo los más conocidos: SIFT (*Scale Invariant Feature Transform*) [3], SURF (*Speeded Up Robust Feature*) [4], GLOH (*Gradient Location and Orientation Histogram*) [5], HOG (*Histogram of Oriented Gradients*) [6] y LESH (*Local Energy based Shape Histogram*) [7].

El objetivo de este trabajo es comparar los resultados de los métodos SIFT y SURF, aplicados a estudios de resonancia magnética para la detección de puntos singulares en distintos estudios y la vinculación entre homólogos.

2. Material y métodos

En este punto se van a describir con detalle los dos descriptores seleccionados: el algoritmo SIFT y el algoritmo SURF. Para ello se van a comentar las etapas principales de estos dos algoritmos (ver Figura 1).

Figura 1 *Diagrama de bloques con las etapas principales de los dos algoritmos.*

2.1. Generación del espacio de escala (scale-space)

En ambos algoritmos se genera un espacio de escala sobre el que se localizan los puntos de interés. El espacio de escala es una estructura piramidal que contiene una serie de matrices procedentes de la aplicación de filtros gaussianos de diferente σ.

Para agilizar el proceso, se utiliza multirresolución, sobre muestreos de la imagen cuyo paso son potencias de 2. En el caso del SIFT se genera la representación piramidal de la imagen original, y en caso del SURF, se muestrea sobre la imagen integral, y así el tiempo de cálculo de los filtros es independiente de su tamaño. La imagen integral es una representación intermedia de la imagen definida como:

$$I(x,y)=\sum_{i\le x}\sum_{j\le x}O(i,j)$$

Se obtiene así un espacio en función de la escala (*scale-space*), con una dimensión discreta definida por dos parámetros: la octava, que es la potencia de 2 del muestreo, y la escala, que es la σ del filtro G aplicado.

En el caso del algoritmo SIFT, el filtrado aplicado son filtros de diferencia de gaussianas ($G\sigma_i$ - $G\sigma_{i-1}$). El muestreo se realiza mediante la representación piramidal P(x,y,r) de la imagen original O(x,y), siendo r el coeficiente de reducción de la imagen.

En el caso del algoritmo SURF, se calcula el hessiano, como se puede ver en la siguiente ecuación, siendo $L_{ii}(x,y,\sigma)$ la laplaciana del gaussiano de la imagen en la dirección ii.

$$H=\begin{pmatrix} L_{xx} & L_{yx} \\ L_{xy} & L_{yy} \end{pmatrix}$$

No obstante, y para agilizar el proceso, se utilizan filtros simplificados que reducen las máscaras del Hessiano a un conjunto de pocos rectángulos con coeficiente común (*box filters)* (Ver Figura 2).

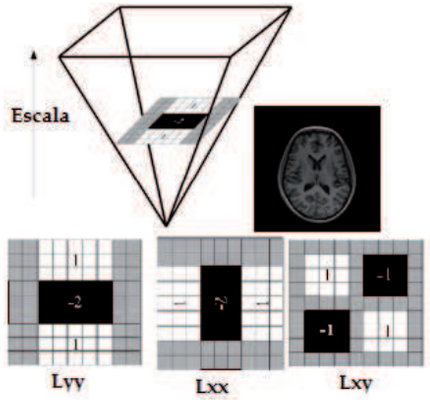


Figura 2 *Scale-Space y box filters*

El coste de cálculo de estos filtros es independiente del tamaño de los mismos: el cálculo de la suma de los valores de intensidad de un rectángulo cuyas esquinas en la imagen integral son A, B, C y D, es directamente A-B-C+D (ver Figura 3):

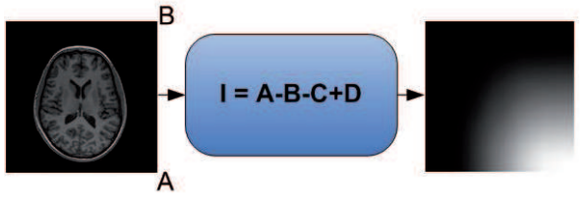


Figura 3 *Cálculo de la imagen integral*

El espacio de escala se crea aplicando los filtros con distintos tamaños a la imagen que no varía de tamaño.

2.2. Localización de los puntos de interés

En esta fase se localizan los puntos de interés. En ambos algoritmos se calculan los máximos y mínimos locales del espacio de escala comparando un pixel determinado con los 8 vecinos de la propia imagen y con los nueve vecinos de la escala anterior y posterior. Un pixel será seleccionado como punto de interés sólo si su valor de intensidad es mayor o menor que el de sus 26 vecinos.

En el caso del SIFT, se produce una selección posterior basándose en los valores del hessiano.

Una vez detectados estos puntos se guarda la escala, octava y posición dentro de la imagen correspondiente.

2.3. Asignación de la orientación

En esta tercera fase se calculan las orientaciones de cada uno de los puntos de interés, basándose en regiones proporcionales a la escala y sigma correspondientes a dichos puntos de interés.

En el caso del algoritmo SIFT, se define una región alrededor del punto donde se va a calcular su orientación y se calcula el gradiente (módulo y fase) de cada uno de los píxeles que están incluidos en esa región. Se pondera la orientación de forma creciente con el módulo y de forma decreciente con la distancia al punto de interés, estas serán las zonas que se denominarán de interés.

El algoritmo SURF calcula la orientación de los puntos de interés de forma distinta. Para ello se calcula una región circular alrededor del punto de interés de radio 6 veces el valor de la escala donde ha sido detectado el punto. Se aplica en esta región dos filtros de Haar en dirección x e y. La orientación dominante se calcula estimando la suma de todas respuestas posibles en segmentos de la región circular de tamaño π/3 (60 grados) y tomando aquella orientación que origine un vector con mayor módulo (ver Figura 4).

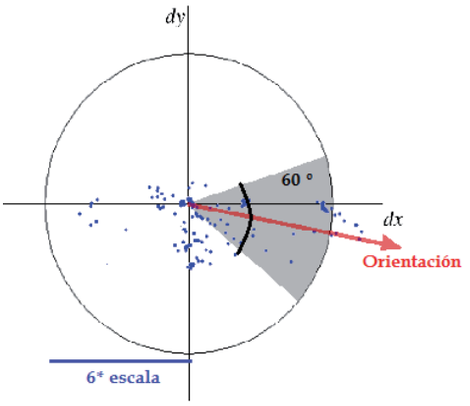


Figura 4 *Cálculo de la orientación*

2.4. Generación del descriptor

En esta última etapa se genera el descriptor que contiene la información relevante sobre los puntos de interés de la imagen.

En el caso del algoritmo SIFT, el descriptor contiene histogramas de orientación de 8 sectores, para 4x4 regiones de tamaño 4x4 en la imagen de la representación piramidal más cercana a la escala del punto. Dichos

histogramas se normalizan y filtran para conseguir estabilidad frente a cambios de luminosidad.

En el algoritmo SURF, se genera el descriptor en un cuadrado de 4 sigma que sigue la orientación previamente obtenida. Dicho cuadrado se subdivide en 4 y de él se obtienen los gradientes mediante la wavelet de Haar y se almacena módulo y fase.

3. Resultados

En este apartado se muestran los resultados que se han obtenido al aplicar los dos algoritmos sobre el mismo corte de un estudio de resonancia magnética cerebral de diez pacientes control.

Estos algoritmos están implementados con Matlab [8] [9]. Las pruebas se han llevado a cabo en un Intel Core2 Duo a 3GHz, 4 GB de RAM y Windows 7 Professional 32 bit.

3.1. Resultados obtenidos al aplicar el algoritmo SIFT

En la Figura 5 se observan los resultados cualitativos obtenidos al aplicar el algoritmo SIFT. Como se puede observar, se obtienen puntos significativos tanto del borde del cráneo como en la línea media cerebral.

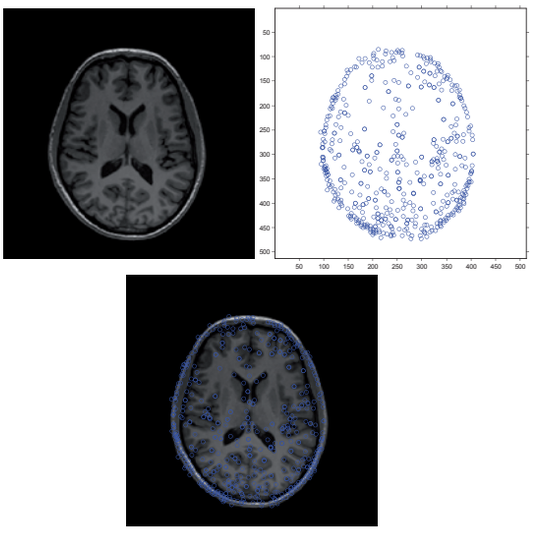


Figura 5 *Resultados obtenidos al aplicar el algoritmo SIFT*

Se detecta un promedio de 636 puntos y el tiempo de ejecución es de 1.18 segundos.

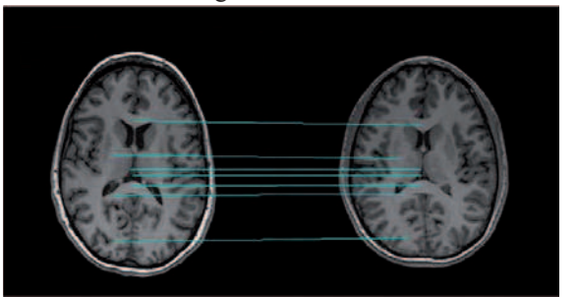


Figura 6 *Puntos equivalentes encontrados entre imágenes de dos pacientes distintos usando el algoritmo SIFT.*

En la Figura 6 se muestran los puntos equivalentes que han sido encontrados entre dos imágenes de resonancia magnética de dos pacientes distintos que no han sido ni normalizadas ni registradas previamente. Como se puede visualizar estos puntos corresponden en la mayoría de los casos a puntos que se encuentran en la línea intermedia cerebral y en áreas próximas a esta línea. En total el algoritmo detecta 7 puntos equivalentes entre estos dos estudios.

3.2. Resultados obtenidos al aplicar el algoritmo SURF

En la Figura 7 se muestran los resultados cualitativos obtenidos al aplicar el algoritmo SURF. Al igual que en el caso anterior, la mayoría de los puntos significativos han sido encontrados en regiones próximas a la línea media y en el borde del cráneo.

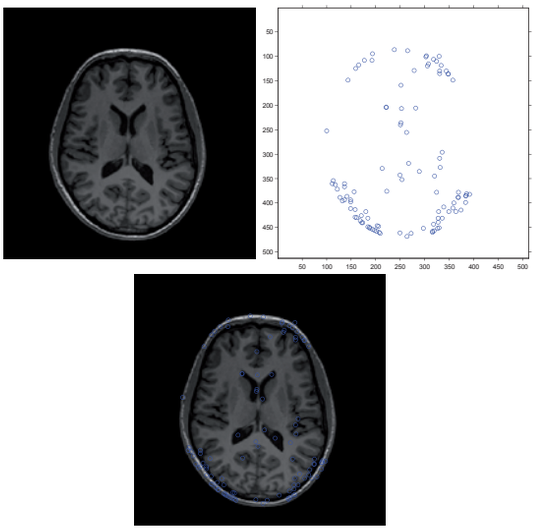


Figura 7 *Resultados obtenidos al aplicar el algoritmo SURF*

El tiempo de ejecución promedio es de 1,23 segundos y se detecta una media de 172 puntos.

En la Figura 8 se muestran los puntos equivalentes que han sido encontrados en las mismas imágenes de los dos pacientes anteriores sin normalizar ni registrar previamente. Cómo se puede observar en este caso, los puntos equivalente encontrados son mayores, en total se encuentran 80 puntos equivalentes entre estos dos estudios.

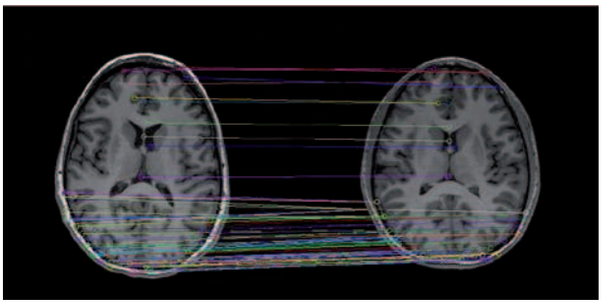


Figura 8 *Puntos equivalentes encontrados entre dos imágenes de pacientes distintos usando el algoritmo SURF.*

4. Discusión

En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos al aplicar los dos algoritmos que permiten obtener de forma automática descriptores de puntos de interés.

	SIFT	SURF
Tiempo de ejecución promedio (s)	1.18 ± 0.31	1.23 ± 0.14
Promedio de puntos detectados por imagen	707.5 (522 -758.5)	137 (110-217)
Promedio de relaciones biunívocas detectadas	6 (3-7)	117 (110-137)

Tabla 1 *Resumen de los resultados obtenidos al aplicar el algoritmo SIFT y SURF*

Como se puede observar en las figuras anteriores, tanto el algoritmo SIFT como el algoritmo SURF detectan puntos de interés que se localizan fundamentalmente en regiones próximas al borde craneal y a la línea intermedia cerebral.

La implementación utilizada del algoritmo SIFT está precompilada, lo que disminuye su tiempo de ejecución (1,18 s). La implementación del algoritmo SURF no está optimizada para Matlab, lo que explica su mayor tiempo de ejecución (1,23 s) aunque el algoritmo en sí es más rápido [4].

El algoritmo SIFT detecta más puntos singulares (una media de 636 puntos) y más homogéneamente distribuidos. El algoritmo SURF detecta un promedio de 172 puntos .Como se puede comprobar en la Figura 6 y 8, la mayor parte de los puntos detectados en ambos casos se encuentran en el borde craneal.

Pese a los datos anteriores, el algoritmo SURF localiza más pares de puntos homólogos (129 de media) en comparación con el algoritmo SIFT (5 de media). Esto se debe a la mayor exigencia del descriptor SIFT para considerar que dos puntos son homólogos.

El algoritmo SIFT está bajo patente al contrario que el SURF. Esta situación junto con la mayor rapidez de este segundo algoritmo lo convierten en el más adecuado para realizar el registro de imágenes de resonancia magnética cerebral.

5. Conclusiones y trabajos futuros

En este trabajo se ha realizado una comparación tanto cuantitativa como cualitativa de dos algoritmos que permiten obtener un descriptor con información de los puntos interesantes del estudio de imagen. Estos algoritmos son el SIFT y el SURF.

Los resultados obtenidos nos permiten seleccionar como más adecuado el método SURF.

Actualmente estamos trabajando en introducir mejoras sustanciales en el algoritmo SURF y en el diseño de un nuevo algoritmo que permita obtener un descriptor con información más precisa.

Referencias

[1] H. G. Belanger, R. D. Vanderploeg, G. Curstiss, D. L. Warden. Recent neuroimaging techniques in mild traumatic brain injury. J. Neuropsychiatry Clin. Neuroscience, pp. 19-1, 2007.

[2] M. Luna Serrano. Trabajo fin de máster: Aplicación de la imagen médica para la mejora del tratamiento de pacientes con daño cerebral adquirido. Máster en Telemedicina y Bioingeniería. Universidad Politécnica de Madrid, 2008.

[3] D. Lowe. Object recognition from local scale-invariant features. Proceedings of the International Conference on Computer Vision, nº2, pp. 1150-1157, 1999.

[4] H. Bay, A. Ess, T. Tuytelaars, L. V. Gool. SURF: Speeded Up Robust Features. Computer vision and Image understanding, vol. 110, nº 3, pp. 346-359, 2008.

[5] K. Mikolajczyk, C. Schmid. A performance evaluation of local descriptors. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 10, nº 27, pp. 1615 – 1630, 2005.

[6] N. Dalal, B. Triggs. Histograms of Oriented Gradients for Human Detection. Conference on computer vision and Pattern recognition, pp. 1063-1069, 2005.

[7] S. Sarfraz, O. Hellwich. Head Pose Estimation in Face Recognition across Pose Scenarios. Int. conference on computer vision, theory and applications, pp. 235-242, 2008.

[8] Wiggin E. SIFT code in Matlab. www.mathworks.com (Consultada: Julio 2011)

[9] Kroon. SURF code in Matlab. www.mathworks.com (Consultada: Julio 2011)

Algoritmo Level-Set para Segmentación Hepática en TAC con Restricciones de Curvatura Local

D. Jimenez-Carretero[1,2], L. Fernandez-de-Manuel[1,2], J. Pascau[3,4], J.M. Tellado[5], E. Ramon[6], M. Desco[3,4], A. Santos[1,2], M.J. Ledesma-Carbayo[1,2]

[1] Biomedical Image Technologies; Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; [2] CIBER-BBN, Madrid, España
{daniel.jimenezc,lfernandez,andres,mledesma}@die.upm.es

[3] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial; Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España
[4] Medicina y Cirugía Experimental, [5] Servicio de Cirugía General I, [6] Servicio de Radiodiagnóstico; Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
{desco, jpascau}@mce.hggm.es, {eramon, jtellado}.hgugm@salud.madrid.org

Resumen

La cirugía hepática avanzada requiere de una precisa planificación pre-operatoria en la que tanto la segmentación anatómica como la estimación del volumen hepático remanente tienen una importancia clave a la hora de evitar un fallo hepático post-operatorio. En este contexto, algoritmos basados en level-sets han logrado mejores resultados que otros, especialmente cuando se tratan casos con un parénquima hepático alterado o en hígados previamente resecados. Con el objetivo de mejorar las medidas de volumen hepático funcional, se proponen dos estrategias para completar y realzar algoritmos previos basados en level-sets: una estrategia optimizada multi-resolución con curvatura adaptativa y corrección/refinamiento de detalles, junto con un paso semiautomático adicional en el que se imponen restricciones de curvatura local. Los resultados muestran segmentaciones robustas y precisas, especialmente en estructuras alargadas, detectando lesiones internas y evitando fugas o escapes a estructuras proximales.

1. Introducción

La planificación quirúrgica ha ido ganando importancia en el tiempo con el objetivo de mejorar la seguridad del paciente en procedimientos quirúrgicos complejos, fomentado por los avances en imagen médica y nuevos dispositivos quirúrgicos. Este es el caso de la cirugía hepática avanzada [1], donde ciertas modalidades de trasplantes hepáticos y resecciones extremas requieren una precisa descripción de la anatomía hepática (tamaño y localización tumoral, vascularización, división anatómica en segmentos y subsegmentos) y de una estimación del volumen hepático remanente [2] para evitar, p. ej. un fallo hepático postoperatorio o el síndrome *small-for-size*.

Hasta el momento, la fuente de imágenes más importante que radiólogos y cirujanos hepáticos emplean para la planificación quirúrgica diaria proviene de estudios 3D de TAC o RM. Ciertas herramientas comerciales permiten a los radiólogos segmentar manualmente en cada corte axial 2D utilizando algoritmos muy simples. Sin embargo, estas segmentaciones manuales llevan mucho tiempo, por lo que el desarrollo de algoritmos automáticos y semiautomáticos podría acelerar el proceso y eliminar la subjetividad humana intrínseca.

Los algoritmos *Live Wire* [3] son la base de los métodos semiautomáticos usados en el ámbito clínico para estimación de volumen hepático. Los primeros intentos de desarrollar herramientas automáticas de segmentación de hígado se basaban en niveles de gris, tratando de establecer características relacionadas con la densidad a partir de análisis estadísticos o basados en histogramas, o utilizando morfología matemática [4]. El problema más importante era que no tenían en cuenta la gran variabilidad clínica, la existencia de distintas modalidades de imagen y la diferencia en niveles de gris existente entre órganos sanos y patológicos. Otros trabajos intentan solventar estos problemas utilizando redes neuronales para aprender características en los niveles de gris, pero generalmente precisan de una gran cantidad de imágenes como conjunto de entrenamiento para lograr capturar la enorme variabilidad entre pacientes. Por otro lado, modelos deformables, modelos estadísticos de forma (SSM) y atlas probabilísticos [5] intentan aprender características anatómicas (forma, posición y tamaño) de las imágenes, pero sufren de los mismos problemas que las redes neuronales, necesitando, además, un elevado tiempo de procesamiento y fallando cuando tratan con hígados no estándar. Otros enfoques usan algoritmos de contornos activos. *Snakes* [6] y *level-sets* [7] están basados en una función que controla la propagación de una superficie hacia el límite del hígado. Recientemente, la mayoría de nuevos métodos de segmentación combinan diferentes técnicas: SSM, morfología matemática y level-sets. Para una revisión completa de nuevos métodos de segmentación hepática, remitimos al lector a [8].

2. Antecedentes del algoritmo level-sets

Los modelos basados en contornos activos se ocupan de la delineación semiautomática de objetos en una imagen mediante la evolución de una curva guiada por fuerzas externas e influenciada por restricciones y fuerzas relacionadas con la imagen, tratando de minimizar una función de energía asociada a estas fuerzas (externas e internas, respectivamente). Tradicionalmente, estos modelos se basaban en detección de bordes usando la información obtenida del gradiente de la imagen. Sin embargo, esta implementación falla cuando los objetos no están bien definidos por gradientes. En imágenes hepáticas de TAC éste es un gran inconveniente debido a la proximidad del hígado con otros órganos de intensidad similar.

Con el objetivo de solventar este problema, Chan y Vese [9] propusieron un modelo de contornos activos que tenía en cuenta intensidades dentro y fuera de la curva:

$$\frac{\phi_{i,j}^{n+1}-\phi_{i,j}^{n}}{\Delta t}=\delta_h(\phi_{i,j}^{n})\,[\mu\ div\left(\frac{\nabla\phi^n}{|\nabla\phi^n|}\right)-\gamma+ \quad (1)$$

$$\lambda_1(u_{0,i,j}-c_1(\phi^n))^2-\lambda_2(u_{0,i,j}-c_2(\phi^n))^2]$$

donde φ representa el contorno, u_0 la imagen, c_1 y c_2 son las medias de u_0 dentro y fuera del contorno, respectivamente, $\mu\geq 0$, $\gamma\geq 0$, $\lambda_1,\lambda_2>0$ son parámetros fijos, Δt y h son los pasos de tiempo y espacio respectivamente y $div(\nabla\varphi^n/|\nabla\varphi^n|)$ establece restricciones de curvatura.

No obstante, este método funciona correctamente sólo cuando la imagen está compuesta por dos regiones homogéneas con distintas texturas. En imágenes abdominales de TAC la región hepática normalmente es homogénea y bien definida, pero el resto de la imagen está compuesta por varios órganos y estructuras con diferentes texturas e intensidades, comprometiendo el correcto comportamiento del método.

Para solucionar este inconveniente, Fernandez-de-Manuel et al. [7] presentaron una variación de este método, extendido a 3D. Sustituyeron los términos que calculan las diferencias en intensidad entre un punto y las medias dentro y fuera del contorno por un término que calcula la diferencia absoluta entre estas medias, incluyendo, además, información de gradiente (controlado por el parámetro ρ) para dotar al algoritmo de mayor robustez:

$$\frac{\phi_{i,j,k}^{n+1}-\phi_{i,j,k}^{n}}{\Delta t}=\delta_h(\phi_{i,j,k}^{n})\,[\mu\ div\left(\frac{\nabla\phi^n}{|\nabla\phi^n|}\right)-\gamma+ \quad (2)$$

$$\lambda_1\,|\,u_{0,i,j,k}-\rho\nabla u_{0,i,j,k}-c_1(\phi^n)\,|-\lambda_2\,|\,c_1(\phi^n)-c_2(\phi^n)\,|]$$

Este algoritmo semiautomático comienza estableciendo manualmente un punto semilla en el interior del parénquima hepático que crece intentando alcanzar los límites del hígado. Además, sigue una estrategia multi-resolución para disminuir el tiempo de cómputo. Esta solución logró importantes mejoras en la segmentación hepática a partir de imágenes de TAC, pero fallaba ocasionalmente incluyendo pequeñas áreas pertenecientes a estructuras proximales con intensidades o texturas similares, como el músculo intercostal y el corazón. Para evitar el crecimiento del contorno hacia estas estructuras, Fernandez-de-Manuel et al. sugirieron establecer altas restricciones en la curvatura global del contorno. Como resultado, estructuras alargadas como el extremo más distal del segmento II y III o la división del sector izquierdo y el sector central mediada por el ligamento falciforme, eran mal integradas en las divisiones anatómicas.

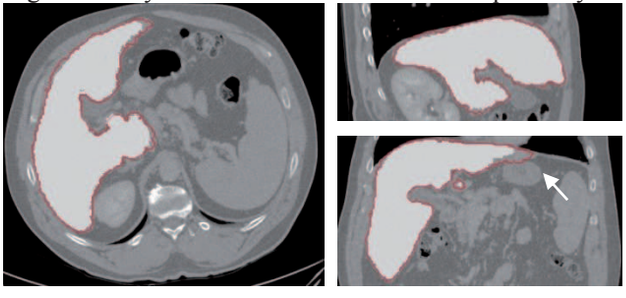


***Figura 1**. Segmentaciones obtenidas por el algoritmo original (blanco) y añadiendo la estrategia multi-curvatura y multi-restricción de crecimiento (contorno rojo). Estructuras alargadas son mejor segmentadas con la estrategia propuesta.*

3. Método propuesto

En este artículo, se tratan estos inconvenientes aplicando variaciones sobre (2). Se propone una estrategia multi-resolución optimizada con corrección/refinamiento de detalles junto a un paso adicional en el que se imponen restricciones de curvatura local.

3.1. Estrategia multi-resolución optimizada

En lugar de usar los mismos parámetros en todas las fases del algoritmo, proponemos modificarlos dependiendo del paso de resolución usando una estrategia multi-curvatura, multi-restricción de crecimiento y una corrección/refinamiento de detalles en el último nivel de resolución.

La idea básica es aplicar una alta restricción de curvatura global al principio para limitar la expansión del contorno dentro del parénquima, disminuyendo la probabilidad de escapes. A bajas resoluciones, las estructuras están borrosas, haciendo de la separación de diferentes órganos una difícil tarea. A medida que incrementamos la resolución, estructuras y bordes están mejor definidos, por lo que se puede relajar la restricción de curvatura local (disminuyendo μ), permitiendo, así, acercarnos más a la segmentación deseada. Por el contrario, aumentamos la restricción de crecimiento durante el esquema multi-resolución. Al principio, altos valores de λ_2 proporcionan suficiente libertad al contorno para crecer rápidamente, y el incremento gradual de la restricción (disminuyendo λ_2) permite una mejor clasificación de los voxels dentro o fuera del contorno, corrigiendo estructuras mal segmentadas.

La fusión de ambas estrategias provoca un elevado crecimiento del contorno en los primeros pasos, limitado por las restricciones de curvatura para evitar escapes, y un bajo y controlado crecimiento al final con una mejor detección de detalles y una mejor adaptación de la segmentación debidas a la relajación de la restricción de curvatura global. La combinación de ambos parámetros mejora los resultados de segmentación en estructuras alargadas como la parte distal del lóbulo hepático izquierdo (ver Figura 1). De este modo, los parámetros λ_1, λ_2 y μ se transforman en funciones dependientes del paso tempora: $\lambda_1(t)$, $\lambda_2(t)$ y $\mu(t)$.

Por otra parte, el método level-set implementado por Fernandez-de-Manuel et al. modificaba el contorno inspeccionando voxels cercanos a su borde. Esta estrategia de "banda estrecha" es ampliamente usada por la eficiencia computacional que conlleva. Sin embargo, combinada con un esquema multi-resolución falla en casos con pequeñas estructuras en la parte interna del hígado y lejanas a su borde que no son suficientemente grandes para ser identificadas durante el crecimiento del contorno a bajas resoluciones. En estos casos, si estas estructuras quedan fuera de la "banda estrecha" los niveles de resolución altos no son capaces de enmendar su incorrecta inclusión dentro del contorno. Éste es el caso de pequeñas lesiones intraparenquimales (metástasis, por ejemplo) y los ligamentos falciformes o triangulares, entre otros.

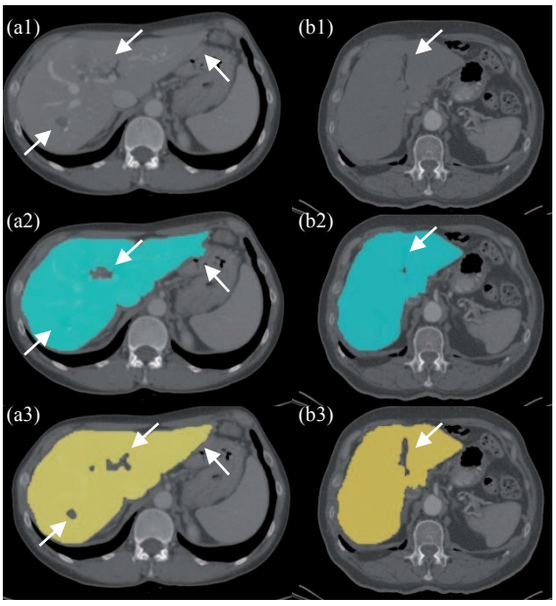


Figura 2. *Ejemplos de cortes de hígados con tumores internos y estructuras alargadas (a1,b1). Segmentaciones antes (a2,b2) y después (a3,b3) de introducir la estrategia de corrección/refinamiento de detalles. Se observan mejoras en la detección de pequeñas lesiones internas, ligamentos falciformes e incluso prevención de escapes.*

La estrategia de corrección/refinamiento de detalles intenta superar este inconveniente eliminando aquellos voxels del contorno con diferencias de intensidad mayores respecto a la media en el interior del level-set. La mayoría de estructuras erróneamente incluidas suelen tener niveles de intensidad menores que el parénquima hepático, por lo que se selecciona un porcentaje (2-5%) de voxels con las mínimas intensidades y se eliminan del contorno. Después, se descartan tantos voxels como sea necesario, con las máximas intensidades, hasta obtener la misma intensidad media que al principio, con el objetivo de no modificar el comportamiento del level-set.

Esta estrategia es usada únicamente antes del último paso de resolución, por lo que, gracias a la baja restricción de curvatura local y la alta restricción de crecimiento, los detalles pueden ser detectados y las estructuras sobresegmentadas son identificadas. Además, si ciertos voxels son incorrectamente eliminados, la evolución del level-set en el último paso de resolución logra corregirlos.

Los resultados muestran detección de tumores, una mejor separación de lóbulos hepáticos (debido a la detección del ligamento falciforme y las fisuras hepáticas) y una disminución de escapes a estructuras proximales (ver Figura 2). Además, en imágenes de TAC con contraste, ciertas áreas correspondientes a grandes vasos hepáticos como la vena porta o las venas suprahepáticas, quedan fuera de la segmentación, coincidiendo con la práctica común en segmentaciones manuales de radiólogos.

3.2. Restricciones de curvatura locales (LCC)

La segmentación hepática basada en la distribución portal y venosa suprahepática es particularmente complicada cuando a la inconstancia natural en la división de los grandes vasos hepáticos sumamos además la variabilidad de tamaños, posiciones y formas de las lesiones ocupantes de espacio intrahepáticos (por ejemplo, tumores primarios) y los cambios de dimensión o posición del hígado inducidos por hepatectomías previas o intervenciones no-quirúrgicas (p. ej. regeneración hepática compensadora post-hepatectomía o en hipertrofia del remanente hepático post-embolizción portal). El uso de conocimiento "a priori" suele ser inadecuado en estos escenarios, por lo que en este trabajo se propone usar LCC para restringir el crecimiento del contorno en áreas específicas. Este tipo de restricciones han sido usadas anteriormente, pero como información "a priori" obtenido de análisis estadísticos sobre un conjunto de entrenamiento, lo cual puede fallar en los casos especiales nombrados previamente. Por ello, decidimos permitir que el usuario aplique las restricciones de curvatura locales marcando las áreas problemáticas de manera interactiva. Estos voxels marcados serán el centro de una función gaussiana 3D que extiende y distribuye le restricción de curvatura en el espacio.

$$G_{3D}(\vec{x},\sigma) = \frac{1}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^3}\exp\left(\frac{-\|x\|^2}{2\sigma^2}\right) \quad (3)$$

donde σ es la desviación estándar y $\|.\|$ representa la norma Euclídea. Por tanto, la restricción de curvatura será diferente en cada vóxel x, siguiendo la ecuación:

$$\mu(\vec{x}) = \max(c_{global}, c_{\max}\cdot \max_j(G_{3D}(\vec{x}-\vec{x}_j^0,\sigma))) \quad (4)$$

donde c_{max} es la curvatura máxima, c_{global} la restricción de curvatura global y x_j^0 son los puntos marcados en áreas conflictivas, correspondientes a los centros de las gaussianas 3D.

Para comprobar el correcto funcionamiento y obtener los mejores valores para c_{max} y σ (que controlan el tamaño y la magnitud de la gaussiana) en cada paso de resolución, creamos imágenes simuladas con áreas que contenían cambios de curvatura (ver Figura 3). Los mejores resultados se obtuvieron con un tamaño de gaussiana de 12.5x12.5x12.5 mm^3 y c_{max}=5. Por tanto, la función $\mu(t)$ pasa a ser dependiente de los puntos marcados y los parámetros de la gaussiana: $\mu(t, x_j^0, c_{max}, \sigma)$.

4. Datos y validación

Las mejoras del nuevo método de segmentación de hígado han sido validadas en 7 imágenes abdominales de TAC con variabilidad en tamaño, forma y posición, con uso o no de contraste, diversos estados patológicos (hígados con tumores primarios o secundarios, atrofia ipsolateral, hipertrofia contralateral tras embolización portal, recidiva tumoral tras una lobectomía e hígados tras hepatectomías y/o quimioterapia). El estudio 3 fue adquirido en un escáner Philips AV Expander espiral y el resto en un CT Philips Brilliance de 16 cortes. El espaciado entre píxeles varía entre 0.69 y 0.84 mm en cada corte, y la distancia entre cortes es 5mm en el caso 3, 3mm en los casos 6 y 7 y 1mm en el resto de casos.

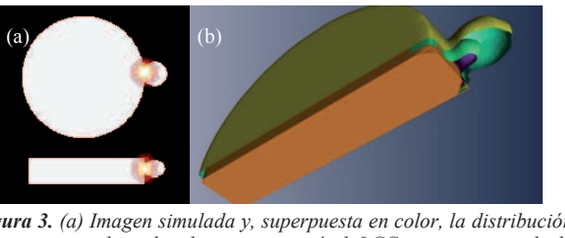


Figura 3. *(a) Imagen simulada y, superpuesta en color, la distribución de curvatura obtenida al marcar un píxel LCC como centro de la gaussiana. (b) Reconstrucción 3D de: imagen (amarillo) y las segmentaciones obtenidas con LCC (naranja) y sin LCC (verde).*

Caso	VOE [%]		RVD [%]		ASSD [mm.]		RMSD [mm.]		MSSD [mm.]		# Puntos LCC	# Cortes Z	Tiempo [min.]
	Original	Nuevo	Original	Nuevo	Original	Nuevo	Original	Nuevo	Original	Nuevo			
1	13.13	10.04	-9.02	-5.65	2.39	1.52	5.12	2.52	42.84	20.61	4	225	3.88
2	10.80	9.87	-5.76	-5.29	1.43	1.30	2.04	1.92	14.25	14.00	0	466	1.80
3	10.48	9.14	-6.38	-5.1	1.24	0.92	2.72	1.82	27.04	20.25	4	91	4.75
4	11.55	7.66	-4.46	-1.56	1.79	1.10	3.09	1.94	21.91	16.88	0	456	3.10
5	13.04	8.26	-9.41	-0.36	2.13	1.15	3.67	2.23	33.44	16.88	11	240	2.22
6	9.90	6.39	2.45	-3.22	1.42	0.67	3.59	1.37	30.43	13.45	5	135	2.73
7	8.12	4.40	1.55	1.57	1.12	0.52	3.22	1.69	33.11	23.54	10	147	3.00

Tabla 1. *Resultados de Segmentaciones*

En todos los casos, la segmentación de referencia es la correspondiente al parénquima hepático sano realizada manualmente por radiólogos en cada corte axial, excluyendo tumores, lesiones y vasos principales como las venas cava y porta, con el objetivo de obtener estimaciones más precisas del volumen hepático remanente.

El nuevo algoritmo usa 4 pasos de resolución con *#iterac=[200,150,100,70]* y parámetros $h=1$, $1/\lambda_1=[5.5, 5.5, 7.5, x]$ con $x \in \{8, 10, 12.5\}$ dependiendo de la imagen, $\lambda_2=[1,1,1,1]$ y $\mu=[1,1,0.75,0.5]$, fijados manualmente tras una serie de pruebas y análisis de resultados. Se han usado cinco métricas para llevar a cabo la validación: "Volumetric Overlap Error" (VOE), "Relative Volume Difference" (RVD) y "Average", "Root Mean Square" y "Maximum" "Symmetric Surface Distances" (ASSD, RMSD, MSSD), descritas en [10].

5. Resultados y Discusión

La Tabla 1 muestra los resultados de las segmentaciones, comparando las cinco métricas entre el algoritmo original [7] y el nuevo con las mejoras descritas en este artículo. Además, se incluyen el número de puntos en los que se añadieron restricciones de curvatura locales, así como los tiempos de computación usando un AMD Athlon II X4 630 de 2.8GHz y 6GB de RAM. Los resultados muestran diferencias de volumen menores del 6% en todos los casos, con VOE entre 4 y 10%, lo cual evidencia las mejoras sobre resultados anteriores (disminución media de un 3.04% en VOE). Evitar la sobreestimación del volumen hepático remanente es crítico en la planificación quirúrgica. Por esta razón, nuestro algoritmo tiende a ser conservativo, obteniendo, casi siempre, diferencias de volumen negativas causadas por subsegmentación. Aunque no parezcan unas diferencias de volumen significantes, tienen un importante impacto en la cuantificación de volumen remanente durante la planificación quirúrgica, donde un 5 o 10% de diferencia de volumen puede marcar el límite para una cirugía hepática segura.

Los resultados más relevantes están relacionados con métricas de distancia. La mejor segmentación de estructuras alargadas, tumores internos y el control de escapes han llevado a grandes mejoras en MSSD, logrando reducciones de más de 15mm en varios casos, con mejoras en ASSD y RMSD también. De hecho, en todos los casos, las distancias máximas corresponden a puntos localizados en vasos, excluidos en las segmentaciones manuales, pero a veces incluidos en las obtenidas con el algoritmo presentado en este trabajo. Los casos 1, 3 y 6 eran especialmente difíciles en este aspecto debido a que no se usó agente de contraste durante la adquisición. En la mayoría de los casos, algunas restricciones de curvatura locales fueron añadidas en vasos principales y áreas entre el hígado y otras estructuras cercanas como el corazón o el estómago para evitar escapes hacia ellas.

Las mejoras propuestas han demostrado un buen funcionamiento y los resultados son prometedores, pero es necesario realizar estudios más profundos, especialmente en segmentación de vasos, para lograr medidas más exactas de volumen hepático remanente y no tumoral.

Agradecimientos

Este trabajo está parcialmente apoyado por los proyectos de investigación PI09/91058, PI09/91065, ENTEPRASE PS-300000-2009-5, AMIT-CDTI, TEC2010-21619-C04 and PRECISION IPT-300000-2010-3, del Ministerio de Ciencia e Innovación de España, el proyecto ARTEMIS de la Comunidad de Madrid y la ayuda de los fondos FEDER de la Unión Europea.

Referencias

[1] M. Ryu and A. Cho, The New Liver Anatomy: Portal Segmentation and the Drainage Vein: Springer, 2009.

[2] C. B. Taner, et al., "Donor safety and remnant liver volume in living donor liver transplantation," Liver Transplantation, vol. 14, pp. 1174-1179, 2008.

[3] A. Schenk, et al., "Local cost computation for efficient segmentation of 3D objects with live wire," Medical Imaging 2001: Image Processing. Proc. SPIE, Vol. 4322, pp. 1357-1364, 2001.

[4] H. Fujimoto, et al., "Recognition of abdominal organs using 3D mathematical morphology," Systems and Computers in Japan, vol. 33, pp. 75-83, 2002.

[5] X. Zhou, et al., "Construction of a probabilistic atlas for automated liver segmentation in non-contrast torso CT images," in CARS 2005, pp. 1169-1174, 2005.

[6] F. Liu, et al., "Liver segmentation for CT images using GVF snake," Medical Physics, vol.32, pp.3699-3706, 2005.

[7] L. Fernandez-de-Manuel, et al., "Liver Segmentation and Volume Estimation from Preoperative CT Images in Hepatic Surgical Planning: Application of a Semiautomatic Method Based on 3D Level Sets," in Theory and Applications of CT Imaging and Analysis, N. Homma, (Ed.), InTech, pp. 79-94, 2011.

[8] T. Heimann, et al., "Comparison and Evaluation of Methods for Liver Segmentation From CT Datasets," IEEE Transactions on Medical Imaging,vol.28,pp.1251-65, 2009.

[9] T. F. Chan and L. A. Vese, "Active contours without edges," IEEE Transactions on Image Processing, vol. 10, pp. 266-277, 2001.

[10] T. Kohlberger, et al., "Organ Segmentation with Level Sets Using Local Shape and Appearance Priors," in MICCAI 2009. vol. 5762, pp. 34-42, 2009.

Transmurality Maps in Late Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging by a New Radial Fast Marching Method

S. Merino-Caviedes[1], L. Cordero-Grande[1], M. Teresa Pérez[2], M. Martín-Fernández[1]

[1] Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {smercav,lcorgra,marcma}@lpi.tel.uva.es

[2] Dpto. de Matemática Aplicada, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, terper@wmatem.eis.uva.es

Abstract

Fast Marching methods can be used to obtain approximate Euclidean distances to a contour with a low computational cost. Here, a new Fast Marching method is proposed, where the radial distance to a contour is computed. This may be useful to research on new parameters to measure the functional outcome after revascularization in myocardial infarction patients. A multi-stencil numerical scheme has been developed to improve the accuracy of the results by including 8-neighbors in the computation. The algorithm has been tested on synthetic images and Contrast Enhanced Magnetic Resonance volumes, with promising results.

1. Introduction

The assessment of tissue viability after ischaemia has clinical relevance in myocardial infarction [1] and coronary artery disease detection [2]. The amount of blood microperfusion in healthy myocardium is higher than in pathological tissue [3]. Late Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging (LGE-MRI) can provide good measures of the infarcted tissue in the myocardium by highlighting regions with low perfusion [2].

In LGE-MRI acquisition, a Gadolinium Chelate bolus must be injected into the patient. This contrast is a metabolically inert paramagnetic substance which shortens T1 relaxation time, and thus the image appears brighter in T1 MRI scans. The LGE-MRI volumes are acquired when the contrast has washed out of viable myocardium, but still remains in tissue with reduced perfusion.

This modality allows the distinction between [4]:

- healthy tissue, which appears dark,
- infarcted tissue, which appears bright,
- necrotic tissue, which appears dark surrounded by infarcted tissue (bright).

The myocardial pathological tissue, usually referred to as the scar, must be segmented in order to extract clinical parameters. One of them is the transmurality ratio, defined as the ratio between the thickness of the pathological tissue and the myocardium. Some studies claim that this parameter is a predictor of the functional outcome after revascularization [5,6].

The transmurality ratio is usually computed tracing rays from the endocardium center of mass, and then detecting the points where it crosses the endocardium, the scar contour (if any) and the epicardium. These individual measures are then averaged on predefined myocardium sectors. In [7], this approach is criticized because a point-to-point correspondence between endocardium and epicardium is not guaranteed, and a new method for computing paths overcoming that limitation is proposed in their work.

However, as both approaches only compute one value per path (the number of which may be varied), the measurements may vary depending on the choice of seed points for the computed paths. Also, this computation hides information about the depth at which the pathological tissue is located, which might prove to be helpful if the myocardial contours contain delineation errors. This may lead to false positives in the segmentation which would in turn be included into the transmurality measure.

In order to research for new parameters, we propose as a starting point a new transmurality map defined in the whole myocardium, where a value of the radial transmurality up to that location is assigned to each pixel. For this, a radial version of the Fast Marching algorithm [8] has been developed, as well as a multi-stencil numerical scheme to improve its accuracy in diagonal directions. This scheme is similar to the one proposed in [9] for the conventional Fast Marching method.

Using this map, no seed points need to be defined. The transmurality values at the epicardium would be equivalent to the ones computed by ray tracing, whereas the rest of the pixels may help distinguish between pathological tissue and delineation errors.

Section 2 contains the theory of the Radial Fast Marching and the numerical schemes for its computation. In Section 3, the framework for the computation of the transmurality maps is described. The results of experiments with synthetic and real images are shown in Section 4, and some conclusions are drawn in Section 5.

2. Radial Fast Marching

Let Ω be a subset of $\boldsymbol{R}^2$, and let $\Gamma(t)$ be a monotonically advancing front in Ω, whose speed component in the normal direction is $F(x,y)$. The original Fast Marching

method computes the arrival times *T(x,y)* of the front to any point *(x,y)* in Ω, by solving the boundary value problem:

$$\begin{aligned} |\nabla T| F &= 1, \\ T(\Gamma(0)) &= 0 \end{aligned} \tag{1}$$

with *F(x,y)>0*. For *F(x,y)=1*, *T(x,y)* yields an approximation of the Euclidean distance to the initial front. The method is made computationally efficient by only updating the neighbors of the node with the smallest arrival time T, and using a sorted heap to know which node is to be processed next. Thus, the algorithm complexity is $O(N \cdot logN)$, with *N* the number of nodes in Ω [8].

In order to compute *T* taking only into account the radial direction, it is convenient to use polar coordinates *(r,θ)*, with *(x,y)=(r·cosθ, r·sinθ)*. The gradient ∇T is replaced by $\partial T/\partial r$ in equation (1):

$$\begin{aligned} &\left|\frac{\partial T}{\partial r}\right| F = 1 \\ \equiv &\left|\frac{\partial T}{\partial x}\frac{\partial x}{\partial r} + \frac{\partial T}{\partial y}\frac{\partial y}{\partial r}\right| F = 1 \\ \equiv &\left|\cos\theta \cdot T_x + \sin\theta \cdot T_y\right| F = 1, \\ \equiv &\left|\hat{\mathbf{r}} \cdot \nabla T\right| F = 1 \end{aligned} \tag{2}$$

where $\hat{r}$ = *(cosθ,sinθ) = (r₁,r₂)*. Squaring both sides, the actual problem to be solved is:

$$\begin{aligned} (\hat{\mathbf{r}} \cdot \nabla T)^2 &= \frac{1}{F^2}, \\ T(\Gamma(0)) &= 0 \end{aligned} \tag{3}$$

The following upwind numerical scheme may be used:

$$\begin{aligned} &(\max(r_1,0)D_{i,j}^{-x}T + \min(r_1,0)D_{i,j}^{+x}T \\ &+ \max(r_2,0)D_{i,j}^{-y}T + \min(r_2,0)D_{i,j}^{+y}T)^2 = \frac{1}{F^2} \end{aligned} \tag{4}$$

where

$$D_{i,j}^{-x}T = \frac{T(i,j)-T(i-1,j)}{h_x} \quad D_{i,j}^{+x}T = \frac{T(i+1,j)-T(i,j)}{h_x}$$
$$D_{i,j}^{-y}T = \frac{T(i,j)-T(i,j-1)}{h_y} \quad D_{i,j}^{+y}T = \frac{T(i,j+1)-T(i,j)}{h_y}$$

with h_x, h_y the spacing between pixels in the *x* and *y* direction, respectively. In Figure 1, a graphical representation of the nodes and vectors of the numerical schemes is shown.

This first order scheme, however, has poor precision in the diagonal directions. This also happens in the original Fast Marching method, and has been addressed by either increasing the scheme order [8], or incorporating the information given by the 8-connected neighbors, instead of only using the 4-connected ones [9]. In this approach, the derivatives in the diagonal directions $\mathbf{v}_1 = (h_x,h_y)$ and $\mathbf{v}_1 = (-h_x,h_y)$ are considered. Note that $\mathbf{v}_1$ and $\mathbf{v}_2$ are not necessarily orthogonal, but in regular grids $|\mathbf{v}_1|=|\mathbf{v}_2|$. The directional derivatives in these directions are:

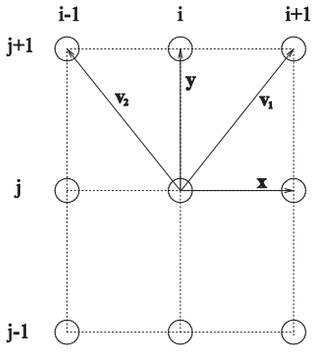


Figura 1. *Nodes and vectors used in the numerical schemes.*

$$T_{\mathbf{v}_1} = \frac{\mathbf{v}_1}{|\mathbf{v}_1|}\nabla T \qquad T_{\mathbf{v}_2} = \frac{\mathbf{v}_2}{|\mathbf{v}_2|}\nabla T \tag{5}$$

Then, if $U=(T_{\mathbf{v}_1},T_{\mathbf{v}_2})^T$, $\tilde{h}_x = h_x/|v_1|$ and $\tilde{h}_y = h_y/|v_2|$:

$$U = \begin{pmatrix} \tilde{h}_x & \tilde{h}_y \\ -\tilde{h}_x & \tilde{h}_y \end{pmatrix} \nabla T = R\nabla T \tag{6}$$

Equation (2) may be expressed as:

$$\begin{aligned} &\left|\hat{\mathbf{r}} \cdot R^{-1} \cdot U\right| F = 1 \\ \equiv &\left|\tilde{\mathbf{r}} \cdot U\right| F = 1 \end{aligned} \tag{7}$$

with $\tilde{r} = \hat{r} \cdot R^{-1} = (\tilde{r}_1,\tilde{r}_2)$. The numerical scheme using the 8-connected neighbors is:

$$\begin{aligned} &(\max(\tilde{r}_1,0)D_{i,j}^{-\mathbf{v}_1}T + \min(\tilde{r}_1,0)D_{i,j}^{+\mathbf{v}_1}T \\ &+ \max(\tilde{r}_2,0)D_{i,j}^{-\mathbf{v}_2}T + \min(\tilde{r}_2,0)D_{i,j}^{+\mathbf{v}_2}T)^2 = \frac{1}{F^2} \end{aligned} \tag{8}$$

with

$$D_{i,j}^{-\mathbf{v}_1}T = \frac{T(i,j)-T(i-1,j-1)}{|\mathbf{v}_1|} \quad D_{i,j}^{+\mathbf{v}_1}T = \frac{T(i+1,j+1)-T(i,j)}{|\mathbf{v}_1|}$$
$$D_{i,j}^{-\mathbf{v}_2}T = \frac{T(i,j)-T(i+1,j-1)}{|\mathbf{v}_2|} \quad D_{i,j}^{+\mathbf{v}_2}T = \frac{T(i-1,j+1)-T(i,j)}{|\mathbf{v}_2|}$$

Then, for each point both schemes (4) and (8) are solved, and the minimum solution is chosen.

Another difference between the original Fast Marching and the proposed Radial Fast Marching method lies in the election of the node to be updated. In the former, the one with the least *T* value is chosen. In the latter, it is the one closest to the center of coordinates, that is, the one where the radius *r* is smallest.

3. Transmurality Computation Framework

The transmurality parameter is defined as the ratio between the pathological tissue thickness in the radial direction and the myocardium thickness. Therefore, a segmentation of both the myocardium and the pathological tissue is needed. Many methods for

segmenting the latter rely on having available segmentations of the myocardium, either by manual delineation or by other automatic or semiautomatic image processing tools.

In this work, the pathological tissue segmentation algorithm proposed in [10] is employed. Starting from a previous segmentation of the endocardium and the epicardium, a thresholding is performed. Otsu's method is applied on the histogram of the pixels inside both the myocardium and blood cavity. The initial segmentation includes the pixels whose brightness is above the computed threshold. Some postprocessing steps are taken to remove false positives from and include false negatives in the final segmentation (for details see [10]).

The transmurality measurement is done by application of the radial Fast Marching in the myocardium with two different speeds. For both of them, the initial contour $\Gamma(0)$ is taken as the endocardium, and the origin of the polar coordinate system is given by the endocardium geometrical center. Firstly, a map $T_m(x,y)$ is computed using a constant speed $F_1(x,y)=1$, for every pixel in the myocardium. Then, a second map $T_s(x,y)$ is computed with a different speed $F_2(x,y)=exp(\lambda\cdot(1-s(x,y)))$, where $s(x,y)$, which takes values in [0,1], represents the pathological tissue segmentation and $\lambda>0$ is a parameter. Then, in the pixels

- with pathological tissue, $s(x,y)=1$, and $F_2(x,y)=1$, so the behavior of T_s will be the same as T_m.
- with viable tissue, $s(x,y)=0$, and $F_2(x,y)=\exp(\lambda)$. This speed will make T_s to be increased less than T_m. If λ is high enough, the increment in T_s will be negligible compared with the one in T_m.

The transmurality map is then computed as:

$$t(x,y) = \frac{T_s(x,y)}{T_m(x,y)} \qquad (9)$$

Note that $t(x,y)$ is valued at every pixel in the myocardium, whereas the measures based on streamlines yield only one value per path.

4. Experimental Results

Firstly, the behavior of the Radial Fast Marching algorithm is compared to the original Fast Marching method. For this purpose, a synthetic figure is used, which is shown in Figure 2(a). The radius of its border varies with direction. In Figure 2(b), the gold standard of the radial distances to the contour is shown.

Both the original Fast Marching and the Radial Fast Marching methods are computed with constant speed $F(x,y)=1$, so that the computed arrival times approximate Euclidean distances and radial distances, respectively. Figures 3(a) and 3(b) show the results, with superimposed isocontours. The absolute differences between the gold standard and the computed arrival times with both methods are shown on Figure 4.

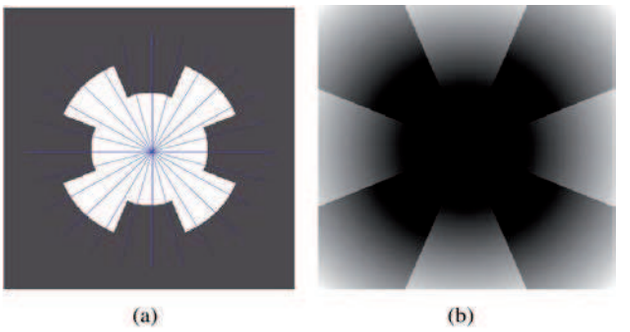


Figura 2. *(a) Synthetic shape (in white) with superposed radial lines (in blue). (b) Gold standard of radial distances to the contour.*

It may be observed that the Radial Fast Marching better approximates the gold standard than the original Fast Marching. With the original Fast Marching, there is a wider area where the error is high than with the Radial Fast Marching method, where the errors are mostly concentrated at the regions with abrupt radial distance change. This experiment highlights the need of using radial instead of Euclidean distances in the computation of transmurality.

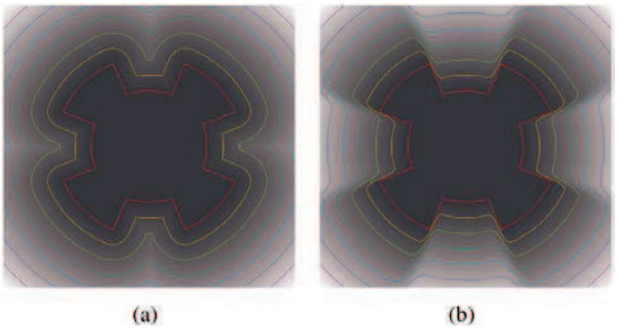


Figura 3. *Arrival times computed with (a) the original Fast Marching Method, and (b) the proposed Radial Fast Marching. Isocontours are added on both images.*

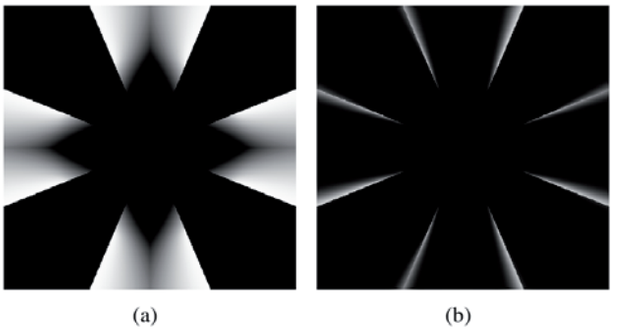


Figura 4. *Absolute error commited by (a) the conventional Fast Marching method, and (b) the Radial Fast Marching method.*

Our dataset includes four cardiac short axis LGE-MRI volumes, acquired at 1.5T with a GE Genesis Signa MRI scanner, with voxel size 1.875×1.875×10 mm. The number of slices varies between 10 and 13, each of them 512×512 voxels of size. A set of endocardium and epicardium contours have been manually drawn for each volume by a cardiologist. In Figure 5, the segmentation

and computed transmurality map of one of the slices is shown. Figure 5(a) contains the contours of the endocardium (red), epicardium (green) and scar (yellow) over the myocardium.

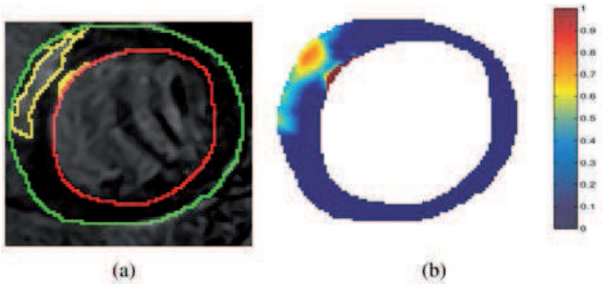


Figura 5. *(a) Segmentation and (b) transmurality map of a real myocardium slice.*

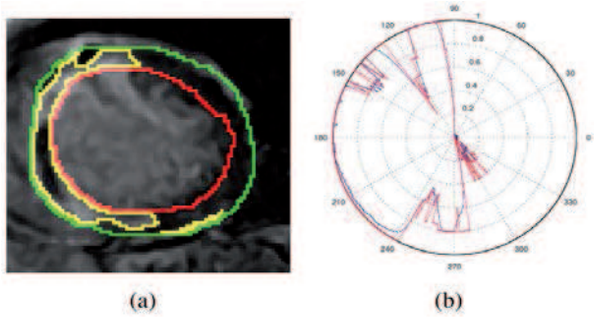


Figura 6. *(a) Segmentation and (b) polar diagram of the transmurality computed by paths (red) and by the transmurality map (blue).*

In Figure 5(b), the computed transmurality map for $\lambda=4$ is shown. First, thin subendocardial segmented regions have high transmurality which is afterwards reduced in the radial direction if no further segmentation is present. Second, the map at the epicardium takes higher values at the radii with more pathological tissue, which is consistent with the transmurality measure. The Radial Fast Marching integrates the extent of the myocardial scar in the radial direction. Furthermore, the availability of the measure at the whole myocardium helps distinguish where the pathological tissue is.

Figure 6 shows a comparison between the transmurality measurement with ray-tracing and the proposed method on the epicardium, mapping both measures with respect to the angle of the ray and the epicardium pixel with respect to the geometric center, respectively. The similarity between both measures can be appreciated. However, the transmurality shows more abrupt changes when it is computed with ray-tracing.

5. Conclusions

A Radial Fast Marching method has been developed, which is computed by a multi-stencil numerical scheme that employs 8-neighbors. It has been shown that conventional Fast Marching methods based on Euclidean distance are not a good choice to compute the transmurality extent of the myocardial infarcted tissue. A transmurality map of the myocardium has been defined. Another advantage of this approach is the possibility of using soft (fuzzy) segmentations in the computation of the transmurality map. Research needs to be done to extract new parameters from it and test them to check their diagnostic and/or prognostic utility.

Acknowledgments

This work has been funded by the Centro para el Desarrollo Técnico Industrial (CDTI) under the cvREMOD project (CEN-20091044); the Consejería de Educación of the Junta de Castilla y León (Grant VA376A11-2); and the Consejería de Sanidad of the Junta de Castilla y León (Grant SAN103/VA40/11).

References

[1] Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*, vol 114(1), 2006, pp 32-39.

[2] Schwitter J. Myocardial perfusion. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 24(5), 2006, pp 953-963.

[3] Jiménez Borreguero LJ, Ruiz-Salmerón R. Valoración de la viabilidad miocárdica en pacientes prerrevascularización. *Revista Española de Cardiología*, vol 56(7), 2003, pp 721-733.

[4] Hennemuth A, Seeger A, Friman O, Miller S, Klumpp B, Oeltze S, Peitgen HO. A comprehensive approach to the analysis of contrast enhanced cardiac MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 27(11), 2008, pp 1592-1610.

[5] Beek A, Bondarenko O, Afsharzada F, van Rossum A. Quantification of late gadolinium enhanced CMR in viability assessment in chronic ischemic heart disease: a comparison to functional outcome. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol 11(1):6, 2009.

[6] Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, Kamel IR, Foo TK, Lima JAC, Bluemke DA. Delayed enhancement MR imaging: Utility in myocardial assessment. *Radiographics*, vol 26(3), 2006, pp 795-810.

[7] Elnakib A, Beache GM, Nitzken M, Gimel'farb G, El-Baz A. A new framework for automated identification of pathological tissues in contrast enhanced cardiac magnetic resonance images. *Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Chicago USA, 2011, pages 1272-1275, 2011.

[8] Sethian JA. A fast marching level set method for monotonically advancing fronts. *Proceedings of the National Academy of Science*, vol 93(4), 1996, pp 1591-1595.

[9] Hassouna MS, Farag AA. Multistencils fast marching methods: A highly accurate solution to the eikonal equation on cartesian domains. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol 29(9), 2007, pp 1563-1574.

[10] Tao Q, Milles J, Zeppenfeld K, Lamb HJ, Bax JJ, Reiber JHC, van der Geest RJ. Automated segmentation of myocardial scar in late enhancement MRI using combined intensity and spatial information. *Magnetic Resonance in Medicine*, vol 64(2), 2010, pp 586-594.

Diffusion Weighted MRI Rician Denoising

A.Martín[1], J.F. Garamendi[1,2,4], E.Schiavi[1,2,3], J.A. Hernández-Tamames[1,2,4]

[1]Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, Madrid, España,
a.martinfernan@alumnos.urjc.es
[2]Laboratorio de Neuroimagen CTB, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España.
{juanfrancisco.garamendi, juan.tamames }@ctb.upm.es
[3]Departamento de Matemática Aplicada, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España,
emanuele.schiavi@urjc.es
[4]Departamento de Tecnología Electrónica, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España,

Abstract

We consider a variational model for Diffusion Weighted Magnetic Resonance Images (DW-MRI) denoising. This is based on a variational modelling of Rician noise which leads to the minimization of an energy functional which is performed through the resolution of its Euler-Lagrange equation. In order to preserve high-contrast images an iterative regularization scheme is applied. The algorithm is tested with real DW-MRI brain images. After this, the Diffusion Tensor Image (DTI) is calculated with both DW-MRI (the original and the denoised) and finally the original and denoised computed FA images and their color-code orientation maps are compaired.

1 Introduction

Digital image denoising is a challenging and fundamental step in image processing, specially in the medical image community, where the importance of separating noise from details is crucial in order to have unambiguous diagnosis. It is well known (e.g. [1], [2] and [3]) that MR magnitud images are corrupted by Rician noise which is signal dependent. This noise is originated in the computation of the magnitude image from the real and imaginary images that are obtained from the inverse Fourier Transform, because it involves a non-linear operation which maps the original Gaussian distribution of the noise to a Rician distribution, [4]. This introduces a bias in intensity at low Signal-to-Noise Ratio (SNR) which reduces the tissue contrast. This is specially important when DW-MR images are acquired and used for DTI reconstruction, because their characteristic very low SNR [5]. Diffusion Tensor Imaging is a MRI technique that can measure the water diffusion which is restricted by the sorrounding structure. This allows to infer the macroscopic axonal organization in nervous system tissues. In this paper we use a variational framework for MR Rician noise contaminated images recently proposed in [6], which combines the Total Variation functional with a data fitting term considered in [5] for DT-MRI data, in order to denoise the contaminated images. We also embed the resulting nonlinear degenerate PDE equation in the general iterative regularization procedure presented in [7] which allows to recover high contrast restored images. A preliminary study is performed using data volume DW-MR images kindly provided by Fundación CIEN-Fundación Reina Sofía, Madrid, Spain.

This paper is organized as follows: in section 2 we deduce the model equation which is then embedded in section 3 in a iterative regularization procedure. In section 4 we sketch the numerical scheme and in section 5 we present our results and conclusions.

2 Model equations

Let Ω be a bounded open subset of $\mathbb{R}^d$, $d = 2, 3$ defining the image domain and let $f : \Omega \to \mathbb{R}$ be a given noisy image representing the data, with $f \in L^\infty(\Omega)$. Let $BV(\Omega)$ be the space of functions with bounded variation in Ω equipped with the seminorm $|u|_{BV}$ (details on this space and the related geometric measure theory can be found in [8]). We consider the minimization problem

$$\min_{u \in BV(\Omega)} \{J(u) + \lambda H(u, f)\} \tag{1}$$

where $J(u)$ is the convex nonnegative total variation regularization functional

$$J(u) = |u|_{BV} = |Du|(\Omega) \tag{2}$$

being $|Du|(\Omega)$ the Total variation of u, with Du its generalized gradient (a bounded Radon measure).

When $u \in W^{1,1}(\Omega)$ we have $|Du|(\Omega) = \int_\Omega |\nabla u| dx$. The data term $H(u, f)$ is a fitting functional which is nonnegative with respect to u for fixed f. To model rician noise the form of $H(u, f)$ has been deduced in [5] in the context of weighed diffusion tensor MR images. The Rician likelihood term for minimization can be written in form:

$$H(u, f) = \frac{1}{2\sigma^2} \int_\Omega u^2 dx - \int_\Omega \log I_0 \left(\frac{uf}{\sigma^2} \right) dx \tag{3}$$

where σ is the standard deviation of the rician noise of the data and I_0 is the modified zeroth-order Bessel function

of the first kind. The parameter λ is the scale parameter tuning the model so the problem is defined as:

Given $f \in L^\infty(\Omega)$ recover $u \in BV(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$ minimizing the energy:

$$J(u) + \lambda H(u,f) = \\ = |Du|(\Omega) + \frac{\lambda}{2\sigma^2}\int_\Omega u^2 dx - \lambda \int_\Omega \log I_0\left(\frac{uf}{\sigma^2}\right) dx \quad (4)$$

This can be accomplished calculating the Euler-Lagrange equation of functional (4), which is (with abuse of notation):

$$-\text{div}\left(\frac{\nabla u}{|\nabla u|}\right) + \frac{\lambda}{\sigma^2}\left(u - \left[I_1\left(\frac{uf}{\sigma^2}\right)/I_0\left(\frac{uf}{\sigma^2}\right)\right] f\right) = 0$$

where I_1 is the modified first-order Bessel function of the first kind. Due to the fact that the functional in (2) is not differentiable at the origin, a regularization of the diffusion term $\text{div}\,(\nabla u/|\nabla u|)$ in form $\text{div}\,(\nabla u/|\nabla u|_\epsilon)$, with $|\nabla u|_\epsilon = \sqrt{|\nabla u|^2 + \epsilon^2}$ and $0 < \epsilon \ll 1$ is implemented to avoid degeneration of the equation where $|\nabla u| = 0$. Using this approximation and denoting $u_\epsilon = u$ it is possible to give a (weak) meaning to the following formulation:

Given $f \in L^\infty(\Omega)$ find $u \in W^{1,1}(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$ solving

$$-\text{div}\left(\frac{\nabla u}{|\nabla u|_\epsilon}\right) + \frac{\lambda}{\sigma^2}\left(u - \left[I_1\left(\frac{uf}{\sigma^2}\right)/I_0\left(\frac{uf}{\sigma^2}\right)\right] f\right) = 0 \quad (5)$$

3 Iterative regularization

In this work we apply the iterative regularization method for total variation-based denoising proposed in [6] to the recovering of MRI images corrupted by Rician noise. It is well known that this iterative regularization process enhances the denoising task by better preserving the contrast [6, 7]. The general iterative procedure is as follows:

Let λ, σ be positive real parameters and set $v_0 = 0$:

- Given f and v_k compute u_{k+1} as the minimum of the energy:

$$E_{k+1}(u) = \int_\Omega |\nabla u|_\epsilon dx + \frac{\lambda}{2\sigma^2}\int_\Omega u^2 dx \\ - \lambda \int_\Omega \log I_0\left(\frac{uf}{\sigma^2}\right) dx + \int_\Omega u v_k \, dx \quad (6)$$

- define:

$$v_{k+1} = v_k + \frac{\lambda}{\sigma^2}\left(u_{k+1} - \frac{I_1\left(\frac{u_{k+1}f}{\sigma^2}\right)}{I_0\left(\frac{u_{k+1}f}{\sigma^2}\right)} f\right) \quad (7)$$

The procedure stops when the high frequencies introduced are clearly product of the noise.

4 Numerical scheme

In the previous section we presented an iterative denoising scheme where in each iteration we have to minimize the energy in (6). In order to solve this sequence of problems we calculate the associated Euler-Lagrange equations:

$$-\text{div}\left(\frac{\nabla u_{k+1}}{|\nabla u_{k+1}|_\epsilon}\right) + \frac{\lambda}{\sigma^2}\left(u_{k+1} - \frac{I_1\left(\frac{u_{k+1}f}{\sigma^2}\right)}{I_0\left(\frac{u_{k+1}f}{\sigma^2}\right)} f\right) + v_k = 0 \quad (8)$$

These are nonlinear elliptic problems that we solve with a gradient descent scheme until stabilization of the solution to a solution of the elliptic problem. This amounts to solve the associated nonlinear parabolic problem:

$$\frac{\partial}{\partial t}(u_{k+1}) = \text{div}\left(\frac{\nabla u_{k+1}}{|\nabla u_{k+1}|_\epsilon}\right) \\ - \frac{\lambda}{\sigma^2}\left(u_{k+1} - \frac{I_1\left(\frac{u_{k+1}f}{\sigma^2}\right)}{I_0\left(\frac{u_{k+1}f}{\sigma^2}\right)} f\right) - v_k \quad (9)$$

whose weak solutions are minima of the energy functional (6). For simplicity we define the nonlinear function

$$r(u,f) = I_1(uf/\sigma^2)/I_0(uf/\sigma^2) \quad (10)$$

Using forward finite difference for the temporal derivative we construct a semi-implicit iterative scheme which simplifies to the explicit scheme:

$$\left(1 + \Delta t \frac{\lambda}{\sigma^2}\right) u_{k+1}^{n+1} = u_{k+1}^n + \\ + \Delta t\left(\text{div}\left(\frac{\nabla u_{k+1}^n}{|\nabla u_{k+1}^n|_\epsilon}\right) + \frac{\lambda}{\sigma^2} r(u_{k+1}^n, f) f - v_k\right) \quad (11)$$

where the spatial discretization for the regularized TV-term is then performed following [9]. The numerical scheme in (11) is an explicit method and consequently, its computational complexity is low since no system of equations has to be solved. The bottleneck of the algorithm is in the evaluation of the non-linearity $r(u,f)$, defined in (10). As it is shown in [10, 11], the calculation of this quotient of Bessel functions is not trivial and it has to be carried out in an iterative way. The algorithm was tested in a personal computer with an Intel Core i7 processor of 2.93 GHz and with 16 GB of memory, and it takes approximately 1800 seconds in processing each data volume of size 256x256x31. This performance can be obviously improved but the aim of this work was to validate the use of this method in real brain images, not to obtain the most efficient implementation. In the future this performance will be improved by parallel computing or by developing more efficient numerical schemes.

5 Results and Conclusions

For this preliminary study we have used a DW-MR brain volume provided by Fundación CIEN-Fundación Reina

Sofía which was acquired with a 3 Tesla General Electric scanner equipped with an 8-channel coil . The DW images have been obtained with a single-shot spin-eco EPI sequence (FOV=24cm, TR=9100, TE=88.9, slice thickness=3mm, spacing=0.3, matrix size=128x128, NEX=2). The DW-MRI data consists on a volume obtained with b=0/mm^2 and 15 volumes with b=1000s/mm^2 corresponding with the gradient directions specified in [12]. These DW-MR images, which represent diffusion measurements along multiples directions, are denoised with the proposed method previously to the Diffusion Tensorial Image reconstruction, which was done with the 3d Slicer tools[1].

In Figure 1(a) we show a slice of the original DWI data corresponding to the (1, 0, 0) gradient direction where the affecting noise is clearly visible. The complete DW-MRI data volume is denoised using the proposed method where the Rician noise magnitude ($\sigma = 0.0213$) has been estimated following [3], while the $\lambda = 0.0025$ value used has been assessed empirically as well as the selection of the fifth iteration of the Inverse Scaling procedure. The slice resulting of the denoising process is shown in Figure 1(b). It can be observed that the noise has been removed but the details and the edges have been fully preserved.

The effect of this denoising process over the reconstructed tensor and their derived scalar measurements (obtained with the 3d Slicer tools) is presented in Figure 2 and 3. Figure 2 shows a color-coded orientation map created from DTI data. In this image, the principal colors (red, green, and blue) represent fibers running along the spatial orientations (x, y, z). Results in 2 shows that the structures are better defined if the DW-MRI volume is denoised previously. This fact is yet more clear in the scalar measurements as the Fractional Anisotropy (Figure 3), where the structures and details are enhanced.

The results we have obtained validate the application on real Diffusion Weighted Images of the Iterated Rician Denoising model presented in [6]. Further work will include an exhaustive study of the parameter selection, as well as a development of more efficient numerical schemes and an extension of the model to multichannel images.

Acknowledgements

This work was supported by projects TEC2009-14587-C03-02 and TEC2009-14587-C03-03 of the Spanish Ministry of Science. Also we thank to Mrs. Eva Alfayate, MR-scanner technician of the Fundación Reina Sofía, for her professional and kindly collaboration.

References

[1] Henkelman RM. *Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images.* Med Phys ,12 (1985), pp. 232-233.

[2] H. Gudbjartsson, S. Patz. *The Rician Distribution of Noisy MRI Data.* Magn. Reson. Med. ,34 (1995), pp. 910-914.

[3] Sijbers J, den Dekker AJ, Van Audekerke J, Verhoye M, Van Dyck D. *Estimation of the noise in magnitude MR images.* Magn Reson Imaging. 1998;16(1):87-90.

[4] Lysaker, M., Lundervold, A., Tai, X.: *Noise removal using fourth-order partial differential equation with applications to medical magnetic resonance images in space and time.* IEEE Transactions on Image Processing(2003) 1579-1590.

[5] S. Basu, T. Fletcher and R. Whitake. *Rician Noise Removal in Diffusion Tensor MRI.* MICCAI 2006. LNCS 4190, pp 117-125, 2006.

[6] A. Martín, J.F. Garamendi and E. Schiavi, *Iterated Rician Denoising*. Proceedings of the International Conference on Image Processing, Computer Vision, & Pattern Recognition, 2011, Las Vegas, Nevada, USA

[7] S. Osher, M. Burger, D. Goldfarb, J. Xu and W. Yin. *An iterative regularization method for total variation based image restoration.* Multiscale Modeling and Simulation. vol4, 2005. pp 460-489.

[8] L. Ambrosio, N. Fusco, D. Pallara, *Functions of bounded variation and free discontinuity problems.* Oxford Mathematical Monographs. The Clarendon Press, Oxford University Press, New York, 2000.

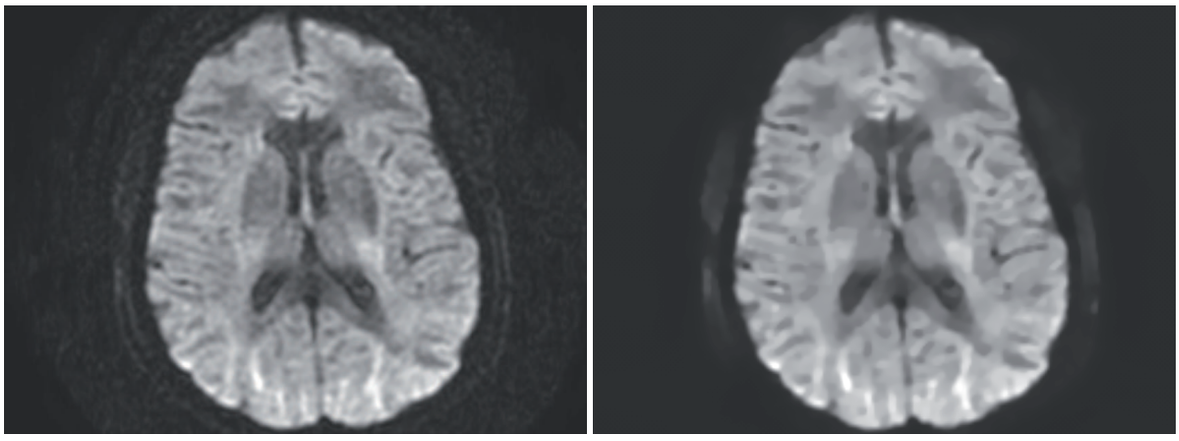
[9] Mila Nikolova, Selim Esedoglu, and Tony F. Chan. *Algorithms for finding global minimizers of image segmentation and denoising models*. SIAM Journal on Applied Mathematics, 66(5):1632-1648, 2006.

[10] K. R. Lassey. *On the Computation of Certain Integrals Containing the Modified Bessel Function* $I_0(\xi)$ Mathematics of Computation. vol39, no 160, 1982, pp 625-637.

[11] Geoffrey W. Hill. 1981. *Evaluation and Inversion of the Ratios of Modified Bessel Functions,* $I_1(x)/I_0(x)$ *and* $I_{1.5}(x)/I_{0.5}(x)$. ACM Trans. Math. Softw. 7, 2 (June 1981), 199-208.

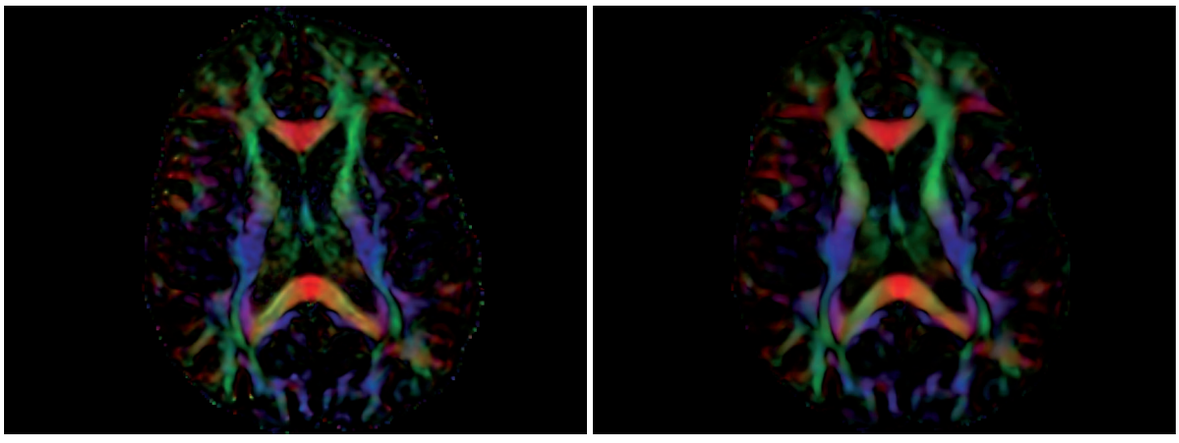
[12] Jones DK, Horsfield MA, Simmons *A. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging*. Journal of Magnetic Resonance in Medicine vol 42 (3), 1999, pp 515-525.

[1] Free available in http://www.slicer.org/



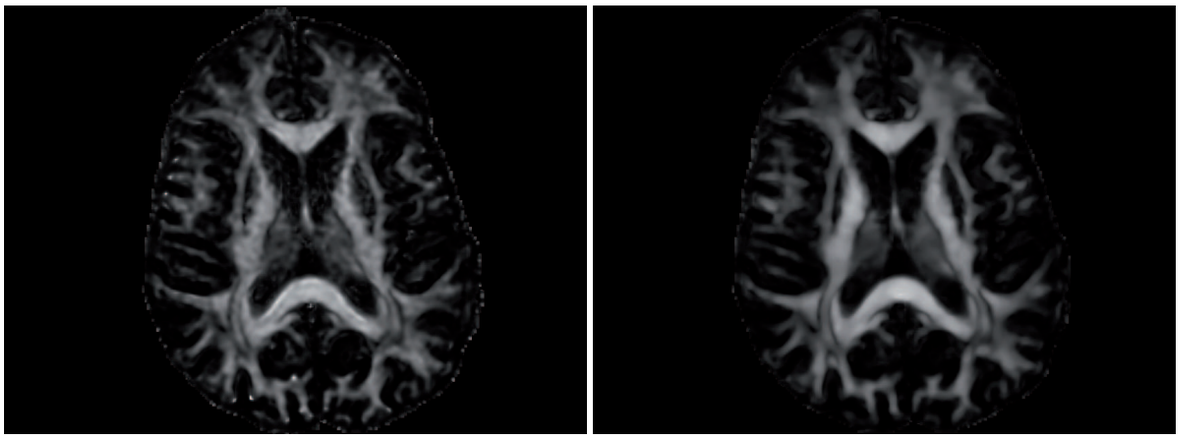
(a) Original (b) Denoised

Figure 1. *One slice of the original Diffusion Weighted Image corresponding to the (1, 0, 0) gradient direction and the corresponding denoised image.*



(a) From original DWI (b) From denoised DWI

Figure 2. *One slice of the colormap orientation (of the main eigenvector) of the DTI data. red means right-left direction, green anterior-posterior and blue inferior-superior. Fibers with an oblique angle have a color that is a mixture of the principal colors and black color is used for the isotropic regions as the cerebrospinal fluid.*



(a) From original DWI (b) From denoised DWI

Figure 3. *One slice of the Fractional Anisotropy estimated from the Tensor Image. Dark colour corresponds to values near zero (isotropic regions) and bright color corresponds to values near one (anisotropic regions).*

Herramienta software para visualizar el mapa intraglandular del cáncer de próstata

J. Rodriguez[1], J.L. Ruiz-Cerdá[2], A. Soto[2], J.M. Sabater-Navarro[1], N. García-Aracil[1]

[1] Grupo Nbio, Universidad Miguel Hernández, Elche, España, j.sabater@umh.es

[2] Servicio de Urología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España, jose.L.Ruiz@uv.es

Resumen

Objetivo: Desarrollo de una herramienta de imagen tridimensional para visualizar el mapa intraglandular del cáncer de próstata en base a la información proporcionada por los hallazgos histopatológicos de la biopsia prostatica.

Material y métodos: Estudio prospectivo en el que se recogió la información de la biopsia prostática y de las piezas de prostatectomía radical de 277 pacientes diagnosticados e intervenidos sucesivamente en nuestro hospital por Cáncer de Próstata (CaP) localizado. De la biopsia se obtuvo información sobre: zona prostática de la toma de biopsia exacta, longitud de cada cilindro y el porcentaje de tumor que contenía y el grado de Gleason. Las piezas quirúrgicas de prostatectomía radical se evaluaron mediante una combinación del método de muestreo por cuadrantes y secciones completas. Toda la información fue digitalizada y validada.

Resultados: De todas las técnicas predictivas utilizadas, la redes neuronales demostraron ser las más precisas en la estimación de la localización regional y extensión del cáncer de próstata intraglandular. La utilización de parámetros como el PSA, la suma de Gleason o el volumen prostático no mejoró sustancialmente las estimaciones predictivas

Conclusiones: La aplicación informática desarrollada es una nueva herramienta gráfica que permite visualizar el mapa intraglandular del cáncer de próstata a partir de la única información que disponemos en la práctica clínica previa a planificar la prostatectomía radical. Su validez práctica deberá ser demostrada mediante estudios prospectivos.

1. Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer no cutáneo más común en los hombres. El amplio uso del antígeno prostático específico (PSA), ha llevado al diagnóstico de una proporción elevada de CaP clínicamente localizado y bien diferenciado en los Estados Unidos y Europa (1). Aproximadamente, en el momento del diagnostico, el 75% de los pacientes presentan cánceres confinados a la glándula prostática.

La prostatectomía radical (PR) es el pilar esencial del tratamiento para el CaP órgano confinado. La técnica se puede llevar a cabo mediante un abordaje abierto retropúbico o perineal, o través de laparoscopia bien sea transperitoneal o extraperitoneal. Independientemente del abordaje, los objetivos de PR son: eliminar el CaP completamente con márgenes quirúrgicos negativos, reducir al mínimo las complicaciones perioperatorias y optimizar la recuperación de la potencia y la continencia urinaria. Para alcanzar estos objetivos, el urólogo tiene que realizar una preservación bilateral de los haces neurovasculares y llevar a cabo una disección apical precisa tratando de minimizar el trauma sobre el sistema esfinteriano de la uretra. Teóricamente, esto se puede lograr en todos los pacientes con CaP órgano confinado. Sin embargo, la recuperación de la función eréctil y la ausencia de los márgenes quirúrgicos positivos no son resultados independientes. Lograr uno de ellos, a menudo, compromete el otro. En grandes series, la tasa de márgenes quirúrgicos positivos alcanzan hasta un 23% (2). Aunque, existe evidencia científica de que control del cáncer y los resultados funcionales varían ampliamente entre los cirujanos (3). Incluso entre cirujanos de gran experiencia y gran volumen de cirugías realizadas (4).

Antes de la operación, el proceso de planificación PR se basa en el estadiaje local y en definir con precisión la ubicación y el tamaño del cáncer en el interior de la glándula prostática. El examen mediante tacto rectal es actualmente la modalidad más común para definir la extensión local. Sin embargo, a pesar de las técnicas avanzadas como la tomografía por resonancia magnética, ecografía duplex color transrectal o tomografía por emisión de positrones con colina o tomografía computarizada, no se ha logrado mediante ninguna prueba de imagen definir el mapa intraglandular del CaP preoperatoriamente. Por lo tanto, para planificar la estrategia quirúrgica de la PR, el urólogo debe basarse en la información proporcionada por el examen histopatológico que le proporciona la biopsia. Pero hay que tener en cuenta que, las estrategias y los esquemas de biopsia transrrectal se han desarrollado para mejorar la detección del cáncer, pero no para localizarlo con precisión en el interior de la próstata. En la actualidad, como se lleva a cabo la biopsia, existe una limitación evidente para estimar con precisión la ubicación y el tamaño del tumor en la próstata. Una aproximación de esta información se puede lograr teniendo en cuenta la ubicación de los cilindros de biopsia positivos y el volumen tumoral estimado por el número de cilindros positivos y su longitud o el porcentaje de cáncer que contienen.

El urólogo dispone de la información histopatológica de la biopsia prostática en un formato escrito en papel. Por lo tanto, antes de comenzar la cirugía, tiene que llevar a cabo un ejercicio de abstracción mental para visualizar el mapa intraglandular del CaP. Abstracción mental y visualización son habilidades individuales que pueden ser diferentes entre cirujanos. El objetivo de este estudio fue

crear una herramienta de imagen en 3D con el fin de permitir o facilitar una mejor visualización de la ubicación y extensión del tumor dentro de la próstata a partir de modelos matemáticos desarrollados con información de los cilindros de la biopsia.

2. Material y método

Para este estudio se utilizó la información de la biopsia prostática y de las piezas de prostatectomía radical de 277 pacientes diagnosticados e intervenidos sucesivamente en nuestro hospital por CaP localizado. A todos los pacientes se les indicó la biopsia por elevación del PSA inferior a 10 ng/ml. La biopsia de próstata se llevó a cabo de forma estandarizada con un esquema de al menos 10 cilindros por paciente y siguiendo los criterios del nomograma de Viena (5). Durante la ecografía se determinó el volumen exacto de la próstata mediante la medición de los tres diámetros longitudinal, trasversal y anteroposterior.

Información histopatológica.- De los informes histopatológicos de la biopsia, se obtuvo la siguiente información: zona prostática de la toma de biopsia exacta, longitud de cada cilindro y el porcentaje de tumor que contenía y el grado de Gleason. La estrategia seguida para la evaluación de las piezas quirúrgicas fue una combinación del método de muestreo por cuadrantes y secciones completas. La localización y extensión del tumor en el interior de la pieza de Prostatectomía Radical (PR) fue dibujada en un esquema gráfico estandarizado de 6 secciones de cuatro cuadrantes que se muestra en la figura 1.

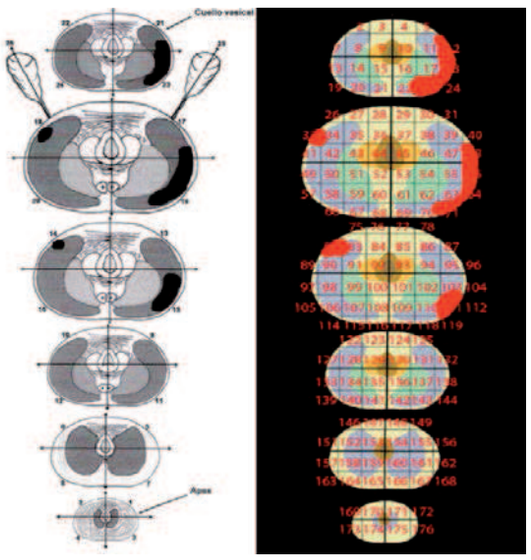


Figura 1.*Esquema del Hospital La Fe (izq) y IU de la aplicación (derecha)*

Toda información se introdujo en una base de datos. Los datos numéricos correspondientes a la longitud de los cilindros, el porcentaje tumoral, la suma de Gleason, el PSA y el volumen de la glándula se introdujeron directamente en los campos de la base de datos. La información gráfica en 2D contenida en los informes anatopatológicos de las piezas quirúrgicas se llevó a cabo mediante librerías Qt (6). Estas librerías se utilizan para la programación de la interfaz gráfica de usuario (GUI: Graphic User Interface) y constituyen una aplicación multiplataforma. La digitalización se realizó dividiendo el esquema de las 6 secciones del informe anatomopatológico en 176 regiones prostáticas susceptibles de padecer neoplasia. Las regiones con cáncer (en negro en la figura 1) se van introduciendo haciendo click sobre la región en la interfaz de la aplicación; las regiones cambian a color rojo una vez que se seleccionan, mostrando la presencia de cáncer (Figuras 1 y 2).

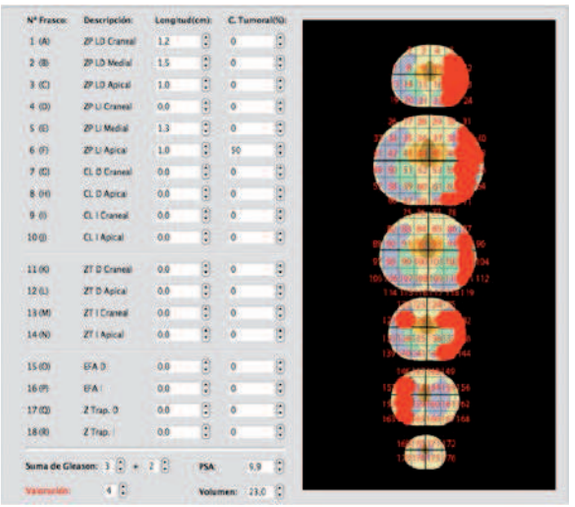


Figura 2.*GUI para la inserción de datos*

Minería de datos (Data Mining) y creación de modelos predictivos del mapa intraglandular del cáncer de próstata.- La creación de modelos predictivos del mapa intraglandular del cáncer de próstata se ha llevado a cabo mediante tres tipos de técnicas de minería de datos. En primer lugar, un análisis de regresión logística (Logistic). En segundo lugar, se han utilizado un sistema de clasificación bayesiano ingenuo (Naive Bayes). Por último, se han utilizado técnicas de minería de datos provenientes de la inteligencia artificial basados en algoritmos con diferente grado de sofisticación como las redes neuronales (Multilayer Perceptron) y los árboles de decisión (J48).

Para llevar a cabo las tareas de generación de modelos predictivos y clasificación se ha utilizado el Software WEKA (7). Se generó un modelo para cada una de las 176 regiones digitalizadas de la próstata y, a su vez para cada una de las regiones, las 4 técnicas predictivas previamente descritas.

Validación de los modelos predictivos.- WEKA realiza una serie de ensayos para comprobar la fiabilidad de los modelos de predicción. Estas pruebas se realizan con informes que no se han utilizado para hacer los modelos, lo que proporciona resultados más fiables. Esta técnica, llamada validación cruzada o cross-validation, consiste en que al generar los modelos, WEKA deja unos cuantos informes fuera de este proceso. Una vez generados los modelos, WEKA utiliza estos informes para testar los modelos y ver cómo de "buenos" son éstos. Normalmente se deja un 10% de los informes fuera del proceso de entrenamiento de los modelos para testarlos más tarde. De entre todos los parámetros para los que WEKA genera

resultados en sus informes, se seleccionaron 3 por ser los más relevantes. El porcentaje de predicciones correctas (Correct Classified Instances o CCI). Este parámetro muestra qué porcentaje del total de predicciones han sido correctas para una región en concreto. La tasa de verdaderos positivos (True Positive Rate o TPR) es un parámetro específico de cada clasificador. Puede ser de dos clases: sano y cáncer. El TPR cáncer calcula la proporción sobre el total de regiones con cáncer que se ha predicho correctamente para una región en concreto.

Técnica de reconstrucción en 3D del mapa intraglandular.- Para representar la presencia, posición y probabilidad de acierto del cáncer se han utilizado las librerías VTK [8]. Se trata de un software específico de código abierto que sirve para la visualización de imágenes médicas 2D y 3D. Además, facilita la programación de aplicaciones que utilizan imágenes DICOM. Se generaron dos dibujos, uno en 2D y otro en 3D (figura 3).

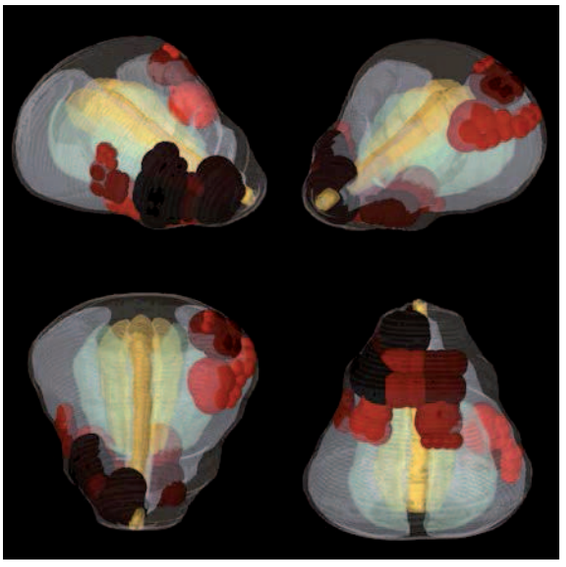


Figura 3. *Composición de varias visualizaciones en 3D de la próstata y el mapa intragrandular predicho.*

3. Resultados

Validación de los modelos predictivos.-. Se llevaron a cabo dos validaciones diferentes. La primera introduciendo únicamente los parámetros de longitud de los cilindros de la biopsia y el porcentaje de tumor. La segunda añadiendo, a los anteriores, la suma de Gleason, el PSA y el volumen prostático para analizar si los modelos generados mejoraban la predicción.

Para ver qué tal funcionaban los diferentes clasificadores, se realizaron tandas de entrenamientos para todos ellos. Una vez hecho esto, se extrajo la información referente a los parámetros CCI, TPR sano y TPR cáncer para ver qué tal se comportaban. En las figuras 4, 5 y 6 se muestran los valores medios de estos parámetros para todas las regiones de la próstata para cada uno de los modelos predictivo utilizados en la primera validación. Se puede apreciar cómo, el rendimiento de los parámetros CCI, TPR sano y TPR cáncer varía según la valoración-rating de los informes escogidos. El CCI y TPR sano empeoran y el TPR cáncer mejora conforme se incrementa el parámetro valoración-rating. El TPR cáncer mejora más rápidamente que los parámetros CCI y TPR sano.

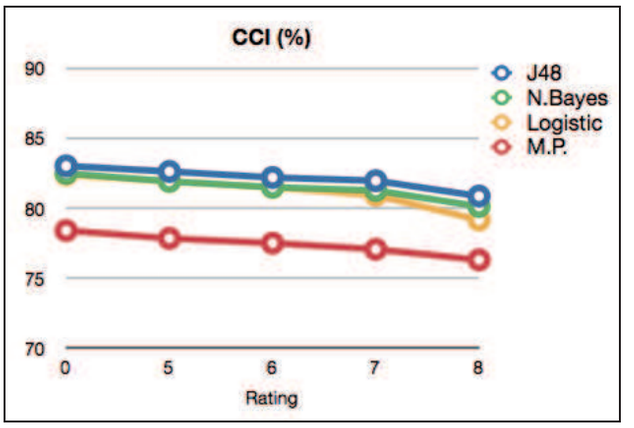


Figura 4. *CCI versus valoración para diferentes clasificadores*

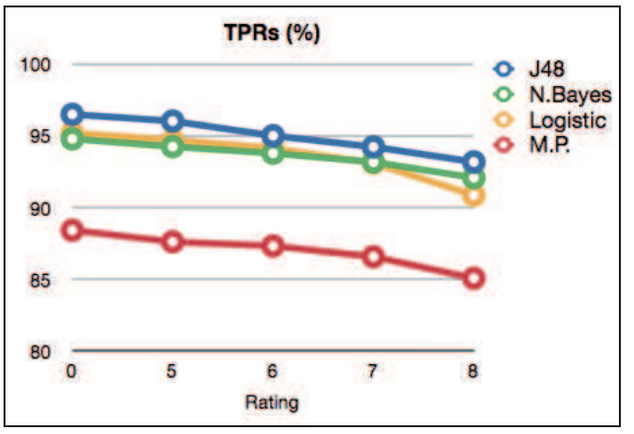


Figura 5. *TRP Sano versus valoración*

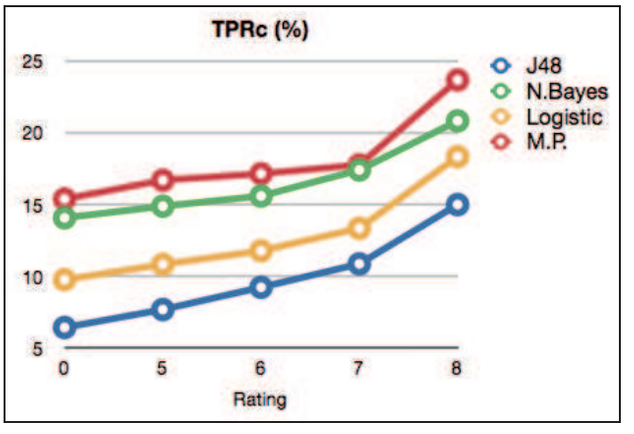


Figura 6. *TPR Cáncer versus valoración*

Desde un punto de vista clínico, el parámetro TPR cáncer es el más importante. Se observó que los clasificadores que mejor se comportan eran redes neuronales (M.P.) y los bayesianos (N. Bayes).

Una vez comprobado que los clasificadores que mejor se comportaban eran las redes neuronales y los modelos bayesianos, en la segunda validación se comparó el rendimiento de estos dos parámetros incluyendo en el modelo la información de la suma de Gleason, el PSA y el volumen prostático. Los resultados no demostraron

variación al alimentar el entrenador con estos nuevos parámetros.

Desarrollo de la aplicación informática (iProstate).- Una vez conocido el rendimiento de los modelos predictivos y su capacidad para clasificar correctamente los informes, se desarrolló la aplicación informática que tuviera una utilidad en la práctica clínica con el objetivo de aplicarla de forma prospectiva a nuevos pacientes. La aplicación consta de cuatro módulos: base de datos, módulo de entrenamiento, modulo de test y módulo estadístico.

El módulo base de datos tiene varias funciones. Primera, proveer de datos al módulo test para entrenar a los modelos predictivos. Segunda, servir como soporte digital para el almacenamiento de los datos del paciente. Por último, sirve de interface para incluir los datos de los pacientes nuevos en los que se vayan a realizar las predicciones de forma prospectiva.

El módulo de entrenamiento es el encargado de llevar a cabo los modelos predictivos con los datos de los pacientes contenidos en la base de datos. Conforme se incluye información de nuevos pacientes, se realizan nuevas predicciones tratando de mejorar su rendimiento.

El modulo test es el encargado de predecir la localización del tumor en un determinado paciente junto a la probabilidad (precisión) de que la estimación sea correcta. En este módulo se introducen los datos del paciente en la aplicación mediante una interfaz idéntica a la de la base de datos. Una vez introducidos los datos de entrada, se da la orden de testar los datos del paciente

En la figura 7 se muestra un ejemplo de cómo la aplicación actual es capaz de realizar una predicción que está muy cercana a la información que se obtendría tras la PR. Además, el código de colores utilizado permite precisar la certeza de la estimación.

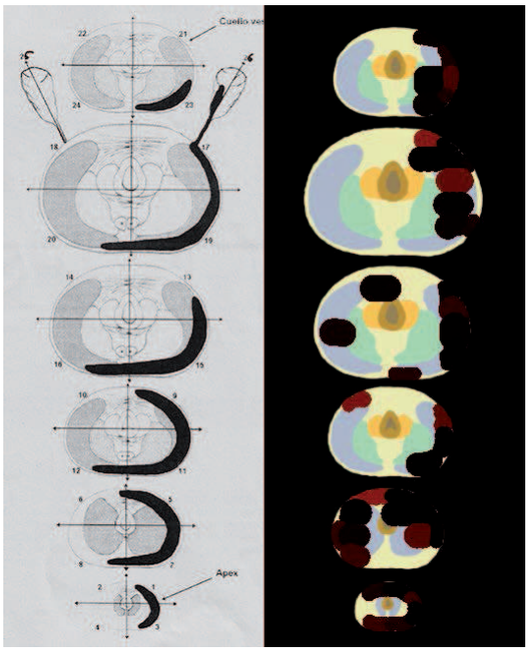


Figura 7. *Comparativa del informe anatomopatológico versus predicción*

4. Discusión

Presentamos un trabajo en fase de desarrollo en el que hemos creado una aplicación informática para visualizar en 3D el mapa intraglandular del CaP. La localización del tumor y su extensión se ha estimado basándonos en la información procedente de la longitud de los cilindros de biopsia prostática y el porcentaje de tumor contenido en ellos. La mayor limitación de este estudio reside en que los modelos predictivos están basados en la información de la biopsia prostática. Información que, como ya se ha comentado previamente, es evidentemente muy limitada para predecir el mapa intraglandular (8). Sin embargo, es la única información disponible en la práctica diaria y sobre la que se planifica la estrategia quirúrgica de miles de prostatectomías radicales en los hospitales.

La aplicación gráfica desarrollada nos va a permitir llevar a cabo varios estudios en el futuro. En primer lugar, seguir alimentando de forma prospectiva la base de datos con nuevos pacientes para entrenar mejor a los modelos y aumentar el grado de fiabilidad de las predicciones. En segundo lugar, se está diseñando un estudio para conocer si la utilización en la práctica clínica de la aplicación gráfica representa una mejora en los resultados quirúrgicos entre urólogos con el mismo grado de experiencia. Por último, nos hemos planteado fusionar la información generada por el modelo predictivo con la información ecográfica de la próstata del paciente. Disponer de imágenes DICOM permite dicha fusión.

Referencias

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009, 59(4):225-49.

[2] Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. The impact of positive surgical margins on mortality following radical prostatectomy during the prostate specific antigen era. J Urol. 2010;183(3):1003-9.

[3] Bianco FJ., Vickers AJ., Cronin AM., Klein EA, Eastham JA, Pontes JE, Scardino PT. Variations Among Experienced Surgeons in Cancer Control After Open Radical Prostatectomy. J Urol. Vol. 183, 977-983; 2010.

[4] Caroline J., Savage an Andrew J. Vickers. Low Annual Caseloads of United States Surgeons Conducting Radical Prostatectomy. J Urol. Vol. 182, 2677-2681. 2009.

[5] Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. J Urol. 1998;159(3):920-924.

[6] Qt webpage." http://qt.nokia.com, 2010.

[7] M. Hall, E. Frank, G. Holmes, B. Pfahringer, P. Reutemann, and I. H. Witten, The WEKA Data Mining Software: An Update, 2009.

[8] Stephen S. Connolly, Kiaran J. O'Malley et al. *Can Prostate Biopsies Predict Suitability for Nerve-sparing Radical Prostatectomy?*. Scand J Urol Nephrol 37 : 216-220 ; 2004.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Modelado

Moderadores: Laura Roa, José Mª Ferrero
Aula B: Philips

Productos y Soluciones

Diagnóstico por Imagen

Radiología
Equipos de RX portátiles
RX convencional y digital
Fluoroscopia telemandada
Arcos en C móviles para quirófano
Sistemas de radiografía computarizada
Mamógrafos analógicos y digitales
Ortopantomógrafos
Sist. radiología vascular y cardiovascular

TAC
Cardiológicos y Multicorte

Resonancia Magnética
Campos medio, alto, ultra alto

Medicina Nuclear
Gammacámaras / PET / CT

Consultoría y Formación

Ultrasonidos

Ecografía / Ecocardio
Abdominal
Vascular
Obstetricia
Ginecología
Urología
Anestesia / UCI

Servicios de Soporte al Cliente

Informática Médica

PACS / RIS
Sist. Información Clínica
Críticos / Cardio. / Obst. / Anest.

Terapias Domiciliarias

Perturbaciones respiratorias del sueño
CPAP / Polisomnógrafos / Mascarillas nasales y oronasales

Ventilación domiciliaria
Bipaps / Ventiladores mixtos / Equipos de Tos Asistida

Oxigenoterapia
Concentradores portátiles y estacionarios

Administración medicación por vía inhalatoria
Nebulizadores y Compres. / Aerosolterapia / Tratamiento del asma

Electromedicina

Anestesia / UCI / Urgencias
Monitores de Paciente
Centrales de Monitoriz.
Telemetrías

Obstetricia
Cardiotocógrafos
Centrales Obstétricas

Soluciones para Cardiología y Emergencias Médicas
Electrocardiógrafos
Desfibriladores
Sistemas de arritmias
Sistemas Holter

Soluciones para Ventilación Hospitalaria y Cuidados Perinatales

Material Fungible / Accesorios

Delegaciones

Delegación Central

PHILIPS IBÉRICA, S.A.U.
Cuidado de la Salud
C/ María de Portugal 1
Sanchinarro - 28050 Madrid
Tel: 91 566 90 00 – Fax: 91 403 42 69
Email: pms.spain@philips.com
www.medical.philips.com

Barcelona
93 223 99 20

Bilbao
94 439 98 61

Sevilla
95 492 49 60

Valencia
96 361 44 13

Tenerife
92 265 31 62

Málaga
95 232 99 08

Zaragoza
97 627 66 34

Santiago
620 98 97 06

PHILIPS

Simulación de la actividad eléctrica cardiaca mediante algoritmos de resolución de paso adaptativo para GPU

V.M. Garcia, A. Liberos, A.M. Climent, A. Vidal, J. Millet, A. González

Universitat Politècnica de València, Valencia, España, vmgarcia@dsic.upv.es

Resumen

La simulación de la actividad eléctrica del corazón requiere de la resolución de un gran sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, esto ocupa una enorme cantidad de tiempo de computación. Sin embargo, en los últimos años se están introduciendo, en el ámbito de la computación de alto rendimiento, las unidades de procesamiento gráfico (GPU). Estos potentes dispositivos han atraído a grupos de investigación que requieren simular la actividad eléctrica del corazón. Sin embargo, las técnicas numéricas aplicadas en este contexto se limitan al uso de métodos basados en un paso de tiempo fijo. En este trabajo se presenta un método de resolución basado en tamaño de paso adaptativo para GPU. Dicho algoritmo es evaluado mediante la utilización de un modelo de 300 células auriculares. Los resultados presentados en este estudio muestran la viabilidad de implementar un método de resolución robusto basado en tamaño de paso adaptativo sobre GPU. Como era de esperar, las implementaciones GPU lograron una mayor eficiencia que las soluciones de la CPU. Además, la metodología basada en tamaño de paso adaptativo ha logrado una reducción del tiempo de cómputo de hasta un 25% frente a las implementaciones en paso fijo.

1. Introducción

Simular la actividad eléctrica de las células cardíacas es de crucial importancia para una correcta simulación global del corazón. La actividad eléctrica del corazón se obtiene de la resolución de un s istema de ecuaciones diferenciales ordinarias de valores iniciales. Cada célula se modela con 15-40 ecuaciones diferenciales. Una simulación 3D precisa puede requerir miles o i ncluso millones de células, por lo que la potencia de cálculo requerida es enorme. Es por ello, que la simulación de unos segundos de la actividad cardíaca puede requerir de horas o incluso días de computación.

Una posibilidad a la hora de acortar estos tiempos de simulación consiste en llevar a cab o los cálculos sobre unidades de procesamiento gráfico (GPU). Estos dispositivos se suelen encargar de la interfaz gráfica de usuario y actualmente cuentan con una potencia de cálculo superior a una CPU (unidad central de procesos) estándar. La GPGPU es una nueva generación de GPU conocida como de propósito general que ha sido diseñada específicamente para cómputos de alto rendimiento. El principal inconveniente para el uso de estos dispositivos es que su programación para tareas generales es bastante compleja. Este problema se ha aliviado en cierta medida con la arquitectura CUDA desarrollada por NVIDIA.

En la actualidad, existen proyectos de simulación de la actividad eléctrica del corazón basados en GP-GPU [1-4], sin embargo, dadas las dificultades en la programación de estos dispositivos, los algoritmos matemáticos elegidos están basados en métodos de resolución paso fijo, ya que son más sencillos de programar, cuando es bien sabido que los algoritmos de paso adaptativo pueden llegar a ser órdenes de magnitud más rápidos.

Este trabajo presenta el desarrollo de un método de resolución basado en paso adaptativo sobre GP-GPU y su aplicación para simular la actividad eléctrica del corazón. Este algoritmo ha sido programado usando algoritmos Runge-Kutta y una formulación de paso variable.

2. Métodos

2.1. Modelo matemático cardíaco

Se ha utilizado un modelo multicelular simplificado a 1D (i.e. una cadena de 300 celdas) basado en el modelo de potencial de membrana auricular de Courtemanche et al [5]. Este modelo se basa en experimentos sobre células auriculares humanas. Las células vecinas se acoplaron con una conductancia g, que se ha fijado a un valor constante ajustado para obtener una velocidad de propagación realista.

El tejido cardíaco se modeló utilizando la siguiente ecuación diferencial parcial:

$$\frac{\partial V_i}{\partial t} = -\frac{1}{C_m}\left(I_{total} + \sum\nolimits_j g_{i,j}\{V_i - V_j\}\right) \qquad (1)$$

siendo V el potencial transmembrana, I_{total} el resultado neto de l a contribución de todas las corrientes transmembrana descritas por el modelo matemático celular, C_m la capacidad transmembrana, y $g_{i,j}$ la conductancia entre las celdas i y j.

2.2. Unidades de procesamiento gráfico (GPU)

Las GPU son dispositivos desarrollados para manejar la interfaz gráfica en programas informáticos, como en videojuegos, animaciones por ordenador, y prácticamente en todas las aplicaciones y sistemas operativos modernos. La potencia de cálculo de las GPUs se basa en que tienen muchas unidades de procesado (núcleos) aunque menos potentes que un núcleo CPU, sin embargo, las últimas GPGPU tienen una alta densidad de núcleos (de decenas a cientos, y pronto miles). Si todos estos núcleos trabajan

de una forma eficiente en paralelo, la potencia de cálculo lograda supera con creces a la de la CPU. Además, estos dispositivos son bastante baratos en comparación con las CPU.

A pesar de que el lenguaje CUDA haya facilitado la programación de GPGPU, ésta sigue siendo relativamente difícil. Ya que hay que tener en cuenta las características hardware de la arquitectura GP-GPU cuando se trata de lograr un código eficiente. Destacamos alguno de estos puntos:

- Deben haber tan pocas bifurcaciones en el código como sea posible.
- Hay varios tipos de memoria que requieren de un manejo específico por parte del programador. Memorias rápidas como la "memoria compartida" y los "registros" deben ser utilizadas tanto como sea posible, debido a que son más rápidas que la memoria global. Sin embargo, estas memorias "rápidas" tienen un tamaño limitado y si no son suficientes (como es el caso más habitual), el programador debe recurrir a la memoria "global.
- Las transferencias de datos entre la GPU y CPU deben ser mínimas, ya que son bastante lentas.
- El acceso a la memoria debe ser coordinado.

El programador puede dividir el trabajo entre los núcleos basándose en "*kernels*". Las diferentes llamadas a estos *kernels* se ejecutan como "*threads*". Cada *thread* se ejecuta en un núcleo, permitiendo que por la naturaleza de las GPU que cientos de *threads* se ejecuten en paralelo.

3. Métodos numéricos

Consideremos un sistema de primer orden de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) en función del tiempo $\frac{dY}{dt} = f(t,Y)$ con condiciones iniciales o estado inicial $Y_0 = Y(t_0)$ donde $Y \in \mathbb{R}^n, f : (\mathbb{R}, \mathbb{R}^n) \to \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R}$

La resolución de esta EDO consiste en encontrar el valor de las variables dependientes, Y, en posteriores instantes de tiempo, t_0 a t_{end}. La forma más sencilla de hacer esta tarea consiste en dividir el período $[t_0, t_{end}]$ en intervalos de tiempo de iguales (fijos) de longitud $h = \frac{(t_{end} - t_0)}{k}$ y emplear una aproximación de primer orden de la derivada para "avanzar" en el tiempo avanzando a través del siguiente bucle simple.

Para j = 0 hasta k

$$Y_{j+1} = Y_j + h \cdot f(t_j, Y_j) \qquad (2)$$

siguiente j

Esto se conoce como el método de resolución explícito de Euler, tiene la ventaja de ser fácil de programar, pero ni su precisión ni su estabilidad numérica son buenas. Este método es conceptualmente importante, ya que prácticamente todos los métodos para la resolución EDO comparten la misma estructura de paso adelante en el tiempo. Sin embargo, hay métodos mucho más precisos y eficientes que el método de Euler.

Otro asunto importante en la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias es la rigidez (i.e. *stiffness*) del problema. Un sistema EDO se dice que es rígido si, por métodos explícitos (por ejemplo, el método explícito de Euler) el proceso de resolución se vuelve inestable [6]. En estos casos, se deben emplear métodos implícitos.

El uso de la computación paralela en este tipo de algoritmo se limita a los cálculos realizados para una sola iteración del bucle (2), ya que, obviamente, no es posible iniciar el cómputo de una iteración sin terminar el cómputo de la etapa anterior. Sin embargo, si el sistema que hay que resolver es muy grande, entonces los cálculos de una sola iteración -por ejemplo, el cálculo $f(t_j, y_j)$ del bucle (2)- se aceleran notablemente a través de la computación paralela (GPGPU en este caso).

3.1. Algoritmos de paso adaptativo

El problema de mantener el paso fijo en algoritmos como el descrito en la ec. 2 es que, como el error en cada paso es directamente proporcional al tamaño de paso h, debemos utilizar un paso muy pequeño durante toda la simulación, si queremos asegurar una precisión dada.

La clave para obtener una precisión mínima, sin la necesidad de trabajar durante toda la simulación con pasos muy pequeños, consiste en estimar el error en cada paso. Hay varias maneras de estimar el error, pero en este trabajo se ha utilizado el método "Runge-Kutta embebido". Éste consiste en utilizar pares de métodos de diferente precisión, donde por lo general el método de menor orden tiene una precisión P y el de mayor orden precisión P+1. Al utilizar ambos métodos para dar un solo paso, la diferencia entre ambos métodos se puede utilizar para estimar el error cometido por el método de orden inferior.

Una vez dado un paso se estima el error, y se decide si el error es aceptable (si está por debajo de un umbral preestablecido). Si no es así, debemos reducir la longitud del paso, y mediante una sencilla formulación [6] se calcula una nueva longitud de paso y se recalcula. En un sistema EDO, el paso de tiempo debe calcularse teniendo en cuenta el error máximo producido entre todas las variables dependientes. Por lo tanto, hay que calcular el error de todas las variables y de aquí obtener el máximo error.

Este método adapta de forma dinámica el tamaño del paso al problema. Por lo general, se necesitan pasos pequeños en regiones con fuertes cambios, y pasos más largos ante variaciones suaves. Todos los códigos comerciales EDO usan métodos con paso de tiempo de adaptativo, gracias a su capacidad de modular tanto la precisión como la eficiencia.

Otra ventaja es que los métodos de tamaño de paso adaptativo pueden hacer frente, en cierta medida, a la rigidez del problema. La rigidez se resuelve mediante el acortamiento del paso de tiempo, por lo que se pueden encontrar soluciones aceptables para problemas de naturaleza rígida, utilizando incluso métodos explícitos. Aunque hay que tener en cuenta que el número total de pasos puede llegar a ser bastante grande.

3.2. Aplicación al problema

Las características numéricas de un problema pueden servir para obtener un código más eficiente. En este caso, a través de experimentos numéricos, nos damos cuenta de que este problema no necesita de una gran precisión (por lo que el método a utilizar puede ser relativamente simple) sin embargo el problema es bastante inestable [6]. Se han realizado experimentos con varios pares de métodos Runge Kutta, y finalmente se ha optado por el par más simple, integrado por el método de Euler explícito y el método de Heun (método explícito de segundo orden). Para problemas que no requieren una gran precisión, este es un par muy eficiente. En este trabajo, se ha optado por utilizar métodos explícitos con tamaño de paso adaptativo para hacer frente a la rigidez, aunque en el futuro se pretende experimentar con métodos más apropiados para problemas rígidos.

La naturaleza de fragmentación del tiempo que emplea el proceso hace necesario utilizar algún método de sincronización, de modo que el cálculo del máximo error cometido en un paso y del tamaño del nuevo paso no se puede iniciar antes de que todos los errores hayan sido calculados. Con este objetivo hemos optado por dividir los cálculos en dos fases:

- El *kernel* de cálculo: Este *kernel* realiza la mayor parte de los cálculos, calcula la nueva solución con un tamaño de paso dado, y calcula el error máximo para todos los *threads* de un bl oque, los errores máximos se almacenan en un vector global, que consta de tantos elementos como bloques estamos utilizando.
- El *kernel* de reducción: una vez terminados todos los cálculos, el *kernel* de reducción ejecutado por un solo bloque calcula el máximo global de todo el sistema (en computación paralela, este tipo de proceso se llama una reducción). Por último, un único hilo de este bloque decide si el paso ha sido válido y, además, calcula el nuevo tamaño de paso de tiempo, si el paso es válido, el tiempo T de simulación es actualizado.

De esta manera, la estructura del bucle principal queda de la siguiente forma:

$T=T_0$
While $T<T_{end}$
{
Kernel de cálculo
Kernel de reducción
}

Al estar la última parte del *kernel* de reducción ejecutada por un solo núcleo, se crea un cuello de botella en el proceso. Sin embargo, esto forma parte de la naturaleza del problema y no hay manera de afrontarlo. Además, hay que tener en cuenta, que una vez calculado el error máximo, las operaciones necesarias para calcular la nueva longitud de paso son muy sencillas, por lo que esta operación ocupa relativamente muy poco tiempo.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que nuestro código se ha escrito utilizando variables de precisión simple, ya que el rendimiento sobre GPU es mucho mayor con precisión simple que con doble precisión. Por último, destacar que en el presente código, cada *thread* se encarga de unas pocas células, teniendo que resolver, debido al modelo, 21 ecuaciones por célula.

3.3. Evaluación del algoritmo de paso adaptativo sobre GPU

Con el fin de evaluar la eficiencia de algoritmo desarrollado, se han comparado tres implementaciones diferentes del código de simulación: 1) un código paso fijo sobre CPU, compilado con el compilador de Intel ICPC v 11.2 y ejecutado sobre un Xeon hexacore (ejecución con un solo núcleo), 2) un código paso fijo sobre GPU, con el mismo tamaño de paso que en el caso 1, ejecutado sobre una GPU Fermi, y 3) el código de paso adaptativo sobre GPU cuyas principales características han sido descritas anteriormente: (par embebido Heun-Euler).

En los tres casos se ha utilizado un cable de 300 celdas. En consecuencia, el modelo consta de 300·21 ecuaciones diferenciales. Se realizaron simulaciones del cable de 10 segundos con una estimulación periódica de 250 ms sobre la primera celda. Para los casos de paso fijo, la longitud del paso de tiempo fue de 5us basándonos en la literatura [5].

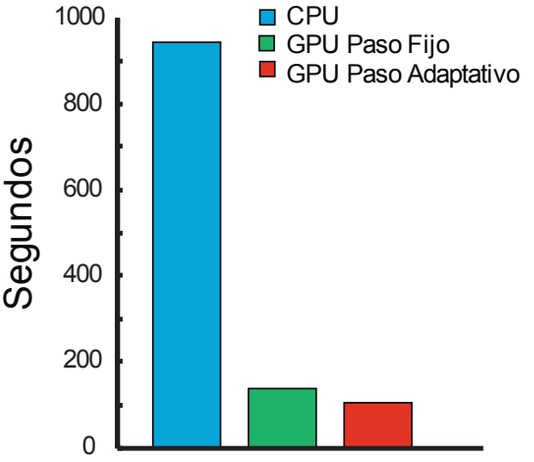


Figura 1. *Tiempo de cálculo empleado por cada una de las tres soluciones evaluadas.*

4. Resultados

La solución paso fijo sobre la CPU necesitó 944 segundos para completar la simulación. Sin embargo, las soluciones paso fijo y paso adaptativo sobre la GPU mencionada necesitaron 137 y 104 segundos respectivamente (Fig. 1). Se evaluaron otras simulaciones siguiendo patrones de estimulación diferentes obteniendo resultados similares.

Como se puede ver la Fig. 2, los potenciales transmembrana obtenidos por los métodos basados en paso fijo y adaptativo sobre GPU son esencialmente idénticos. No se encontraron diferencias estadísticas entre los tres casos evaluando las principales propiedades del potencial transmembrana, (i.e., la duración del potencial de acción medido sobre el 90% del potencial de repolarización (APD90), 149ms, la tasa máxima de

despolarización medida como la pendiente máxima de la fase 0 (es decir, dv / dt), 112 V/s, el potencial de membrana en reposo, -83mV y el potencial transmembrana máximo 28mV).

Sin embargo, cuando se compararon los potenciales de acción de todas las celdas durante un latido, la desviación estándar del potencial transmembrana máximo fue mayor para el algoritmo de paso fijo que para el adaptativo (i.e. 9.1mV vs 3.5 mV, p <0.01). La explicación de esta diferencia radica en la ventaja de que el algoritmo basado en paso adaptativo tiene la capacidad de reducir el tamaño del paso de tiempo cerca de los puntos con fuertes variaciones del potencial transmembrana, como puede ser el pico del potencial de acción.

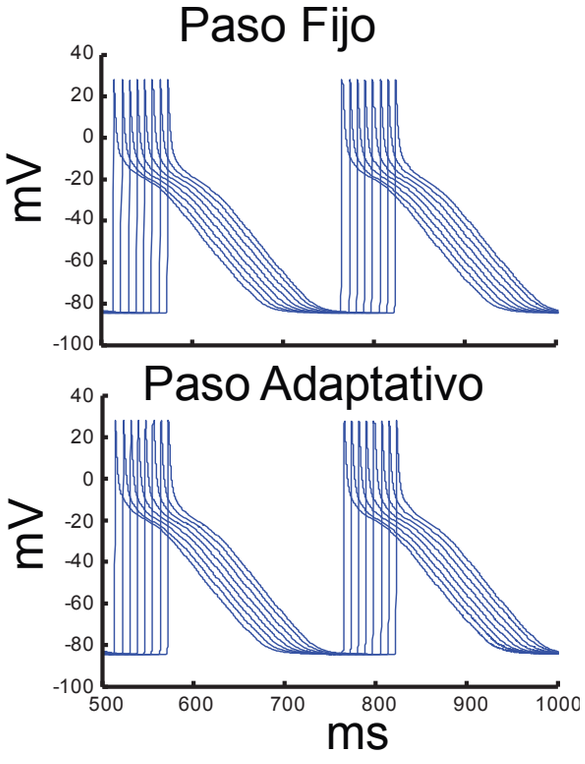


Figura 2. *Potencial de membrana obtenido para algunas células a lo largo del modelo unidimensional. Los paneles superior e inferior representan las soluciones calculadas por la GPU en paso fijo y adaptativo respectivamente.*

5. Discusión

En este trabajo se demuestra por primera vez la viabilidad de aplicar métodos de resolución basados en paso adaptativo para la resolución EDO sobre unidades de procesamiento gráfico (GPU), comparando el rendimiento de esta nueva implementación con las soluciones clásicas basadas en paso fijo (en CPU y GPU).

De forma similar a demostrada en anteriores publicaciones [1-4], nuestros resultados muestran como las soluciones de paso fijo sobre GPU logran un rendimiento muy destacable frente a las soluciones sobre CPU. Además, la metodología presentada, basada en paso adaptativo ha logrado una reducción del tiempo de cálculo de hasta un 25% en comparación con una implementación basada en paso fijo. Remarcar que además se ha ilustrado la capacidad del algoritmo basado en paso adaptativo para aumentar la precisión en la morfología del potencial de acción calculado.

La estructura hardware de la GPU es muy apropiada para la resolución paralela de sistemas EDO. Sin embargo, la solución de las ecuaciones diferenciales parciales que definen la propagación de tejidos puede ser un cuello de botella en la GPU. La extensión de este trabajo a estructuras anatómicas en 2D y 3D mostrarán la capacidad de los algoritmos basados en paso adaptativo para afrontar estos problemas.

Otro punto que dificulta la programación de los métodos basados en paso adaptativo sobre GPU es la carencia de herramientas y bibliotecas para la elaboración de estos algoritmos. Esto implica que el mayor número de métodos desarrollados necesiten de código hecho a mano. Sin embargo, diferentes autores han presentado diversas herramientas automáticas o pseudo-automáticas para generar código ejecutable GPU extraído de código originario C [3].

En definitiva, la metodología presentada debe ser considerar como una aportación que acerca a l a simulación de modelos matemáticos cardiacos a una simulación en tiempo real. Nuestro próximo objetivo será introducir los métodos implícitos, por su robustez frente a la "rigidez" que presenta el problema.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio Educación y Ciencia español bajo el proyecto TEC2009-13939, TEC2009-13741 y TIN2008-06570-C04-02, por la Generalitat Valenciana bajo el proyecto PROMETEO/20099/013 y por la Universitat Politècnica de Valencia a través de su programa de apoyo a la I+D+i.

Referencias

[1] Nimmagadda V, Akoglu A, Hariri S, Moukabary T. Cardiac simulation on multi-GPU platform. *The Journal of Supercomputing*, 2011;pp 1-19

[2] Vigmond EJ, Boyle PM, Leon L, Plank G. Near-real-time simulations of biolelectric activity in small mammalian hearts using graphical processing units. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol 1-20, 2009, pp 3290-3.

[3] Lionetti FV, McCulloch AD, Baden SB. Source-to-source optimization of CUDA C for GPU Accelerated Cardiac Cell Modeling. *Europar 2010*, Ischia, Italy, 2010, pp 38-49.

[4] Sato D, Xie Y, Weiss JN, Qu Z, Garfinkel A, Sanderson AR. Acceleration of cardiac tissue simulation with graphic processing units. *Med Biol Eng Comput*, 2009, vol 47, sup 9, pp 1011-5.

[5] Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol*, 1998, vol 275, sup 1, pp H301-21.

[6] Uri M. Ascher, Linda Petzold. Computer Methods for Ordinary Differential Equations and Differential-Algebraic Equations. SIAM, Philadelphia, 1998.

Método Paramétrico de Inicialización en Páncreas Artificial

J.J. Hernández de la Encina, A. Rodríguez Herrero, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez, M.E. Hernando.

Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, España {arodri,cperez,elena}@gbt.tfo.upm.es
CIBER-BBN: Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, España

Resumen

En este trabajo se presenta un procedimiento de inicialización basada en la teoría de la identificación de sistemas. La inicialización se aplica a un controlador en lazo cerrado para la diabetes tipo 1, diseñado mediante la inversión de un modelo compartimental de glucosa, el controlador necesita de un ajuste inicial de una ganancia con los datos previos a la puesta en servicio del lazo cerrado, que es la terapia prescrita por el especialista, con el ajuste se pretende que el controlador realice en el peor de los casos esa prescripción. Como la respuesta glucémica a las dosis propuestas por el controlador no existe en fase de inicialización se utiliza un modelo paramétrico para realizar su estimación. Los resultados en simulación muestran que el método de inicialización basado en la identificación paramétrica es más efectivo que el basado en el que el target es siempre alcanzado para el controlador CIC-SCL puesto que acerca el ajuste a la heurística.

1. Introducción

La diabetes tipo 1 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por una nula secreción de la insulina por lo que es necesario aplicar terapias con insulina exógena mediante múltiples inyecciones diarias o a través de bombas de infusión continua subcutánea (CSII) [1].

Un páncreas artificial (PA) es un sistema electromecánico compuesto un sensor continuo subcutáneo de glucosa, un algoritmo de control en lazo cerrado y una bomba de insulina [2]. El PA tiene por objetivo reducir la atención que tiene que prestar el paciente a su enfermedad evitando los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia y conduciendo la glucosa del paciente a un valor de referencia o target.

Una de las grandes dificultades de la puesta en servicio del PA es el ajuste del algoritmo de control (controlador) a los pacientes, procedimiento conocido como inicialización, puesto que las necesidades insulínicas y el estado metabólico son diferentes. En el proceso de inicialización se han de obtener unos valores adecuados de las ganancias del controlador utilizando la información de la terapia CSII y la del propio controlador [3].

La inicialización heurística utiliza al paciente o a un modelo del mismo, para ajustar mediante prueba y error de forma empírica las ganancias para conseguir normoglucemia [3].

En la comunidad científica, ya se ha presentado la necesidad de la inicialización de los algoritmos de control glucémico. En 1989 ya se tiene la inquietud de cómo responderá un mismo algoritmo de control en diferentes condiciones de inicialización del modelo que se utilizó para modelar al paciente [4]. En 2006 Steil [5] propone un método para inicializar un PID que tiene en cuenta los requerimientos diarios de insulina, pero que siempre obtiene la misma inicialización (mismo valor de ganancia) para cualquier estado metabólico.

En 2010 Rodríguez-Herrero [6] propone un controlador por inversión de un modelo compartimental que presenta una sola ganancia de ajuste, el procedimeinto de inicialización se realizó mediante un ajuste de sensibilidades [3] para conseguir que el control metabólico en lazo cerrado tenga la misma sensibilidad que en lazo abierto. Este método necesita asumir que en el proceso de inicialización el controlador es capaz de conseguir el target en los periodos basales y prandiales. Además mientras que la glucosa del paciente es la respuesta a la insulina de su terapia CSII no se conoce cuál sería la respuesta glucémica del paciente a las propuestas de insulina del controlador en lazo cerrado.

En este trabajo se presenta un procedimiento de inicialización basado en la identificación paramétrica de la dinámica glucosa-insulina del paciente para inicializar un controlador basado en la inversión de un modelo compartimental. El método obtiene la respuesta glucémica a la propuesta insulínica del controlador en fase de inicialización a través de un modelo paramétrico identificado con la información de la insulina de la terapia CSII y su respuesta glucémica.

2. Métodos

2.1. Algoritmo de control

El algoritmo de control es un controlador inverso compartimental (CIC) que tiene como entradas la medida de glucosa subcutánea del paciente (g_{sc}) y la glucosa objetivo o target (g_t) y como salida las dosis de insulina subcutánea (u_i). El CIC calcula las infusiones de insulina a partir de unas especificaciones de control y de un modelo compartimental del sistema glucorregulatorio del que se invierten sus ecuaciones y está formado por los siguientes subsistemas: inversor de glucosa, estimador de insulinemia, estimador de ingestas, calculador de infusiones y sistema de seguridad [6], una topología se muestra en la Figura 1. EL CIC puede trabajar en dos modos: lazo cerrado completo (FCL) o semilazo cerrado (SCL) en la que se suministra información sobre las ingestas.

La ecuación que define el bolo de insulina en función de la medida se muestra en la ecuación (1):

$$u_{fcl}(k) = K \cdot f\left(I_o(g_t, g_{sc})\right) \qquad (1)$$

Donde u_{fcl} es el bolo de insulina propuesto por el CIC-FCL; K es la ganancia del controlador; f es una función de inversión; I_o la insulinemia óptima; g_t la glucosa objetivo y g_{sc} es la glucosa subcutánea.

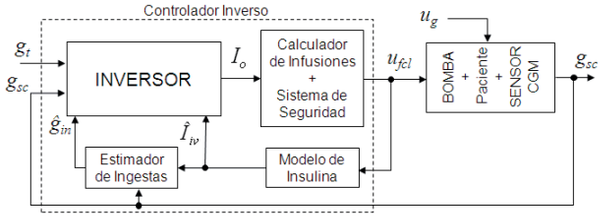


Figura 1. *Topología del CIC-FCL.*

El CIC-SCL necesita de información relativa a las ingestas con la que se define un bolo de insulina prandial, que complementa la respuesta del CIC-FCL, según se muestra en la ecuación (2):

$$u_{scl}(k) = u_{fcl}(k) + u_{pr}(k) \qquad (2)$$

Donde u_{scl} es el bolo del control en lazo semicerrado; u_{fcl} es el bolo de insulina propuesto por el controlador en lazo cerrado y u_{pr} es el bolo relativo a la ingesta.

Otro factor importante del CIC es el valor mínimo de infusión u_b definido en el sistema de seguridad, es el valor mínimo de infusión para mantener los niveles basales.

2.2. Inicialización basada en la sensibilidad

El procedimiento de inicialización en el CIC consiste en obtener un valor adecuado a cada paciente de la ganancia K en una ventana temporal de longitud M previa a l a puesta en servicio del lazo cerrado [3].

El método se basa en la relación insulina-glucosa del controlador asumiendo que la ganancia K se interpreta como una relación de sensibilidad y el objetivo que persigue es que en lazo cerrado se consiga una sensibilidad proporcional que la que el paciente presenta con su terapia CSII. El método se formula según la ecuación (3) y una topología se muestra en la Figura 2:

$$K(k+1) = K(k) + \delta\left(\alpha S_{ol} - S_{cl}\right) = K(k) + \delta\left(\alpha \frac{I_{ol}}{\bar{g}_{ol}} - \frac{I_{cl}}{g_t}\right) \qquad (3)$$

Donde K es la ganancia del CIC; δ es una ganancia de recursión; α ajusta el porcentaje de sensibilidad requerida; S_{ol} y S_{cl} son las sensibilidades en lazo abierto y cerrado respectivamente; I_{ol} e I_{cl} es la insulina administrada en CSII y propuesta por CIC en una ventana temporal respectivamente; $\bar{g}_{ol}$ es la media de glucosa subcutánea en la ventana temporal; g_t es la glucosa objetivo.

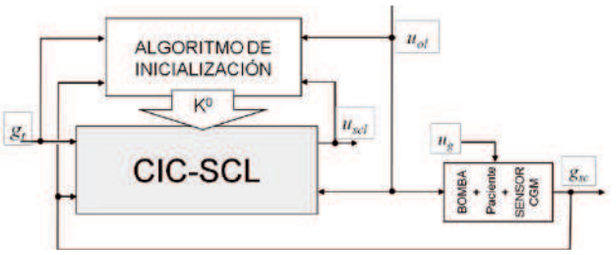


Figura 2. *Diagrama de bloques del proceso de inicialización del CIC-SCL durante la terapia CSII.*

Los valores de la insulina administrada y la glucosa media se presentan en la ecuación (4):

$$I_{ol}(k) = \sum_{\substack{i=k-N+1 \\ k \geq N}}^{k} u_{ol}(i) \qquad \bar{g}_{ol}(k) = \frac{1}{N} \sum_{\substack{i=k-N+1 \\ k \geq N}}^{k} g_{sc}(i) \qquad (4)$$

$$I_{cl}(k) = \sum_{\substack{i=k-N+1 \\ k \geq N}}^{k} u_{scl}(i)$$

Donde I_{ol} e I_{cl} es la insulina administrada en la ventana N u_{ol} y u_{scl} las dosis CSII y CIC-SCL respectivamente y $\bar{g}_{ol}$ la media de glucosa en la ventana N.

La ganancia de inicialización, al final de la ventana de información CSII, se calcula según la ecuación (5):

$$K^0 = K(M) = \frac{1}{L} \sum_{i=M-L+1}^{M} K(i) \qquad (5)$$

Donde K^0 es la ganancia de puesta en servicio del controlador; M son los datos de la terapia CSII y es L es la longitud de la ventana de cálculo de la K^0.

2.3. Identificación paramétrica (IP)

La IP calcula una serie de coeficientes a partir de datos experimentales para definir una ecuación en diferencias que representa matemáticamente la dinámica del sistema. Un modelo lineal autorregresivo (ARX) con variable exógena (insulina) representa la dinámica de la insulina-glucosa de un paciente con parámetros dependientes del tiempo [7], que definen la ecuación en diferencias (6):

$$\hat{g}(k \mid P) = \sum_{i=1}^{n_a} a_i(k) g_{sc}(k-i) + \sum_{j=n_k}^{n_k+n_b-1} b_j u(k-j) \qquad (6)$$

Donde $\hat{g}$ es la estimación de la glucosa; P es el conjunto de parámetros a_i y b_j; g_{sc} es la de glucosa subcutánea; u son las dosis de insulina; n_a y n_b es el número de coeficientes de dos polinomios A y B y n_k es el retardo.

La ecuación (7) muestra la ecuación (6) compactada:

$$\hat{g}(k \mid P) = P(k) \cdot R(k) = A(k) \cdot R_g(k) + B(k) \cdot R_u(k) \qquad (7)$$

$$\begin{cases} A(k) = \left[a_1(k), \ldots, a_{n_a}(k)\right] & B(k) = \left[b_{n_k}(k), \ldots, b_{n_b+n_k-1}(k)\right] \\ R_g(k) = \left[g_{sc}(k-1), \ldots, g_{sc}(k-n_a)\right]^T & R_u(k) = \left[u(k-n_k), \ldots, u(k-n_b-n_k)\right]^T \\ P(k) = \left[A(k) \quad B(k)\right] & R(k) = \begin{bmatrix} R_g(k) \\ R_u(k) \end{bmatrix} \end{cases}$$

Donde $\hat{g}$ es la glucosa estimada por el modelo; P es el vector de parámetros; R es el vector de regresión; R_g es la

regresión relativa a la glucosa y R_u es la regresión relativa a la insulina de la terapia CSII.

2.4. Inicialización automática paramétrica

En todos los controladores en lazo cerrado usados en el PA existe una dificultad en acercar la glucosa al target después de una ingesta, por lo que asumir que el target siempre es conseguido no es válido. Por tanto se va a hacer uso de la IP para estimar, a través de un modelo paramétrico, la respuesta glucémica del paciente a las propuestas insulínicas del controlador, en fase de inicialización y así obtener la sensibilidad del lazo cerrado, definida en la ecuación (3) respecto de una glucosa ($\hat{g}_{cl}$) acorde con la dinámica instantánea del paciente, estimada por el modelo. En la Figura 3 se muestra la nueva topología en fase de inicialización teniendo en cuenta el identificador y el modelo.

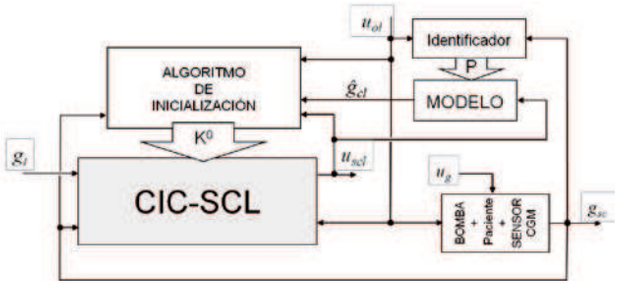


Figura 3. *Diagrama de bloques del método paramétrico de inicialización del CIC-SCL durante la terapia CSII.*

La sensibilidad del lazo cerrado se calcula según la ecuación (8):

$$S_{cl}(k)=\frac{I_{cl}(k)}{\overline{g}_{cl}(k)}=\frac{\sum_{\substack{i=k-N+1\\k\geq N}}^{k}u_{scl}(i)}{\frac{1}{N}\sum_{\substack{i=k-N+1\\k\geq N}}^{k}\hat{g}_{cl}(i)} \qquad (8)$$

Donde I_{cl} es la insulina propuesta por el controlador en la ventana N; $\overline{g}_{cl}$ la media de glucosa obtenida por el modelo $\hat{g}_{cl}$ a la respuesta insulínica u_{scl} en la ventana N.

La glucosa $\hat{g}_{cl}$ es la estimación de la glucosa del paciente a las dosis del controlador u_{scl} obtenida por la ecuación (7), particularizada para los valores de la ecuación (9):

$$\begin{cases}R_{gcl}(k)=\left[\hat{g}_{cl}(k-1),\ldots,\hat{g}_{cl}(k-n_a)\right]^T\\ R_{uscl}(k)=\left[u_{scl}(k-n_k),\ldots,u_{scl}(k-n_b-n_k)\right]^T\end{cases} \qquad (9)$$

$$\hat{g}_{cl}(k\mid P)=A(k)\cdot R_{gcl}(k)+B(k)\cdot R_{uscl}(k)$$

Donde $\hat{g}_{cl}$ es la glucosa propuesta por el modelo ARX; R_{gcl} es el vector de regresión debido a la glucosa del modelo; R_{uscl} el vector de regresión debido a la insulina propuesta por el controlador u_{scl} (Ecuación 2).

2.5. Evaluación del método en simulación

El objetivo de la experimentación es obtener una comparativa entre el método de inicialización paramétrico, el método de inicialización basado en el target [3] y un método empírico basado en la heurística, para demostrar que los pacientes simulados quedan mejor controlados mediante la inicialización paramétrica, acercándose a la heurística.

El CIC-SCL se configura con una u_b tal que mantenga al 80% el ratio basal de CSII y u_{pr} sea el 50% del *bolus priming*, adelantado 15 minutos y una glucosa de referencia de g_t=90 mg/dl.

Tanto la población de pacientes virtuales, utilizando el modelo de Hovorka y el plan de ingestas utilizados son los mismos que los utilizados en la propuesta del método de inicialización basado en la sensibilidad [3].

Se aplicará el método de inicialización a la población de pacientes simulados controlados con la terapia CSII y partiendo de un valor inicial de la ganancia *K(0)=0* durante 4 días y un periodo de muestreo de 5 minutos (M=1152; N=288). A partir de este momento se cierra el lazo con el CIC-SCL y la ganancia obtenida con L=288 hasta completar 7 días. El valor de ganancia de recursión es de δ=10^{-4} y α=1.

3. Resultados

En la Figura 4 se muestran las variaciones de la ganancia para los 6 pacientes y la Tabla 1 muestra los valores de las ganancias del controlador calculadas de forma automática por el algoritmo paramétrico, el algoritmo ajustado al target [3] y las obtenidas de forma heurística. En la Tabla 2 se presentan las desviaciones de la ganancia respecto de la ganancia heurística.

En la Tabla 1 se observa que tanto para el Paciente#1 como para el Paciente#5, el algoritmo paramétrico ajusta la ganancia a idéntico valor que la heurística. En la Tabla 2 se aprecia que la mayor desviación se produce en el Paciente#6 y que ambos algoritmos subdimensionan la ganancia con respecto a la heurística, observando que el algoritmo paramétrico tiende a la heurística, mejorando en todos los casos al algoritmo ajustado al target [3].

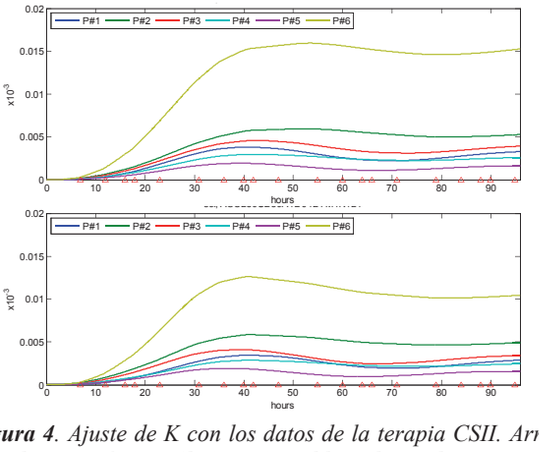


Figura 4*. Ajuste de K con los datos de la terapia CSII. Arriba: método paramétrico. Abajo: original basado en el target.*

$Kx10^{-3}$	P#1	P#2	P#3	P#4	P#5	P#6
Paramétrico	2.8	5.1	3.5	2.4	1.4	14.8
Target [3]	2.4	4.7	3	2.3	1.4	10.2
Heurístico	2.8	5.7	3.8	2.6	1.4	35

Tabla 1. *Valores de las ganancias obtenidas por el método de inicialización paramétrico propuesto, el método original [3] y por un método heurístico.*

%	P#1	P#2	P#3	P#4	P#5	P#6
Paramétrico	0	-10.5	-7.9	-7.7	0	-57.7
Target [3]	-14.3	-17.5	-21	-11.5	0	-70.9

Tabla 2. *Desviación de la ganancia respecto de la heurística.*

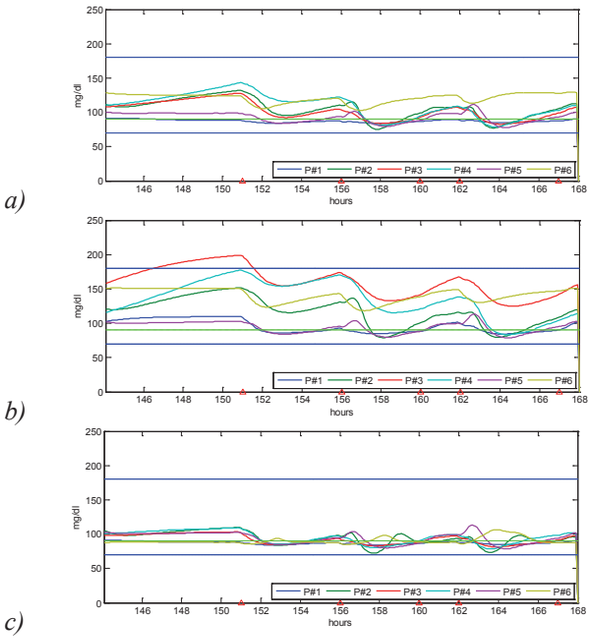


Figura 5. *Impacto del ajuste de la ganancia en el CIC-SCL en el control glucémico de la población; a) paramétrico; b) target; c: heurístico.*

En la Figura 5 se muestra el control glucémico para la población con el algoritmo paramétrico (arriba) y se compara con el obtenido por el algoritmo ajustado al target [3] (medio) y con el controlador inicializado de forma heurística (abajo).

Se observa que con el ajuste de inicialización objetivo mediante un algoritmo paramétrico aumenta la dispersión de los perfiles respecto de la inicialización heurística, pero mejora considerablemente comparado con el algoritmo de ajuste al target [3], manteniendo el control glucémico dentro de la normalidad.

4. Discusión

La mejora en los resultados se consigue porque el modelo paramétrico realiza una estimación de la glucosa en todo momento dando valores adecuados de la glucosa media en la ventana N en los periodos basales y prandiales. La estimación lleva inherente el error de modelado de la IP.

Al realizar la consideración de α=1, el objetivo fijado en la inicialización es obtener la misma sensibilidad en lazo cerrado que en el lazo abierto, con valores menores se obtienen ganancias más pequeñas con la aparición de episodios de hiperglucemia y con valores mayores, ganancias mayores que dar lugar a episodios de riesgo por hipoglucemia.

Se han utilizado N=L=288 por fácil comparativa con el algoritmo basado en el target, pero podrían haberse utilizado ventanas menores con la intención de que estas reflejen diferentes dinámicas.

5. Conclusiones

Se ha definido un algoritmo de inicialización paramétrico de un controlador en lazo cerrado para la diabetes tipo 1, que utiliza no solo la información de la insulina diaria de la terapia CSII y la glucosa media conseguida con la terapia, sino que mediante la IP se obtiene un modelo de cada paciente, para calcular la glucosa media que tendría dicho paciente ante las propuestas de insulina del controlador, mejorando notablemente el concepto de sensibilidad en lazo cerrado, redundando en una mejora de la inicialización.

Los resultados en simulación muestran que es un método de inicialización más efectivo que el algoritmo por ajuste al target [3] para el controlador CIC-SCL, puesto que todos los pacientes quedan controlados dentro de los márgenes de seguridad y los resultados se aproximan en mayor medida a los obtenidos con una inicialización heurística.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyectos FIS A PRIORI PS0901318.

Referencias

[1] World Health Organization, "Fact Sheet N° 312," vol. 2009,

[2] D. C. Klonoff, "The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems," J Diabetes Sci Technol, vol. 1, 2007.

[3] A. Rodríguez Herrero, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez, "Método de Inicialización Automática para Algoritmos de Control en Lazo Cerrado de la Diabetes Tipo 1", Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.179, 978-84-8058-1, Leganés (Madrid) noviembre, 2010.

[4] R. L. Ollerton, "Application of optimal control theory to diabetes mellitus," Int J Control, vol. 50, pp. 2503-2522, 1989.

[5] G. M. Steil, K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri and M. F. Saad, "Feasibility of Automating Insulin Delivery for the Treatment of Type 1 Diabetes," Diabetes, vol. 55, pp. 3344-3350, 2006.

[6] A. Rodríguez-Herrero, C. Pérez-Gancía, M. Rigla, A. Leiva, E. J. Gómez and M. E. Hernando, "A simulation study of an inverse controller for closed-loop and semiclosed-loop control in diabetes type 1," Diabetes Technol Ther, vol. 12, pp. 95-104, 2010.

[7] Prados-Vilchez A, Rodríguez-Herrero A, Hernando ME, Pérez-Gandía C, Gómez EJ. "Identificación paramétrica de la dinámica de la diabetes Tipo 1". XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2008), Valladolid, 2008 (ISBN: 84-691-3640-9).

Aproximación a la identificación de las dinámicas de difusión de agentes de contraste en imágenes por resonancia magnética

A. Talaminos Barroso[1], L.M. Roa Romero[2,1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España,

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) , España

Resumen

En este trabajo se aborda el análisis de la intensidad de los píxeles en imágenes por resonancia magnética, que han sido obtenidas a partir del estudio de tumores cerebrales inducidos en ratones. Para ello se ha desarrollado una herramienta, de fácil uso, que permite una aproximación a la identificación de las dinámicas de difusión de agentes de contraste en imágenes. La herramienta nos ha permitido analizar diferentes dinámicas de la intensidad de los píxeles, extraídos de estudios de imágenes por resonancia magnética de otros autores.

1. Introducción

El análisis de imágenes por resonancia magnética (IRM) es un método ampliamente utilizado en la actualidad para la detección de tejidos lesionados por tumores [1]. Esta técnica puede proporcionar información sobre la anatomía y funcionalidad del tejido pero no permite de forma precisa distinguir entre la morfología tumoral y la no tumoral, y tampoco es capaz de determinar con precisión suficiente el grado de progresión de un tumor. Los agentes de contraste (AC) tratan de aumentar la especificidad y sensibilidad de esta detección [2].

La adquisición de las imágenes es llevada a cabo antes, durante, y después de la inyección del AC, que se distribuye por los tejidos normales y los patológicos, permitiendo determinar de esta forma si se está respondiendo al tratamiento [3].

En la actualidad, el AC más extendido es el gadopentetato de dimeglumina (Gd-DTPA) [4], que ha sido muy útil para la detección de rupturas en la barrera hematoencefálica debido a lesiones provocadas por esclerosis múltiple [5], o para construir mapas de perfusión cerebral en ratones [6].

La difusión del AC por los tejidos puede observarse por medio del estudio de la evolución a lo largo del tiempo de la intensidad en los píxeles de las imágenes por resonancia adquiridas. Esta intensidad en los píxeles va a ser proporcional a la concentración del AC existente en el tejido analizado.

Para la construcción de diferentes modelos matemáticos que permitan identificar la dinámica del AC en tumores cerebrales inducidos en ratones, es necesario conocer algunos parámetros generales de la fisiología del mismo, como el volumen total de sangre, el volumen de plasma sanguíneo o el valor del hematocrito [2].

Una manera de analizar esta dinámica es afrontarlo desde el punto de vista del estudio de las imágenes. Por ejemplo, en [7] presentan una plataforma para el análisis de modelos bicompartimentales aplicables a imágenes, integrando el análisis multi-píxel y la selección manual de diferentes regiones de interés mediante una interfaz gráfica.

En el trabajo actual, se ha estudiado la problemática desde la perspectiva de la respuesta dinámica de la intensidad de un píxel en particular o de la intensidad media de una región de píxeles. Para ello, se realiza una identificación de los parámetros que define la respuesta impulsional, mediante un procedimiento de dos pasos: uno identificando la dinámica asociada a la difusión del AC del plasma sanguíneo al intersticio, y otro asociado a la dinámica de reabsorción del AC desde el compartimento intersticial al vascular.

2. Materiales y métodos

2.1. Imágenes recopiladas para las identificaciones

Las imágenes seleccionadas se han obtenido a partir del proyecto IMAFEN [2], donde se han desarrollado experimentos para la detección de tumores cerebrales inducidos en ratones mediante la inyección vía intravenosa del AC.

El suministro del AC es llevado a cabo justo después de obtener la tercera imagen de la secuencia completa (aproximadamente a los tres minutos de comenzar el proceso de adquisición de imágenes). Posteriormente, el protocolo de actuación a seguir consta de dos pasos: en primer lugar se inyecta una solución de Gd-DTPA en la cola del ratón, y seguidamente, se suministra un suero salino para limpiar los capilares y asegurar que todo el volumen del AC penetre en el sistema vascular.

El comportamiento dinámico del sistema es estudiado empleando sistemas de diferente orden, que describen la dinámica de difusión del agente a través de diversas concentraciones. En nuestro caso, la cantidad del agente de contraste es proporcional a la intensidad media de los píxeles de las imágenes, tomando como muestra la evolución de la intensidad media de un píxel a lo largo del tiempo.

2.2. Modelo matemático

La transferencia del AC entre compartimentos la podemos considerar como dos procesos de difusión diferenciados. En el primero, el AC difunde al espacio intersticial (EES) desde el compartimento vascular, atravesando la barrera endotelial. En la segunda difusión observada se produce un trasvase desde el intersticio al vaso, para la eliminación del AC a través del sistema renal (Figura 1).

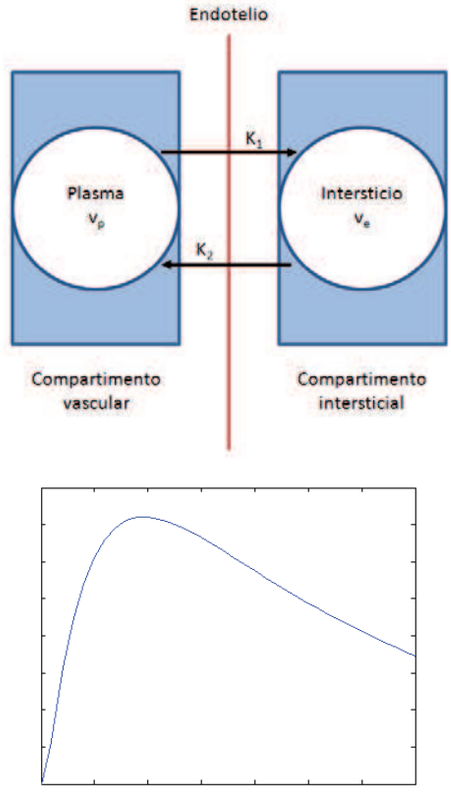


Figura 1. *Procesos de difusión del AC entre los compartimentos vascular e intersticial.*

Del estudio realizado se ha observado que la dinámica asociada al trasvase de AC desde el compartimento plasmático al intersticial se le puede asociar dinámicas representadas por modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales a coeficientes constantes de diferente orden. Esto nos indica que en función de la zona analizada, la concentración del contraste tiene distintas dinámicas asociadas a e se proceso difusivo. Por el contrario, la dinámica correspondiente a la reabsorción del compartimento intersticial al vascular, en todos los casos, se puede asociar siguiendo los trabajos de Tofts [8], por un modelo de primer orden. Para la dinámica de difusión del vaso al intersticio se propone modelos de ecuaciones diferenciales de diferentes órdenes dependiendo de las dinámicas que se observen.

2.3. Herramienta de identificación de la evolución de la intensidad de un píxel

La herramienta de identificación sigue un proceso iterativo (Figura 2), y se ha desarrollado en la plataforma Matlab, empleando Simulink para la ejecución de los sistemas, y con una interfaz gráfica para la identificación de los parámetros que definen la exponencial de bajada y la dinámica asociada a l a difusión del compartimento vascular al intersticial.

Se ha utilizado diferentes sistemas para la identificación de la dinámica de la concentración del AC para un píxel individual mediante sistemas de primer orden, de segundo orden, o de dos sistemas de primer orden, y e mpleando los valores de k_1 y k_2 como coeficientes constantes.

Los valores a insertar para identificar el sistema de primer orden son: K que representa la ganancia neta del proceso de difusión, identificada por el valor máximo de la dinámica observada, y que depende de la concentración del AC y de la capacidad de difusión en el píxel que se está analizando; y k_2, que corresponde a l a inversa de la constante de tiempo asociada a la dinámica de bajada. Al manejar únicamente una constante de tiempo, la primera dinámica asociada a la transferencia del plasma al EES se despreciaría, por lo que la subida sería muy rápida y prácticamente se alcanzaría el punto máximo en pocos minutos. Como veremos posteriormente, aunque este comportamiento no se aproxima fielmente a la dinámica a identificar, en algunos casos concretos sí se ajusta de forma más precisa que si utilizamos un sistema de segundo orden con dos constantes de tiempo.

Figura 2. *Proceso iterativo para la identificación de las dinámicas*

Para ejecutar el modelo empleando un sistema de segundo orden, es necesario definir, además de la ganancia K, las dos constantes de tiempo para identificar las dinámicas

del sistema. Estas dinámicas vienen asociadas por los parámetros k_1 para la subida, y k_2 para la bajada.

También es posible utilizar dos sistemas de primer orden para la identificación, aunque se ha demostrado que esta opción es la que ofrece peor desempeño en todos los casos considerados. Esto se debe al cambio repentino que se produce al cambiar de un sistema a o tro cuando se trabaja justo después del valor máximo.

Una vez determinados los parámetros, el programa ejecuta un algoritmo de minimización que trata de converger hasta llegar a la solución esperada mediante un número indeterminado de iteraciones. Finalmente, a partir de los datos obtenidos, se ejecuta el sistema en Simulink.

3. Resultados

Para el ajuste de la dinámica que se pretende identificar, se ha elegido la evolución temporal de dos píxeles en cuestión. El primero de ellos está localizado en la zona del tejido en donde el tumor ha sido más agresivo, mientras que el segundo se sitúa en una zona periférica que no se ha visto tan afectada.

La medición temporal de la intensidad del primer píxel se observa en la Figura 3, donde se parte inicialmente con una concentración del contraste en el píxel de 100, antes de la inyección del AC. La dosis es suministrada en el instante inicial y se demora aproximadamente 3 minutos. Esta entrada del sistema se ha considerado como un pulso de amplitud finita, que sería una aproximación más real que un impulso o de lta de Dirac. A continuación, el proceso se prolonga durante unos 35 minutos, para apreciar con mayor claridad la curva exponencial decreciente.

A partir de aquí se adquieren una serie de puntos cada segundo aproximadamente y, mediante un análisis de regresión, se obtiene como resultado la curva de la dinámica, que es la que se pretende identificar.

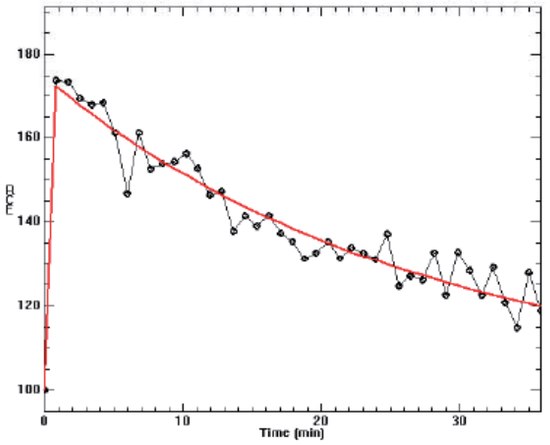


Figura 3. *Datos obtenidos del proyecto IMAFEN de la evolución de la intensidad de un píxel para una zona interna del tumor.*

Para la primera identificación se han tomado como parámetros los descritos en la Tabla 1.

	1º orden	2º orden.
K	172	172
k_1	-	21.228 (min^{-1})
k_2	0.035 (min^{-1})	0.035 (min^{-1})

Tabla 1. *Parámetros para la identificación 2.*

En la Figura 4 se muestran los resultados de la primera identificación, que corresponde con la dinámica de la Figura 3, empleando un sistema de primer orden y uno de segundo. En este caso, el comportamiento del sistema de primer orden se asemejaría más a la dinámica que se persigue identificar, ya que la subida para este tipo de sistema es mucho más brusca.

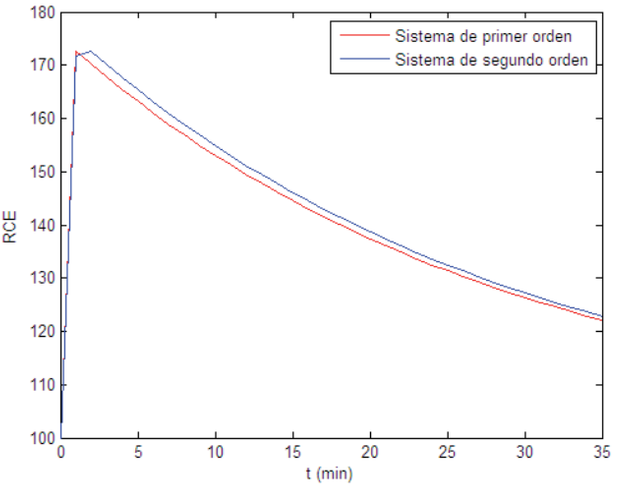


Figura 4. *Identificación 1 para la dinámica de la Figura 3.*

La segunda muestra de datos obtenida de la evolución de un píxel en particular, y que corresponde a u n píxel periférico de la zona tumoral, se muestra en la Figura 5. En este caso, el máximo se encuentra desplazado temporalmente, por lo que la dinámica es más lenta y la identificación se adapta más fielmente a un sistema de segundo orden (Figura 6).

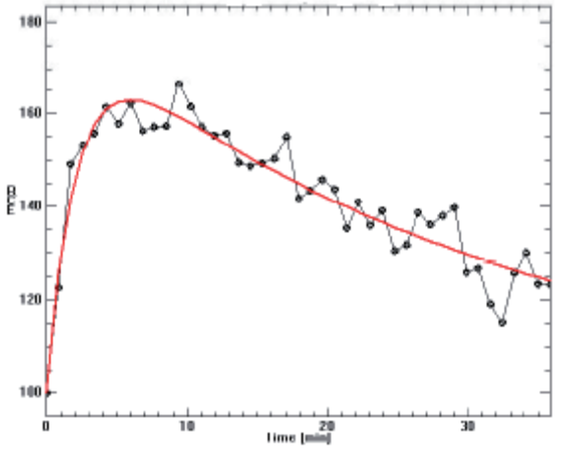


Figura 5. *Datos obtenidos del proyecto IMAFEN de la evolución de la intensidad de un píxel para una zona periférica al tumor.*

Los parámetros para esta segunda identificación son los que se muestran en la Tabla 2.

	1º orden	2º orden.
K	162	162
k_1	-	0.476 (min^{-1})
k_2	0.034 (min^{-1})	0.034 (min^{-1})

Tabla 2. *Parámetros para la identificación 2.*

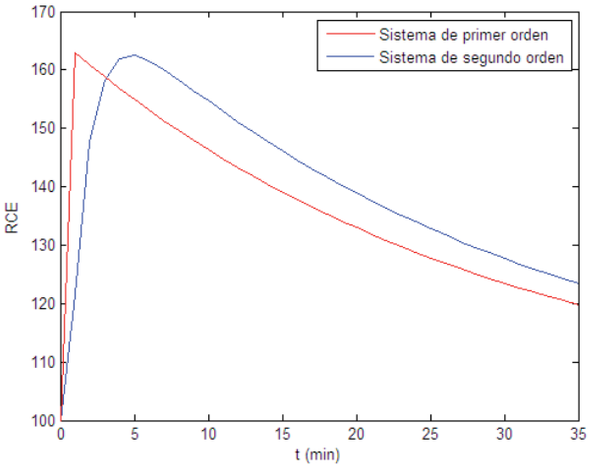


Figura 6. *Identificación 2 para la de la dinámica de la Figura 5.*

La mayor ganancia de la identificación 1 indica que existe un mayor trasvase del vaso al intersticio

Por tanto, en las zonas más afectadas por el tumor y cuya barrera endotelial ha sido más deteriorada, se observa que la primera dinámica es más rápida que en tejidos circundantes que no han sido tan seriamente perjudicados por el tumor. Esto es debido a que, al no existir barrera, el traspaso del contraste del plasma al EES es más rápido. La intensidad del píxel, al ser proporcional a este contraste, aumenta de forma considerable en poco tiempo, y este comportamiento puede identificarse mediante un sistema de primer orden. Sin embargo, para tejidos que no han sido tan dañados, esta transferencia es más paulatina, y por tanto su dinámica se asemejaría más a un sistema de segundo orden.

4. Conclusiones

La detección de tejidos lesionados por tumores mediante el análisis de imágenes de resonancia magnética es una técnica que ha adquirido un gran auge en los últimos años. Las imágenes son obtenidas a partir del suministro de un agente de contraste en la zona tumoral, estudiando el comportamiento de dicho contraste mediante un modelo farmacocinético.

Se ha implementado una herramienta que permite de forma sencilla diferenciar distintas dinámicas asociadas a la difusión del AC, y seguramente atribuibles a diferentes características de perfusión en el área de estudio.

A través de este procedimiento puede comprobarse que la dinámica de difusión de subida es más rápida cuando la zona tumoral se encuentra más perfundida, asociándoles modelos de ecuaciones diferenciales a co eficientes constantes de diferente orden.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI082023). El CIBER-BBN es una iniciativa enmarcada en el VI Plan Nacional I+D+i 2008-2011, Iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, Acciones CIBER y financiada por el Instituto de Salud Carlos III con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Referencias

[1] M. Pellerin, T. E. Yankeelov, y M. Lepage, «Incorporating contrast agent diffusion into the analysis of DCE-MRI data», Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, vol. 58, no. 6, págs. 1124-1134, Dic. 2007.

[2] Proyecto Intramural IMAFEN. Desarrollo de estrategias de imagen molecular y de fenotipo, in vivo de modelos murinos de tumores gliales y de enfermedad de Alzheimer. Preparación de la extensión translacional a pacientes. .

[3] A. Preda, Magnetic Resonance imaging Assessment of Tumor Microvessels and Response to Antiangiogenesis Therapy. .

[4] S. N. Gandhi, M. A. Brown, J. G. Wong, D. A. Aguirre, y C. B. Sirlin, «MR Contrast Agents for L iver Imaging: What, When, How», Radiographics, vol. 26, no. 6, págs. 1621 -1636, Dic. 2006.

[5] D. Soon, D. Tozer, D. Altmann, P. Tofts, y D. Miller, «Quantification of s ubtle blood-brain barrier disruption in non-enhancing lesions in multiple sclerosis: a study of disease and lesion subtypes», Multiple Sclerosis, vol. 13, no. 7, págs. 884-894, Ago. 2007.

[6] A. Z. Faranesh, D. L. Kraitchman, y E. R. McVeigh, «Measurement of kinetic parameters in skeletal muscle by magnetic resonance imaging with an intravascular agent», Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of t he Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, vol. 55, no. 5, págs. 1114-1123, May 2006.

[7] Ortuño, J.E., Simões, R.V., Ledesma-Carbayo, M.J., Arús, C., Santos, ., «Plataforma para el análisis farmacocinético de MRI dinámica potenciada con agentes de contraste (DCE-MRI)», in XXVIII Congreso Anual de la Soc. Esp. Ing. Biomédica, Leganés, 2010, pág. 214.

[8] P. S. Tofts y A. G. Kermode, «Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts», Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of t he Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, vol. 17, no. 2, págs. 357-367, Feb. 1991.

Propagación de luz pulsada en tejidos biológicos mediante teoría de la difusión y diferencias finitas en el dominio del tiempo

N. Ortega-Quijano[1], O.G. Romanov[2], F. Fanjul-Vélez[1], I. Salas-García[1], A.L. Tolstik[2], J.L. Arce-Diego[1]

[1] Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, Departamento de Tecnología Electrónica e Ingeniería de Sistemas y Automática, Universidad de Cantabria, Santander, España, {arcedj,ortegan}@unican.es

[2] Laser Physics and Spectroscopy Department, Belarusian State University, 4, Fr. Nezalezhnasti av.,Minsk (Belarus).

Resumen

En este trabajo se analiza la propagación óptica en un medio turbio mediante el método de diferencias finitas en el dominio del tiempo (FDTD). Concretamente se aplica a los tejidos biológicos. La propagación de la luz continua en un medio turbio ha sido ampliamente estudiada aunque no ha sido así en el caso de luz pulsada debido a su complejidad. Este trabajo se centra en la luz pulsada. Se aplica el método FDTD a varios medios con parámetros ópticos dentro del rango de los observados en los tejidos biológicos. Se analizan las modificaciones en la propagación de la luz pulsada en función de características de los esparcidores como el tamaño, la concentración y el contraste óptico. Los resultados obtenidos se comparan con los obtenidos mediante la aproximación de difusión. La potencialidad del método FDTD comparado con el modelo de difusión radica en su elevada precisión, su capacidad para realizar simulaciones en el tiempo y aportar toda la información relacionada con la fase y la coherencia del frente de onda. Los resultados obtenidos tienen aplicación en un gran número de áreas de interés como el estudio en el tiempo de la propagación de pulsos de luz ultracortos, la optimización de la profundidad de penetración óptica, las propiedades de coherencia de la luz pulsada y el efecto de la modificación de los frentes de onda sobre la propagación de la luz. Todos estos aspectos resultan esenciales en la aplicación optimizada de técnicas ópticas para el diagnóstico y el tratamiento.

1. Introducción

Existen varios modelos para obtener la propagación del haz de luz, de los cuales los más utilizados son la aproximación de envolvente variable lenta de la ecuación de onda [1], la Teoría de Transporte de la Radiación (RTT) [2], el método de Monte-Carlo (MC) [3], y el método de diferencias finitas en el dominio del tiempo (FDTD) para obtener la solución directa a las ecuaciones de Maxwell [4].

Si la intensidad inicial del haz de luz es insuficiente para activar los efectos no lineales y la distancia de propagación es menor que la longitud de difracción, entonces es válida la aproximación de envolvente de variación lenta y se puede obtener la propagación del haz de luz simplemente con la ley de Beer-Lambert. Los resultados obtenidos de esta forma presentan una baja precisión, especialmente cuando se trata de tejidos multicapa complejos o con fuerte scattering anisótropo. La teoría de Transporte de la radiación se utiliza generalmente cuando el scattering es dominante sobre la absorción, y se basa en la ecuación de difusión de la luz para el cálculo de la tasa de fluencia. La relación con la ley de Beer-Lambert se puede establecer mediante el conocido como coeficiente de atenuación efectivo. En el método de Monte Carlo la luz se trata como una secuencia de fotones. El número de fotones esta relacionado con la exactitud de la solución obtenida. Se calcula su trayectoria tras el lanzamiento de un fotón. Dicha trayectoria se ve afectada por el esparcimiento y la absorción. El método de Monte Carlo proporciona una solución para la propagación de la luz en estado estacionario y por lo tanto, se desprecian los efectos de la propagación pulsada.

El método de las diferencias finitas en el dominio del tiempo es un método muy eficaz para resolver las ecuaciones de Maxwell, y en él se centra el presente trabajo. La potencialidad de este método viene dada por su elevada precisión y por aportar toda la información relacionada con la fase y la coherencia del frente de onda. Debido a su precisión, el método FDTD se utiliza ampliamente para modelar la propagación de la luz en guías de onda ópticas como las fibras ópticas o los cristales fotónicos. Este método se ha aplicado al estudio de la propagación de la luz en los tejidos biológicos. Aunque la propagación de la luz continua en un medio turbio ha sido ampliamente estudiada, no ha sido así en el caso de luz pulsada debido a su complejidad. Por lo tanto, en este trabajo se analiza la propagación de la luz pulsada. Los parámetros del medio utilizado fueron elegidos de acuerdo a las características propias de los tejidos biológicos [5]. Se han analizado las modificaciones en la propagación de la luz pulsada en función de características de los esparcidores como el tamaño, la concentración y el contraste óptico. Los resultados obtenidos se comparan con los obtenidos mediante la aproximación de difusión. La potencialidad del método FDTD comparado con el modelo de difusión radica en su elevada precisión, su capacidad para realizar simulaciones en el tiempo y aportar toda la información relacionada con la fase y la coherencia del frente de onda [6,7].

El presente trabajo se ha estructurado de la siguiente manera. En la Sección 2, se presentan los modelos de

propagación de la luz empleados. La Sección 2.1 se dedica a la ecuación de difusión de la luz, y en la Sección 2.2 se presentan las ecuaciones básicas del algoritmo FDTD tanto para los modos TE y TM. Los resultados principales obtenidos y su discusión se incluyen en la Sección 3. Finalmente, en la Sección 4 se resumen las conclusiones de este trabajo.

2. Modelos para propagación de la luz en tejidos biológicos

En esta sección se presentan los modelos de propagación utilizados en el presente trabajo. En la sección 2.1 se describe la ecuación de difusión y en la sección 2.2 se presenta la aproximación FDTD.

2.1. Ecuación de difusión de la luz

La Teoría de Transporte de la Radiación es un método ampliamente utilizado para modelar la propagación de la luz en términos de la intensidad específica de la radiación óptica. Cuando el scattering es dominante frente a la absorción, se puede aplicar la aproximación de difusión para obtener la solución analítica de la Ecuación de Transporte de Radiación. En el modelo de difusión, los tejidos se caracterizan, desde el punto de vista de la propagación óptica, mediante los siguientes parámetros: índice de refracción n; coeficiente de scattering reducido $\mu_s' = (1-g)\mu_s$, donde g es la anisotropía de scattering y μ_s es el coeficiente de scattering; y el coeficiente de absorción μ_a. En el límite de scattering dominante, el medio se caracteriza mediante la constante de difusión $D = 1/3(\mu_a + \mu_s')$. El modelo de difusión describe la propagación de la luz mediante la ecuación de difusión como:

$$\frac{1}{v}\frac{\partial\phi(\vec{r},t)}{\partial t} + \mu_a\phi(\vec{r},t) - \nabla\left[D\nabla\phi(\vec{r},t)\right] = S(\vec{r},t) \qquad (1)$$

En esta ecuación, $\phi(\vec{r},t)$ representa al irradiancia en el tejido, y $S(\vec{r},t)$ la potencia de la fuente óptica por unidad de volumen. La ecuación (1) proporciona una solución espacio temporal para la distribución óptica dentro del tejido irradiado. El método numérico de las diferencias finitas se puede utilizar para obtener la solución para la tasa de fluencia. Aplicamos la generalización 3D del método desarrollado por Du Fort y Frankel [8, 9] para la aproximación numérica de las ecuaciones diferenciales parciales parabólicas, anteriormente utilizado con éxito en nuestros trabajos previos [5]. Se utilizó la siguiente ecuación normalizada de diferencia finita:

$$\varphi_{i,j,k,l+1} = \frac{\gamma}{\theta}\varphi_{i,j,k,l-1} + \frac{1}{\theta}\left[\frac{1}{\omega_\xi}\left(\varphi_{i+1,j,k,l} + \varphi_{i-1,j,k,l}\right) + \right.$$
$$\left. + \frac{1}{\omega_\eta}\left(\varphi_{i,j+1,k,l} + \varphi_{i,j-1,k,l}\right) + \frac{1}{\omega_\zeta}\left(\varphi_{i,j,k+1,l} + \varphi_{i,j,k-1,l}\right)\right] \qquad (2)$$

donde φ es la fluencia, τ el tiempo y (ξ,η,ζ) las coordenadas espaciales normalizadas por: $\varphi = \phi / I_0$; $\tau = t/t_0$ (t_0 es un tiempo característico); $\xi = x/r_0$; $\eta = y/r_0$; $\zeta = z/r_0$; y parámetros adimensionales $a_1 = r_0^2 / Dvt_0$, $a_2 = \mu_a r_0^2 / D$, y los coeficientes $\theta,\gamma = 1 \pm \frac{2\Delta\tau}{a_1}\left(\frac{1}{\Delta\xi^2} + \frac{1}{\Delta\eta^2} + \frac{1}{\Delta\zeta^2}\right) \pm \frac{2\Delta\tau a_2}{a_1}$.

2.2. Aproximación numérica FDTD

Entre los diferentes métodos para estudiar la propagación de la luz a través de un medio aleatorio, la técnica de las diferencias finitas es muy potente, ya que aporta información sobre la fase y la coherencia del frente de oda. La técnica FDTD es muy utilizada para obtener la solución numérica a las ecuaciones de Maxwell con una elevada precisión implicando un tiempo de computación considerable. Las ecuaciones de Maxwell para un medio óptico puede ser descompuestas en las tres componentes de coordenadas para obtener un conjunto de seis ecuaciones diferenciales [4]:

$$\frac{\partial H_x}{\partial t} = -\frac{1}{\mu_0}\left[\frac{\partial E_z}{\partial y} - \frac{\partial E_y}{\partial z}\right] \qquad (3)$$

$$\frac{\partial H_y}{\partial t} = -\frac{1}{\mu_0}\left[\frac{\partial E_x}{\partial z} - \frac{\partial E_z}{\partial x}\right] \qquad (4)$$

$$\frac{\partial H_z}{\partial t} = -\frac{1}{\mu_0}\left[\frac{\partial E_y}{\partial x} - \frac{\partial E_x}{\partial y}\right] \qquad (5)$$

$$\frac{\partial E_x}{\partial t} = \frac{1}{\varepsilon_0\varepsilon(x,y,z)}\left[\frac{\partial H_z}{\partial y} - \frac{\partial H_y}{\partial z}\right] \qquad (6)$$

$$\frac{\partial E_y}{\partial t} = \frac{1}{\varepsilon_0\varepsilon(x,y,z)}\left[\frac{\partial H_x}{\partial z} - \frac{\partial H_z}{\partial x}\right] \qquad (7)$$

$$\frac{\partial E_z}{\partial t} = \frac{1}{\varepsilon_0\varepsilon(x,y,z)}\left[\frac{\partial H_y}{\partial x} - \frac{\partial H_x}{\partial y}\right] \qquad (8)$$

Si se considera el modo TE y se resuelve para un plano, entonces la permitividad eléctrica puede ser expresada como $\varepsilon = \varepsilon(x,y)$. En esta situación las ecuaciones diferenciales para el modo TE son:

$$\frac{\partial H_x}{\partial t} = -\frac{1}{\mu_0}\frac{\partial E_z}{\partial y} \qquad (9)$$

$$\frac{\partial H_y}{\partial t} = \frac{1}{\mu_0}\frac{\partial E_z}{\partial x} \qquad (10)$$

$$\frac{\partial E_z}{\partial t} = \frac{1}{\varepsilon_0\varepsilon(x,y)}\left[\frac{\partial H_y}{\partial x} - \frac{\partial H_x}{\partial y}\right] \qquad (11)$$

Según la teoría FDTD, estas funciones diferenciales se pueden discretizar tanto en el espacio como en el tiempo:

$$H_x^{n+1/2}(i,j+1/2)= \\ =H_x^{n-1/2}(i,j+1/2)-\frac{\Delta t}{\mu_0 \Delta y}\left\{E_z^n(i,j+1)-E_z^n(i,j)\right\} \quad (12)$$

$$H_y^{n+1/2}(i+1/2,j)= \\ =H_y^{n-1/2}(i+1/2,j)-\frac{\Delta t}{\mu_0 \Delta x}\left\{E_z^n(i+1,j)-E_z^n(i,j)\right\} \quad (13)$$

$$E_z^{n+1}(i,j)=E_z^n(i,j)+ \\ +\frac{\Delta t}{\varepsilon_0 \varepsilon(i,j)}\left\{\begin{array}{l}\frac{1}{\Delta x}\left[\begin{array}{l}H_y^{n+1/2}(i+1/2,j)- \\ -H_y^{n+1/2}(i-1/2,j)\end{array}\right]- \\ -\frac{1}{\Delta y}\left[\begin{array}{l}H_x^{n+1/2}(i,j+1/2)- \\ -H_x^{n+1/2}(i,j-1/2)\end{array}\right]\end{array}\right\} \quad (14)$$

En estas ecuaciones Δx y Δy son los pasos de la rejilla espacial sobre las coordenadas *x* e *y* respectivamente, Δt es el paso temporal, y las funciones se discretizan como sigue: $F^n(i,j)=F(i\Delta x, j\Delta y, n\Delta t)=F(x,y,t)$. De forma similar se pueden calcular las soluciones del modo TM [10].

3. Resultados y discusión

3.1. Ecuación de difusión de la luz

Se han realizado investigaciones numéricas de la propagación de luz pulsada a través de medios con elevado scattering para un amplio rango de parámetros ópticos típicos de muestras biológicas. Se considera en detalle el caso de un haz de luz gausiano con un radio típico de $r_0 = 0.1cm$ y una duración de pulso $t_p = 20ps$ propagándose en el tejido. El tejido se caracteriza mediante el coeficiente de absorción $\mu_a = 1cm^{-1}$, el coeficiente de scattering $\mu_s = 50cm^{-1}$, el factor de anisotropía $g = 0.8$, y el índice de refracción $n = 1.35$. Para estos parámetros, el haz de luz interacciona con el tejido en estado casi estacionario, ya que el tiempo de difusión típico dentro del medio es $\tau_d = \frac{r_0^2}{Dv} \approx 20ps$ y es comparable con la duración del pulso t_p.

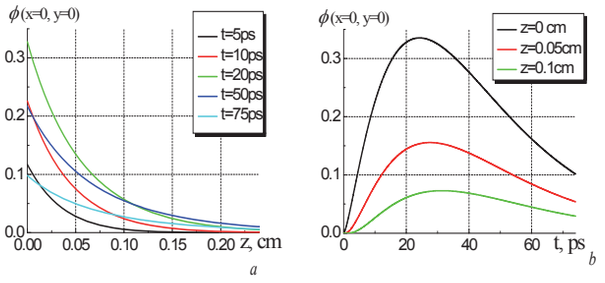


Figura 1. *Distribución longitudinal de la irradiancia en la sección transversal del haz de luz (a), y cinética de la irradiancia a diferentes profundidades en el medio (b).*

Los resultados de la simulación se presentan en las Fig. 1 y 2. La Fig. 1a muestra la distribución de la irradiancia $\phi(x=0, y=0, z)$ en el tejido en diferentes instantes temporales. Se observa que la máxima irradiancia está relacionada con la duración del pulso $t_p = 20ps$, y tras un largo límite de tiempo la luz se extiende de forma difusa en el medio. Cabe destacar que el coeficiente de atenuación es este caso es $\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')}$.

La cinética de la irradiancia a diferentes profundidades en el medio con scattering se muestra en la Fig. 1b para tres puntos de referencia: $z = 0$, $z = 0.05cm$ y $z = 0.1cm$. El valor máximo de irradiancia en la superficie se produce con un pequeño salto temporal respecto a t_p, y la formación de la máxima irradiancia dentro del medio depende de la profundidad a lo largo del eje z. Así la onda de difusión se observa dentro del medio con scattering. Y finalmente, se considera la influencia del coeficiente de scattering en la distribución espacial de la irradiancia dentro de la muestra. La Fig.2 muestra la distribución radial de la irradiancia en la sección transversal del haz de luz para $z = 0.05cm$ (a), y $z = 0.1cm$ (b). El incremento en el coeficiente de scattering produce que la energía del haz de luz se concentre cerca de la superficie del medio (Fig. 2a), y un decrecimiento relativo de la irradiancia en la secciones transversales más profundas (Fig. 2b).

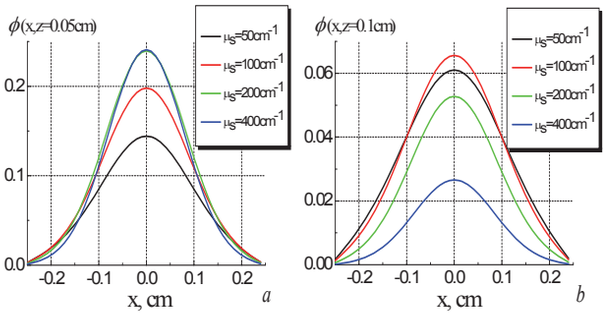


Figura 2. *Distribución radial de la irradiancia en la sección transversal del haz de luz. a – z=0.05cm, b – z=0.1cm.*

3.2. Resolución numérica mediante FDTD

Para aplicar el método FDTD se necesita un modelo de tejido biológico. Los medios ópticos turbios se caracterizan por un fuerte scattering, que se refleja en un coeficiente de scattering mucho mayor que el de absorción. Las características de las muestras utilizadas en las simulaciones realizadas fueron elegidas de acuerdo a las características típicas de los tejidos biológicos [6]. A partir dichos datos se consideró un diámetro medio de la partícula esférica de 1 μm, una fracción volumétrica de partículas de scattering C=8%, un índice de refracción del medio de n_0=1.34 (un volumen promedio entre el fluido extracelular y el citoplasma) y un índice de refracción de la partícula de n_0=1.45. El tamaño de la muestra se fijó a 53.2μm por 53.2μm para obtener una muestra representativa, y manteniendo al mismo tiempo un tiempo de cálculo bajo. La distribución espacial de la partícula se calculó según [10]. Utilizando el modelo teórico descrito

en la Sección 2.2, se analizó la propagación de la luz a través de un medio turbio. Los resultados FDTD de la propagación de las ondas electromagnéticas a través de la muestra se muestran en la Figura 3, para una longitud de onda de $\lambda = 1.06\mu m$, correspondiente al láser Nd:YAG. Se estudió el pulso de salida para diferentes concentraciones de partículas esparcidoras y para diferentes grosores de muestra. La Fig. 3a muestra los resultados obtenidos para un grosor de muestra $L = 53.2\mu m$. Se puede observar que el máximo valor de pulso disminuye para concentraciones de partículas mayores. Este resultado está en concordancia con la ley de Beer-Lambert. Igualmente, se puede observar que la anchura del pulso incrementa con la concentración de esparcidores. Estos resultados quedan corroborados por los mostrados en la Fig. 3b, que corresponde a un tejido con el doble de grosor, $L = 106.4\mu m$. Ambos efectos, el decrecimiento en el valor máximo del pulso y el incremento en la anchura del pulso al incrementar el número de esparcidores, es mayor en el segundo caso. Apréciese que la escala temporal varía en estas dos gráficas.

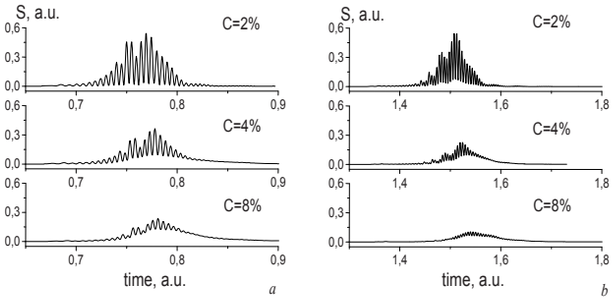


Figura 3. *Propagación de la luz pulsada a través de un medio turbio. a) pulsos de salida para una muestra de longitud L=53.2 μm, b) L=106.4 μm.*

4. Conclusiones

En este trabajo se ha analizado la propagación de la luz en los tejidos biológicos mediante simulaciones FDTD. Los resultados se han centrado en la propagación de luz pulsada ya que el análisis con luz continua ha sido ya ampliamente estudiado. La aproximación FDTD para la propagación de la luz fue aplicada a varios medios con parámetros ópticos en el rango típico observado en los tejidos biológicos. Los resultados muestran variaciones en la propagación de la luz pulsada dependiendo de las características de los esparcidores (tamaño, concentración y contraste óptico). Dichas variaciones se han analizado y discutido. Los resultados se compararon con los obtenidos mediante la aproximación de difusión, que no proporciona toda la información sobre la fase y la coherencia del frente de onda, pero proporciona resultados en un tiempo de computación menor.

Los resultados de este trabajo pueden ser empleados para el estudio de la propagación de pulsos de luz ultracortos en el tiempo y las propiedades de coherencia de la luz pulsada. Ambos aspectos resultan esenciales para el análisis de la propagación de la radiación óptica en tejidos biológicos, así como para valorar cuantitativamente las posibles modificaciones en la misma introducidas mediante la modificación del frente de onda incidente. El objetivo último es aumentar la profundad de penetración óptica en tejidos biológicos, que actualmente constituye una de las principales limitaciones que presentan las técnicas ópticas de diagnóstico y tratamiento. Esta limitación es particularmente importante cuando la patología se encuentra a una profundidad superior a entre 1 y 3 mm, dependiendo del tejido y de las características de la radiación óptica empleada. Este trabajo constituye por lo tanto una contribución para la futura mejora de la aplicabilidad de las técnicas ópticas biomédicas, con la finalidad de ampliar su alcance potencial para aplicaciones de diagnóstico y tratamiento de diversas patologías de interés clínico.

Agradecimientos

Parte de este trabajo ha sido realizado gracias a una estancia breve en el Departamento de Espectroscopía y Física Láser de la Facultad de Físicas de la Universidad Estatal de Bielorrusia financiada mediante una Beca de Investigación Predoctoral de la Universidad de Cantabria.

Referencias

[1] Boyd R. Nonlinear Optics. Academic Press, 1992.

[2] Vo-Dinh T. Biomedical Photonics Handbook. CRC Press, 2003.

[3] Wang L, Jacques SL, Zheng, L. MCML – Monte Carlo modelling of light transport in multi-layered tissues. Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol 47, 1995, pp 131.

[4] Kawano K, Kitoh T. Introduction to Optical Waveguide Analysis: Solving Maxwell's Equations and the Schrodinger Equation. John Wiley and Sons, 2001.

[5] Fanjul-Vélez F, Romanov OG, Arce-Diego JL. Efficient 3D numerical approach for temperature prediction in laser irradiated biological tissues. Computers in Biology and Medicine, vol 39, 2009, pp 810.

[6] Romanov OG, Tolstik AL, Ortega-Quijano N, Fanjul-Velez F, Arce-Diego JL. Finite-Difference Time-Domain simulation of light propagation in 2D scattering media. Nonlinear Phenomena in Complex Systems, vol 12, 2009, pp 267.

[7] Ortega-Quijano N, Fanjul-Vélez F, Salas-García I, Romanov OG, Gorbach DV, Tolstik AL, Arce-Diego JL, Optical phase conjugation by dynamic holography for wavefront restoration in turbid media. Proc. SPIE 7562, 2010, 75620A.

[8] Du Fort EC, Frankel SP. Stability conditions in the numerical treatment of parabolic differential equations. Mathematical Tables and Other Aids to Computation, vol 7, 1953, pp 135-152.

[9] Sauliev VK. Integration of parabolic equations by the net methods. 1960, Fizmatgiz, Moscow.

[10] Ortega-Quijano N, Romanov OG, Fanjul-Vélez F, Salas-García I, Tolstik AL, Arce-Diego JL. Numerical modelling of light propagation in biological tissues: time resolved 3D simulations based on light diffusion model and FDTD solution of Maxwell's equations. Proceedings of SPIE 8088, 2011, pp 80881R-1 - 80881R-8.

Aplicabilidad de la supercomputación al modelado de sistemas biomédicos

J. Corral-García, D. Cortés-Polo, C. Gómez-Martín, J.L. González-Sánchez,
F. Lemus-Prieto, A. Bejarano-Borrega, J. Lázaro-Jareño,

Centro Extremeño de iNvestigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación, Trujillo, España,
{javier.corral,david.cortes,cesar.gomez,joseluis.gonzalez,felipe.lemus,angel.bejarano,javier.lazaro}@cenits.es

Resumen

Hoy en día, el avance de la computación de altas prestaciones permite a los investigadores modelar y simular sistemas complejos en el campo de la biomedicina. Estas investigaciones se benefician de las grandes capacidades de cálculo así como de las posibilidades de almacenamiento para simular/modelar estructuras que de otra manera se tardarían varios años en solucionar.

Para obtener los mejores resultados, es importante que los investigadores conozcan las posibilidades que la computación ofrece para resolver sus propuestas y obtener el máximo rendimiento en tiempo consumido y recursos usados. La supercomputación de memoria compartida probablemente sea la forma más simple de explotar el paralelismo y encontrar un equilibrio adecuado entre tiempo y recursos compartidos entre procesos paralelos. Al ser una tecnología ya madura, los investigadores tienen a su alcance una gran potencia de cálculo que mejora los tiempos de obtención de los resultados así como capacidad de almacenamiento de los datos generados.

En este papel se presenta la computación de memoria compartida como una posibilidad más ante las necesidades de la comunidad científica en el campo de la bioingeniería así como los proyectos que han sido puestos en marcha sobre la misma plataforma.

1. Introducción

La supercomputación es una tecnología ampliamente usada en diferentes áreas de la investigación. Muchas de éstas áreas científicas requieren de simulaciones que permiten a los investigadores conocer de antemano cómo se va a comportar un experimento aleatorio, por ejemplo, cómo el cambio climático puede afectar a la agricultura, cuál es el impacto de la industria o de una refinería, qué pasará en caso de un desastre nuclear/químico etc. Resumiendo, la supercomputación permitirá conocer cuál va a ser el desarrollo de ciertas áreas de la ciencia y cómo va a afectar a la forma de vivir del ser humano.

El rendimiento de los supercomputadores de memoria compartida como el supercomputador Extremeño LUSITANIA, permite a los investigadores obtener resultados mucho más rápido de lo que se hubieran imaginado. Por tanto, en algunos campos de investigación es necesario procesar una gran cantidad de información. Un claro ejemplo de ello es la secuenciación genética o el modelado de la propagación de impulsos eléctricos a través de las paredes del corazón, el cual necesita la resolución de matrices numéricas altamente pobladas. Los supercomputadores así como las técnicas de computación de altas prestaciones son la vía para que los investigadores puedan desarrollar herramientas y metodologías que permitan resolver los paradigmas de sus investigaciones.

Se deben tener en cuenta una serie de conceptos básicos para optimizar y obtener unos buenos resultados desde el punto de vista computacional.

1.1. Paradigmas de programación

- *Programación secuencia*l: Es la manera tradicional de solucionar los problemas con una computadora. Está basado en la ejecución de una serie de operaciones. Estos cálculos son ejecutados normalmente en un computador de un único procesador de manera que las instrucciones se procesan de manera secuencial.
- *Programación paralela y distribuida:* La programación paralela y distribuida consiste en usar diferentes recursos simultáneamente para resolver problemas específicos. Las instrucciones se ejecutan en computadoras multi-núcleo, el problema se divide en partes independientes que son ejecutadas de manera paralela en cada unidad de proceso.

1.2. Clasificación de la computadora

Existen diferentes taxonomías [1-2] para clasificar las computadoras, las más populares son:

- *Taxonomía de Flynn*: divide las computadoras en cuatro clases dependiendo del número de instrucciones y flujos de datos que pueden procesar simultáneamente: SISD (Una instrucción, un flujo de datos); SIMD (una instrucción, múltiples flujos de datos); MISD (múltiples instrucciones un único flujo de datos) y MIMD (múltiples instrucciones y flujos de datos).
- *Taxonomía de Feng:* incorpora niveles de paralelismo como medio para ordenar arquitecturas de computadoras. El nivel máximo de paralelismo es el número máximo de bits que pueden ser procesados por unidad de tiempo.
- *Taxonomía de Händler:* Esta taxonomía no usa sólo el nivel de paralelismo para clasificar computadoras sino que incluye el número de caminos dentro de las estructuras hardware del computador como un factor de ordenación.

Aunque estas taxonomías son las más estudiadas, la forma más usual de clasificar un computador es mediante la

distribución de la memoria: compartida, distribuida o híbrida.

- *Memoria compartida:* El mismo bloque debe ser accedido simultáneamente por múltiples procesadores, de manera que los cambios aplicados a un bloque afectará a todos los procesadores.
- *Memoria distribuida:* Cada procesador tiene su propia memoria local y ésta no es visible ni accesible al resto de procesadores. La comunicación entre los procesos es realizada a través de una red en vez de usando los buses internos.
- *Computación híbrida:* Estos computadores están compuestos por un conjunto de procesadores que comparten la misma memoria, cada conjunto usa una red de comunicaciones para enviar y recibir información.

2. LUSITANIA/CénitS

LUSITANIA es un sistema multiprocesador simétrico de memoria compartida formado por dos nodos HP Super Domes SX2000 gestionados por la Fundación Computación y Tecnologías Avanzadas de Extremadura (COMPUTAEX) e instalados en el Centro Extremeño de iNvestigación, Innovación Tecnológica y Supercomputación (CénitS) [3] en Trujillo, España. Las aplicaciones demandadas en el supercomputador son multidisciplinares y heterogéneas, por lo que es importante conocer la arquitectura para ajustar los parámetros de ejecución y así mejorar el comportamiento del sistema.

El supercomputador LUSITANIA posee uno de los mayores nodos de memoria compartida de España y de Europa. La solución está basada en dos supernodos de memoria compartida HP Integrity Super Dome SX2000.

Ambos están equipados con 64 procesadores dual-core Intel Itanium2 Montvale a 1.6GHz con 18 MB cache, 1TB de memoria (ampliable a 2TB) en una única imagen y el chipset SX2000 diseñado para usar la potencia de las CPUs Itanium2 Montvale [4].

La arquitectura Itanium está basada en paralelismo a nivel de instrucción, de manera que el compilador toma las decisiones de las instrucciones que se van a ejecutar en paralelo. Esta aproximación permite a los procesadores ejecutar hasta seis instrucciones por ciclo.

Los chipsets SX2000 están interconectados a través de unos switches cruzados con tres conexiones independientes para asegurar un óptimo rendimiento usando multipathing, balanceo de carga y protección por códigos de corrección de errores.

3. Proyectos desarrollados

CénitS desarrolla actividades en campos muy diversos, siendo el de la Biología y la Medicina uno de los más importantes, aportando soluciones en proyectos relacionados con el tratamiento del cáncer, el estudio del genoma humano, la predicción de enfermedades o la biodiversidad. Además, CénitS desarrolla soluciones para otros ámbitos como los siguientes:

Figura 1. *LUSITANIA*

- Impacto medioambiental (industrias químicas, refinerías, irrigación).
- Ciencias de la Tierra (estudios geológicos, predicciones de fuegos, etc.).
- Agricultura (nuevas técnicas de reproducción, simulaciones de productos).
- Diseño industrial (estructuras, puentes, aviones, coches).
- Predicción climática (calentamiento global, inundaciones).

Los proyectos ejecutados en CénitS han dado lugar a importantes resultados de investigación, ponencias en congresos [5-6], publicaciones en revistas [7-8] y obtención de casos de estudio y de éxito [9-12]. Detrás de esos proyectos están empresas nacionales e internacionales como HP (Hewlett-Packard) y grupos de investigación de la Universidad de Extremadura (UEx), CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas), Universidad de La Coruña, CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), Universidad de Sevilla, CSN (Consejo de Seguridad Nuclear), Universidad Complutense de Madrid (UCM), Hospital de Sevilla, etc.

A continuación se reseñan algunos de los proyectos más destacados ejecutados en LUSITANIA y relacionados con la Ingeniería Biomédica:

3.1. Medida de dosis neutrónicas en pacientes sometidos a radioterapia

Este proyecto, realizado conjuntamente por la Unidad de Aplicaciones Médicas del CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas), el Departamento de Fisiología Médica y Biofísica y el Servicio de Radiofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, tiene como objetivo principal permitir la reducción del riesgo radiológico de padecer un segundo cáncer en pacientes sometidos a radioterapia, mediante la selección óptima de la estrategia de tratamiento a seguir y en base a la medición de las dosis neutrónicas.

Se persigue situar en la sala de irradiación un dispositivo digital, capaz de evaluar la contribuciónneutrónica a las dosis equivalentes recibidas en distintos órganos del

paciente durante el tratamiento, que permita, de forma operativa, la valoración del riesgo radiológico asociadoa la presencia de neutrones. Este nuevo dato permitirá una mejor elección de la estrategiaterapéutica, entre las posibles, para que se disminuya la probabilidad de adquirir una nueva neoplasia por radioinducción.

Inicialmente se diseñó un fantoma antropomórfico que permite obtener un conjunto de medidas en el paciente, dentro de un amplio margen de incertidumbre, al hacerle incidir haces geométricos simples y diversos tipos de tratamientoscompletos. De este modo, a partir de maniquís con diferentes tamaños, será posible la valoración en niños y adultos.

Dadas las particularidades de la dosimetría de neutrones, el estudio de los espectros neutrónicos es fundamental para establecer correctamente las respuestas dosimétricas de los diferentes detectores y dar coherencia al grupo de medidas. El uso del supercomputador LUSITANIA es clave en este aspecto, pues permite realizar la correcta aproximación de expresiones matemáticas complejas, muy costosas de evaluar con exactitud, mediante el uso del método estadístico numérico denominado Método de Montecarlo.

Los experimentos que se están realizando cubren la mayoría de las situaciones clínicas comunes en los aceleradores de diversos fabricantes con energías comprendidas entre 15 y 23 MV, contemplándose asimismo la geometría de la sala de tratamiento, en términos del tamaño del bunker. A lo anterior hay que añadir el estudio dosimétrico, con diferentes detectores y su correlación con las medidas del dispositivo digital.

3.2. Novel Genomic Regions associated to specific complex chromatin marks

Este proyecto está siendo desarrollado por el Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas del Instituto Cajal, centro de investigación perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Los objetivos principales de la investigación son los siguientes:

- Detección computacional de regiones genómicas con patrones complejos en su cromatina asociada.
- Análisis de su conservación (secuencia y vecindad) intra e inter-especies.
- Análisis biológico de su función usando modelos transgénicos in vivo.

Los datos genómicos son descargados de navegadores genómicos de uso libre como UCSC Genome Browser y Ensembl, en texto plano. Dichos datos se parsean posteriormente utilizando un lenguaje de scripts, como Perl, para poder analizarse de modo global. Para ello se utiliza sobre LUSITANIA el entorno de programación para análisis estadístico "R", que proporciona un amplio abanico de herramientas. Adicionalmente se ejecutan diversos algoritmos de tipo clustering, PCA, k-fold, bootstrapping y fuzzylogic. La conservación de las secuencias candidatas tambiénes analizada usando algoritmos de uso libre como Blast o MEME. Finalmente, son obtenidos los candidatos fiables de regiones genómicas nuevas que serán testeadas experimentalmente [13-15].

3.3. Ultrasecuenciación genética mediante técnicas de supercomputación

Este proyecto, asistencial y de investigación, va a ser desarrollado por la Unidad de Genética del Infanta Cristina (Servicio Extremeño de Salud), investigadores de la Universidad de Extremadura y la Fundación COMPUTAEX. Los objetivos principales de esta investigación son los siguientes:

- Investigación de enfermedades genéticas y neurodegenerativas.
- Investigación sobre el desarrollo y la predisposición genética a distintos tipos de cáncer y posterior mejora en la determinación de estrategias para prevenirlos y tratarlos adecuadamente.
- Análisis genético sobre enfermedades hereditarias y predisposición a determinadas enfermedades, y posterior mejora en la determinación de estrategias para prevenirlas adecuadamente.
- Detección prematura de errores de metabolismo y enfermedades raras, minoritarias o huérfanas, de origen genético.

Las nuevas técnicas de secuenciación masiva de ADN que se están imponiendo actualmente en la Biotecnología permiten secuenciar el genoma de una persona cada vez más rápido, gracias a supercomputadoras como LUSITANIA, que además de procesar la ingente cantidad de datos necesarios, permiten simular rasgos complejos de genes, y estudiar la información contenida en el ADN, estructuras subatómicas y estructura tridimensional y aminoacídica de las proteínas.

3.4. Otros proyectos

Además de los proyectos referenciados anteriormente, en CénitS se están desarrollando otras investigaciones que, sin tener sus objetivos principales enmarcados dentro del ámbito tratado en este artículo, sí están obteniendo importantes resultados relacionados con la ingeniería biomédica. Por ejemplo:

- *Electromagnetics catering from canonical and complicated objects*: desarrollado por el Computational Electromagnetics Research Center (BiLCEM) de la Universidad de Bilkent en Turquía, pretende conseguir simulaciones realistas de las interacciones electromagnéticas entre dispositivos de la vida diaria y su entorno. Intenta dar solución a problemas de electromagnetismo como la radiación de las antenas de comunicación y sus efectos adversos sobre la salud de los humanos, mediante la combinación de algoritmos de resolución rápida de problemas electromagnéticos.

- *Solución de problemas electromagnéticos de grandes dimensiones*: desarrollado por el departamento de Tecnología de los Computadores y de las

Comunicaciones de la Universidad de Extremadura, tiene también como aplicación de sus resultados, el estudio de los efectos de las radiaciones electromagnéticas en el cuerpo humano [5,7-8].

- *Estudio del mecanismo de hidrogenación de amidas mediante catalizadores basados en rutenio:* desarrollado por el grupo de investigación QUOREX de Química Orgánica de la Universidad de Extremadura, ha realizado diversos estudios para la demostración de las técnicas que facilitan el proceso de reducción de los ácidos carboxílicos como las amidas, muy usadas en el campo farmacéutico mediante técnicas de hidrogenación catalítica con catalizadores basados en rutenio [16].

4. Conclusiones

La supercomputación ha demostrado ser una de las revoluciones del siglo XXI, resolviendo problemas que los investigadores jamás hubieran imaginado resolver, enfrentándose a grandes retos presentados por la ingeniería biomédica, y permitiendo avanzar con mayor celeridad en la solución de problemas como las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer, o los efectos adversos de las nuevas tecnologías en el ser humano.

La Fundación COMPUTAEX está alcanzando importantes metas en el ámbito de la computación y las tecnologías más avanzadas en Extremadura gracias a los esfuerzos realizados desde su centro CénitS, consolidando la supercomputación en Extremadura y colaborando con un amplio número de investigadores, científicos, tecnólogos e innovadores regionales, nacionales e internacionales que están usando los recursos del Centro para alcanzar sus objetivos, muchos de ellos relacionados con el ámbito de las ciencias de la salud, permitiendo realizar importantes aportaciones al campo de la supercomputación, la innovación tecnológica y la investigación en Ingeniería Biomédica. Cabe considerar además las características propias de Extremadura que, teniendo un punto de partida bastante desfavorable, ha sido capaz en las dos últimas décadas de realizar importantes esfuerzos en todos los ámbitos de la sociedad de la información y del conocimiento.

Referencias

[1] Julio Ortega, Mancia Anguita and Alberto Prieto. *"ComputerArchitecture"*. Thomson, 2004. Chapter 1

[2] Kai Hwang and Faye A. Briggs. *"Computer Architecture And Parallel Processing"*. MCGraw-Hill, 1990. Chapter 1

[3] CénitS (Research, Technological Innovation and Supercomputing Center of Extremadura) - http://www.cenits.es

[4] Hewlett Packard "HP Super-Scalable Processor Chipset sx2000", 2007.

[5] J. M. Taboada, L. Landesa, J. Rivero, G. Gajardo-Silva, M. Amaya, F. Obelleiro, J. L. Rodríguez, M. G. Araújo, J. M. Bértolo, J. C. Mouriño, A. Gómez, C. Gómez, J. L. González-Sánchez: *"Supercomputing aware electromagnetics"*. VII Encuentro Ibérico de Electromagnetismo Computacional. 20-23. Monfragüe, Cáceres. Mayo de 2010 .

[6] César Gómez-Martín, José-Luis González-Sánchez, Javier Corral-García, Ángel Bejarano-Borrega, Javier Lázaro-Jareño: "*Performance Study of Hyper-Threading Technology on the LUSITANIA Supercomputer*". Ibergrid 2010. ISBN 978-84-9745-549-7. 12 páginas. Braga, Portugal. Mayo de 2010.

[7] M.G.Araújo, J.M.Taboada, F.Obelleiro y J.M.Bértolo, L.Landesa y J.Rivero, J.L.Rodríguez: "*Supercomputer aware approach for the solution of challenging electromagnetic problems*". ISSN: 1070-4698, E-ISSN: 1559-8985. Progress In Electromagnetics Research, PIER 101, 241–256, 2010.

[8] J. M. Taboada, M. G. Araújo and J. M. Bértolo, L. Landesa, F. Obelleiro and J.L. Rodriguez: "*MLFMA-FFT Parallel Algorithm for the solution of large-scale problems in electromagnetics*". ISSN: 1070-4698, E-ISSN: 1559-8985. Progress In ElectromagneticsResearch, Vol. 105, 15–30, 2010.

[9] David Cantillo, Bernhard Gutmann, and C. Oliver Kappe. *"Mechanistic Insights on Azide−Nitrile Cycloadditions: On the Dialkyltin Oxide−TrimethylsilylAzide Route and a New Vilsmeier−Haack-Type Organocatalys"* Journal of the American ChemicalSociety, Art. ASAP, March, 2011.

[10] *"Protección y seguridad perimetral para el supercomputador LUSITANIA"*. Revista SIC: Seguridad en Informática y Comunicaciones. ISSN 1136-0623. SIC, Nº 91, 61, 2010.

[11] *"COMPUTAEX uses supercomputing to calculate a brighter economic future for Extremadura Region of Spain"*. Itanium Solutions Alliance. http://blog.itaniumsolutions.org/2010/08/computaex-calculates-a-brighter-economic-future-for-spanish-region/

[12] "*Extremadura despunta en supercomputación*". Computerworld, IDG Communications, S.A.U.http://www.idg.es/computerworld/Extremadura-despunta-en-supercomputacion/seccion-actualidad/noticia-107330

[13] Roman AC, Benitez DA, Carvajal-Gonzalez JM &Fernandez-Salguero PM (2008) *Genome-wide B1 retrotransposon binds the transcription factors dioxin receptor and Slug and regulates gene expression in vivo.* ProcNatlAcadSci USA 105, 1632-7.

[14] Román AC, González-Rico FJ, Moltó E, Hernando H, Neto A, Vicente C, Ballestar E, Gómez-Skarmeta JL, Vavrova J, White RJ, Montoliú L & Fernández-Salguero PM (2011) *Transcription factors Dioxin Receptor and Slug trigger the insulato ractivity of SINE B1 retrotransposons via RNA Polymerase switch*. Genome Res. Feb 3, PMID: 21324874.

[15] Roman AC, Gonzalez-Rico FJ & Fernández-Salguero PM(2011) *B1-SINE retrotransposons: Establishing Genomic Insulatory Networks.* MobGenetElem 1, 1, 1-5.

[16] David Cantillo, M*echanistic Insights on the Ruthenium-Catalyzed Hydrogenation of Amides –C–N vs. C–O Cleavage.* Eur. J. Inorg. Chem. July 2011, 3008–3013.

Modelo matemático para estimar la temperatura en el tejido cardíaco durante la ablación por radiofrecuencia: una prueba de concepto basado en un modelo de elementos finitos

J. Alba Martínez[1], M. Trujillo Guillén[2], R. Blasco Giménez[3], E. Berjano Zanón[1]

[1] Biomedical Synergy, Electronic Engineering Department, Universitat Politècnica de Valencia, Spain, joalmar4@posgrado.upv.es, eberjano@eln.upv.es

[2] Instituto Universitario de Matemática Pura y Aplicada, Universitat Politècnica de Valencia, Spain, matrugui@mat.upv.es

[3] Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática, Universitat Politècnica de Valencia, Spain, blasco@upvnet.upv.es

Resumen

La ablación cardíaca por radiofrecuencia (ACRF) se ha utilizado para tratar algunos tipos de arritmias cardíacas. La temperatura dentro de los tejidos es desconocida. La estimación de la temperatura a pocos milímetros de distancia en el tejido es crucial para obtener un mejor control del tamaño de la lesión. Anteriormente, hemos propuesto y probado un modelo experimental ARMAX (no estructural) para estimar la temperatura en el tejido durante ACRF. Por lo tanto, ahora nuestro objetivo es el desarrollo de un modelo macroscópico (estructural) basado en principios físicos, lo que llevaría a la estimación de la temperatura durante ACRF. Para ello, buscamos las relaciones entre la temperatura del tejido y la tensión aplicada cuando las características del tejido son variadas. Los resultados muestran que esta relación se puede expresar como una función de transferencia de primer orden. Además, el error de temperatura estimada obtenida a partir del modelo macroscópico fue de -4ºC.

1. Introducción

La ablación por radiofrecuencia (ARF) se utiliza actualmente para tratar algunos tipos de arritmias cardiacas [1]. Esta técnica utiliza corrientes de RF (≈ 500 kHz) para producir una lesión térmica en el tejido cardiaco en la zona que causa la arritmia. La corriente eléctrica se suministra al tejido a través de un electrodo activo de pequeñas dimensiones situado en la punta de un catéter percutáneo, y un electrodo dispersivo de grandes dimensiones situado en la parte posterior del paciente. Actualmente el protocolo de control de temperatura es el más utilizado en la práctica clínica [2]. La tensión aplicada se modula para mantener constante la temperatura en el sensor de temperatura integrado dentro de la punta del electrodo, que es aproximadamente la temperatura en la interfaz de tejido de electrodos. Desafortunadamente no tenemos información de la temperatura en el tejido. El conocimiento de la temperatura en el tejido es importante para evitar posibles carbonizaciones y evitar otras complicaciones como puede ser trombos. Por lo tanto, la estimación de la temperatura a pocos milímetros de distancia en el tejido es crucial para obtener un mejor control del tamaño de la lesión y ablaciones más seguras.

Previamente hemos propuesto y verificado experimentalmente un modelo ARMAX (no estructural) para estimar la temperatura en el tejido durante la ablación [3]. Sin embargo, la estimación de la temperatura puede ser difícil debido a la variación intra e inter-paciente sobre las características de los tejidos (conductividad eléctrica, conductividad térmica, calor específico y densidad), profundidad de inserción de la punta del electrodo, el flujo de sangre circulante y los factores de los electrodos (tamaño y geometría).

Los modelos macroscópicos son una descripción matemática de los procesos y se describen en funciones de las transferencia. Por lo tanto, nuestro objetivo es el desarrollo de un modelo macroscópico basado en principios físicos, lo que llevaría a la estimación de la temperatura durante ARF. Para ello, buscamos las relaciones entre la temperatura del tejido y la tensión aplicada cuando las características del tejido son variadas.

2. Materiales y Metodos

2.1. Descripción del modelo teórico

Se consideró un electrodo activo 7Fr de diámetro y 4 mm de longitud hecho de platino-iridio. Este electrodo se encuentra perpendicular al tejido, lo que implicó un eje de simetría de rotación y permite considerar un modelo de dos dimensiones. La figura 1A muestra la geometría y las dimensiones del modelo, que incluye el electrodo activo con un fragmento de la sonda de poliuretano, un termistor integrado en la punta del electrodo activo, una sección de material de recubrimiento en todo el termistor, y un fragmento de tejido cardiaco.

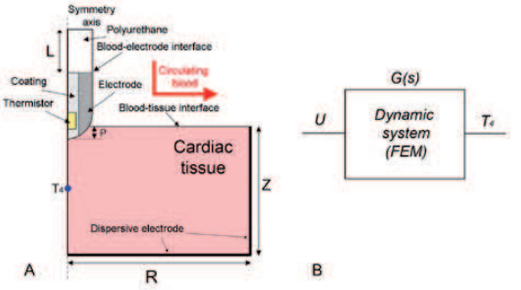


Figura 1. *A: Modelo heroic 2D utilizado. B: Sistema dinámico.*

El electrodo dispersivo fue modelado por medio de una condición de contorno eléctrica (ver Fig. 1A). Se consideró una profundidad de inserción del electrodo en el tejido cardíaco de 1,25 mm [4]. En este estudio nos hemos centrado sobre la evolución de la temperatura a una profundidad de 4 mm (T_4).

Desde el punto de vista matemático, el modelo se basa en un acoplamiento del problema eléctrico-térmico. El problema térmico se resolvió mediante la *Bioheat equation* [5]:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + q - Q_p + Q_m \qquad (1)$$

donde T es la temperatura, t es el tiempo, ρ es la densidad del tejido, c es el calor específico, k es la conductividad térmica, q es la fuente de calor producido por la potencia de RF, Q_p es la pérdida de calor por perfusión de la sangre y Q_m es la generación de calor metabólico. Los términos Q_p y Q_m son insignificantes en la ablación cardiaca por RF y no fueron considerados [5]. La fuente de calor q (pérdidas por efecto Joule) está dada por $q=JE$ donde J es la densidad de corriente y E es la intensidad de campo eléctrico. El problema eléctrico se resolvió mediante la ecuación de Laplace, $\nabla\sigma\nabla V=0$ donde V es el voltaje y σ es la conductividad eléctrica. El campo eléctrico se calcula por medio de $E=-\nabla V$ y J, utilizando la ley de Ohm ($J=\sigma E$). Se utilizó un enfoque cuasi-estático, debido a las frecuencias utilizadas en la ablación por radiofrecuencia (≈500 kHz) y para el área geométrica de interés los tejidos puede ser considerado como puramente resistivos [5]. Las condiciones de contorno eléctricas y térmicas fueron recogidas de [6]. La sangre que circula dentro de la cámara cardíaca produce un efecto de enfriamiento sobre la superficie de los tejidos y el electrodo. Este efecto fue modelado por medio de dos coeficientes de convección térmica h_{tissue} y h_{elec} representan el efecto de enfriamiento en la interfaz de la sangre de los tejidos y en la interfase electrodo-sangre, respectivamente (ver Fig. 1A). Se consideró que una tasa de flujo sanguíneo medio, lo que implicó un respectivos valores de h_{elec} de 3636 W/m^{2}K y h_{tissue} de 708 W/m^{2}K [4]. Se consideró una temperatura inicial de 37ºC. Tabla 1 muestra los valores de las características físicas de los materiales [4, 7]. El modelo de elementos finitos utilizado no tiene en cuenta la variación de conductividad eléctrica y térmica con la temperatura. La dependencia mencionada fue descuidada con el fin de obtener un modelo macroscópico relativamente simple, que podría ser utilizado como una primera aproximación a un proceso más complejo, no lineal.

Hemos utilizado COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Burlington, MA, EE.UU.) para la implementación del modelo numérico basado en el Método de Elementos Finitos (MEF). Las dimensiones del modelo fueron R = Z = 60 mm y L = 10 mm (ver Fig. 1A) fueron estimados por medio de análisis de sensibilidad con el fin de evitar efectos de contorno. El tamaño de malla fue de 1 mm y el *time-step* fue de 1 s.

Material	σ (S/m)	ρ (kg/m^3)	c (J/kgK)	k (W/mK)
Tejido cardiaco	0.541	1060	3111	0.531
Pt-Ir	4×10^6	21.5×10^3	132	71
Resina	10^{-5}	32	835	0.038
Termistor	10^{-5}	32	835	0.038
Poliuretano	10^{-5}	70	1045	0.026

Tabla 1. *Características de los materiales utilizados en el modelo [4, 7].*

2.2. La identificación de la respuesta del sistema

En el contexto de nuestro estudio, el tejido biológico se considera un sistema dinámico, que tiene como señal de entrada una tensión aplicada (U) y como señal de salida la temperatura obtenida en la profundidad de 4 mm (T_4) en el tejido (ver Fig. 1B). Se supone que la evolución dinámica de la salida del sistema (T_4) con respecto a la entrada del sistema (U), a nivel macroscópico, se puede expresar en términos de una ecuación diferencial. Si la ecuación diferencial es lineal, la relación macroscópica entre entrada y salida se puede expresar como una función de transferencia.

El primer paso es obtener una identificación precisa de la respuesta del sistema de modelado del tejido, lo que implica la obtención de la función de transferencia $G(s)$. Esto se llevó a cabo en primer lugar mediante la aplicación de un voltaje constante de 15 V durante 300 s. El actuador se $u(t)=V^2(t)$, donde V es el voltaje aplicado. Hemos comprobado que la temperatura se estabilizó en torno a 55°C en la punta del electrodo activo. A continuación, se obtuvo la evolución de la T_4, que se correspondía con una profundidad de 4 mm distal de la punta del electrodo (ver Fig. 1A). Luego usamos MATLAB para calcular la respuesta de la modelo.

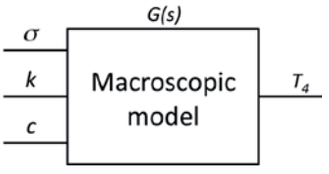


Figura 2. *Diagrama de modelo macroscópico.*

Se obtuvo una función de transferencia de la evolución simulada. Se utilizó una función de transferencia de primer orden. La funciones de transferencia $G(s)$ es presentada como:

$$G(s) = \frac{\Delta T_4(s)}{U(s)} = \frac{K_V}{1+\tau s} \qquad (2)$$

donde ΔT_4 es el incremento de la temperatura (por encima de una temperatura base de 37ºC), $U(s)$ es el cuadrado de la tensión aplicada al electrodo, K_V es la ganancia en estado estacionario del sistema, expresado en grados centígrados $ºC/V^2$ por metro cuadrado voltios, y τ es la constante de tiempo.

2.3. Descripción de los casos analizados

Con el fin de estudiar la influencia de los tejidos en el comportamiento macroscópico del proceso de ablación, se llevó a cabo varias simulaciones MEF con diferentes valores de σ, k y c. Se consideró una variación de -75% a 100%, en pasos de 25% a partir del valor que se muestra en la Tabla I. Una función de transferencia de primer orden (2) fue identificada en cada caso, con los correspondientes valores de K_V y τ. Este grupo de funciones de transferencia se obtuvo para estudiar la relación entre la ganancia (K_V) y la constante de tiempo (τ) con las variaciones en el calor específico de tejido y la conductividad eléctrica y térmica.

2.4. Construcción del modelo macroscópico

La figura 2 muestra el comportamiento del modelo macroscópico, este tiene las características del tejido como entradas y la temperatura del tejido a una profundidad de 4 mm como salida. El modelo macroscópico tiene que ser capaz de estimar la temperatura en el tejido a una profundidad de 4 mm (T_4). Para ello, hemos dividido el estudio en dos partes: En primer lugar, se evaluó la influencia de los valores de σ, k y c de forma independiente, es decir, cada variación por separado. Por lo tanto, hemos sido capaces de estudiar la relación entre la ganancia y la constante de tiempo de las características del tejido. A continuación, estas relaciones nos han permitido obtener un modelo macroscópico. En segundo lugar, con el fin de obtener un mejor ajuste de nuevos parámetros en la función de transferencia de primer orden del modelo macroscópico, se consideran variaciones simultáneas de σ, k y c. Finalmente, usamos el ajuste lineal de mínimos cuadrados para obtener unos parámetros más precisos.

2.5. Validación del modelo macroscópico

A pesar de que se sabe que la conductividad eléctrica y térmica varía con la temperatura, en una primera aproximación en este modelo se consideró que estos no influyen en el modelo. Esta simplificación se llevó a cabo debido a que la dependencia de la temperatura podría interferir en el desarrollo del modelo macroscópico. También para obtener el modelo macroscópico se utilizó un voltaje constante.

A fin de evaluar la exactitud del modelo macroscópico usamos simulaciones ponderadas al azar alrededor del centro de las variaciones. Además, para una mejor aproximación a la realidad clínica se consideró un protocolo de control de temperatura y la dependencia de la temperatura sobre la conductividad térmica y eléctrica en el tejido. El objetivo de este protocolo es mantener la temperatura en el electrodo activo aproximadamente constante. Para ello, utiliza un controlador PI con el objetivo de temperatura de 55ºC. Los valores de la *Kp* y *Ki* del controlador PI fueron 4,78 y 3,39 respectivamente [6]. También se consideró la dependencia de la temperatura sobre la conductividad térmica y eléctrica en el tejido. Se consideró que el cambio en la conductividad eléctrica del tejido cardíaco fue 1.5%/ºC [4] y de la conductividad térmica de 0,001195 K^{-1} [8]. Por lo tanto, consideramos temperaturas reales las simulaciones obtenidas por COMSOL con las características descritas antes. Por otro lado, consideramos temperaturas estimadas a las obtenidas por el modelo macroscópico. Usamos esta relación $T_4=H(s)V^2$ para obtener la temperatura estimada. Finalmente, con el fin de evaluar el rendimiento y la solidez de nuestro modelo macroscópico se utilizó la diferencia de la temperatura estimada (modelo macroscópico) y la temperatura real (COMSOL).

3. Resultados

3.1. Caracterización estática y dinámica

La Figura 3 muestra los valores de la ganancia (K_V) y la constante de tiempo (τ) en contra de las características del tejido variaciones. En la figura 3A se puede observar una variación lineal de la ganancia con respecto a la conductividad eléctrica. Por otro lado, la ganancia es prácticamente constante cuando el calor específico fue variada. Figura 3 también muestra que la ganancia es una función hiperbólica de la conductividad térmica. La figura 3B muestra la evolución de la constante de tiempo (τ) en contra de las variaciones en las características del tejido. Tenga en cuenta el valor de la constante de tiempo no se vio afectada por las variaciones de la conductividad eléctrica. Por el contrario, la constante de tiempo fue linealmente dependiente de las variaciones de calor específico e inversamente proporcional en contra de la conductividad térmica.

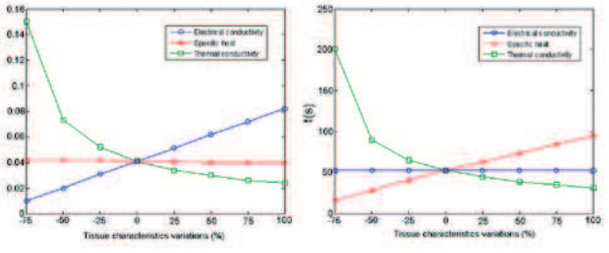


Figura 3.*A: Evolución de la ganancia (K_V). B: Evolución de la constante de tiempo (τ).*

3.2. Modelo macroscópico propuesto

Con el fin de obtener un modelo macroscópico tuvimos en cuenta la influencia de la σ, k y c de forma independiente, es decir, cada variación por separado y la caracterización estática y dinámica. De esta forma proponemos esta función de transferencia:

$$G(s)=\frac{(A/k+B)\sigma}{1+(Dc/k+E)s} \qquad (3)$$

donde A, B, D y E se obtuvieron por medio de un ajuste de mínimos cuadrados lineal de los datos obtenidos. Sin embargo, con el fin de obtener unos valores de A, B, D y E se llevaron a cabo más estudios. Se consideraron variaciones simultáneas de σ, k y c. Estas variaciones fueron necesarias para obtener un mejor ajuste a los parámetros. Los valores fueron A = 0.0342, B = 0.0114, 0.0083 y D = E = 3,8908.

4. Discusion

Nuestro objetivo fue el desarrollo de un m odelo macroscópico con base en principios físicos, lo que llevaría a la estimación de la temperatura durante RFCA. Por lo tanto, hemos sido capaces de encontrar relaciones entre la temperatura del tejido y la tensión aplicada cuando las características del tejido fueron variadas. Para lograr el objetivo antes mencionado, consideramos que el tejido biológico como un sistema con una entrada (tensión aplicada) y salida (temperatura de los tejidos), y buscamos una función de transferencia entre estas variables. Los resultados muestran que esta relación se puede expresar como una función de transferencia de primer orden. Respecto al modelo macroscópico pudimos observar que el valor inicial fue el mismo en todos los casos y el valor final siempre subestima la temperatura real, es decir, la temperatura obtenidos por las simulaciones de COMSOL. Además, el error fue de -4ºC lo que indica que la temperatura estimada obtenida a partir del modelo macroscópico es razonablemente precisa. Sin embargo, podemos observar una tendencia en la estimación de la temperatura, es decir, en todos los casos se subestima la temperatura. Esto puede ser debido a que la dependencia de la temperatura de la conductividad térmica y eléctrica, no fueron considerados en el modelo macroscópico. Nuevos estudios están desarrollándose con el fin de obtener un modelo macroscópico que tenga debidamente en cuenta los parámetros dependientes de la temperatura.

Claramente, la estimación de la temperatura interna del tejido es actualmente un desafío. En esta línea, hemos presentado un nuevo método basado en un modelo macroscópico. Hemos demostrado que, siempre que las características del tejido son sabidas, el modelo macroscópico se puede utilizar para calcular la temperatura tisular internos en puntos específicos. En este trabajo se presenta una primera aproximación al desarrollo de modelos macroscópicos más detallados teniendo en cuenta factores adicionales, tales como: la profundidad de inserción, el flujo de circulación de la sangre, las características del electrodo y la variación térmica de la conductividad eléctrica y térmica.

5. Conclusiones

La estimación de la temperatura es posible con el desarrollo de un m odelo macroscópico relativamente simple y con una precisión razonable (-4ºC) con los resultados obtenidos FEM.

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero de proyectos españoles "Plan Nacional de I + D + I del Ministerio de Ciencia e Innovación" Beca N º TEC2008-01369/TEC y FEDER Proyecto MTM2010-14909. "Generalitat Valenciana (Ayudas Complementarias de I + D para Grupos de Calidad ACOMP/2010/008)".

Referencias

[1] Gaita F, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, Boffano C, Gandini G, Valentini MC, De Ponti R, Halimi F, Leclercq JF. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. Circulation. 2010 Oct 26;122(17):1667-73.

[2] Anfinsen OG, Aass H, Kongsgaard E, Foerster A, Scott H, Amlie JP. Temperature-controlled radiofrequency catheter ablation with a 10-mm tip electrode creates larger lesions without charring in the porcine heart. J Interv Card Electrophysiol. 1999 Dec;3(4):343-51.

[3] Blasco-Gimenez R, Lequerica JL, Herrero M, Hornero F, Berjano EJ. Black-box modeling to estimate tissue temperature during radiofrequency catheter cardiac ablation: Feasibility study on an agar phantom model. Physiol Meas. 2010 Apr;31(4):581-94. Epub 2010 Mar 19.

[4] Schutt D, Berjano EJ, Haemmerich D. Effect of electrode thermal conductivity in cardiac radiofrequency catheter ablation: a computational modeling study. Int J Hyperthermia. 2009 Mar;25(2):99-107.

[5] Berjano EJ. Theoretical modeling for r adiofrequency ablation: state-of-the-art and challenges for t he future. Biomed Eng Online. 2006 Apr 18;5:24.

[6] Alba-Martínez J., Trujillo M., Blasco-Gimenez R. and Berjano E., Could be advantageous to tune the temperature controller during radiofrequency ablation? A feasibility study using theoretical models. Int J Hyperthermia. 2011;27(6):539-48.

[7] Panescu D, Whayne JG, Fleischman SD, Mirotznik MS, Swanson DK, Webster JG. Three-dimensional finite element analysis of c urrent density and temperature distributions during radio-frequency ablation. IEEE Trans Biomed Eng. 1995 Sep;42(9):879-90.

[8] Bhavaraju, N.C., Cao, H., Yuan, D.Y., Valvano, J.W. and John G. Webster, Measurement of D irectional Thermal Properties of Biomaterials. IEEE Trans. Biomed.Eng. 61-267,2001

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Telemedicina 1

Moderadores: Carlos Hernández, Mª Elena Hernando
Aula C: HP

ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL

Salvar vidas, un valor para tu empresa

El futuro de millones de niños depende del acceso a las vacunas. Por eso, "la Caixa" y su Obra Social, a través de su programa de Cooperación internacional, colaboran con GAVI Alliance en la lucha contra la mortalidad infantil.

Tu empresa puede adherirse a esta iniciativa solidaria sumándose a la ***ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL***. "la Caixa" garantiza que todas las aportaciones se destinarán íntegramente a la vacunación de niños.

Una acción de responsabilidad social corporativa con mucho futuro. El futuro de millones de niños.

Obra Social
Fundación "la Caixa"

UNICEF Etiopía / Indiras Getachew

Alianza Empresarial para la Vacunación Infantil · Una iniciativa de "la Caixa"
GAVI ALLIANCE
"la Caixa"

Participa con tu empresa.
Infórmate en el 902 22 30 40,
en cualquier oficina de "la Caixa"
o en www.laCaixa.es/ObraSocial

Servicio basado en telemedicina para el soporte de un programa de alta precoz hospitalaria de pacientes EPOC

M. Pascual[1], B. Cadavid[2], M. Aguilar[2], M.A. González[3], B. de León[1], A. Trisán[2], M. Carmona[3], R. Álvarez[1], J. Pozo[1], J. García[1], J. Fragua[3], R. Somolinos[3], S. Pérez de la Cámara[1], A. Muñoz[1], R. Malo[2], M. Valle[2], A. López[2], P. Ussetti[2]

[1] Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, {mario.pascual,roberto.alvarez}@isciii.es

[2] Servicio de Neumología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España

[3] Unidad de Bioingeniería y Telemedicina, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España, {magonzalez,montse}@bioing.cph.es

Resumen

El objetivo de este proyecto es evaluar la viabilidad de un servicio basado en telemedicina (e-servicio) para la hospitalización a domicilio de pacientes subsidiarios de un programa de alta precoz domiciliaria de exacerbaciones de EPOC. Específicamente: 1) Definir, diseñar, desarrollar y desplegar un e-servicio que permita la monitorización multiparamétrica de parámetros biomédicos de pacientes con EPOC para poder llevar a cabo desde el hospital el seguimiento protocolizado de su situación clínica; 2) Evaluar la viabilidad técnica (calidad, funcionamiento y usabilidad del prototipo), y la aceptabilidad y la satisfacción de los usuarios del sistema (pacientes, familiares y profesionales sanitarios). El estudio se realizará en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda.

1. Introducción

La EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) es una enfermedad crónica muy frecuente y de prevalencia creciente. Actualmente a nivel mundial constituye la cuarta causa de muerte [1] con perspectiva de evolución claramente pesimista [2], ya que las previsiones de la OMS estiman que causará el 27% de muertes a partir de 2020, situándola entonces en tercer lugar, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, lo que la convertirá en la primera causa de muerte prevenible. Según los estudios IBERPOC y EPI-SCAN [3], que recogen datos sobre la enfermedad en España, se estima que en nuestro país el 8-10% de la población adulta padece EPOC.

Las repercusiones de la EPOC a nivel económico y social son considerables; su elevada morbilidad y la discapacidad asociada a ella, son muchas veces subestimada por pacientes y cuidadores [4]. La EPOC provoca un continuo deterioro en la calidad de vida del paciente, que cada vez tiene mayor dificultad para realizar cualquier tipo de actividad física. En los países de la UE se pierden anualmente un total de 66.155 días laborables por 100.000 habitantes a causa de enfermedades del apartado respiratorio; entre ellas, la EPOC es la principal causa de baja laboral por enfermedad con un 62,4%, causando hasta el 35% de las incapacidades laborales definitivas [5]. A nivel nacional, la EPOC, y específicamente la exacerbación de la EPOC, origina un 10-12% de las consultas en atención primaria, un 35-40% de las consultas de neumología, entre el 1-2% de las urgencias y cerca del 10% de los ingresos hospitalarios, con tiempos medios de hospitalización de 10,9 días y coste medio por episodio de 450 €/día. En cifras totales, se calcula que la EPOC supone alrededor de 93.000 hospitalizaciones al año y un 2% del gasto sanitario. Según la SEPAR y el Consejo Nacional sobre EPOC en Atención Primaria, se estima que el coste anual conjunto de la EPOC en España (social, laboral y sanitario) asciende a los 3.000 millones de euros, suponiendo cada paciente EPOC un gasto global de 2.000 euros por año. Se calcula que entre el 40 % y el 50% de los gastos se deben a la asistencia hospitalaria, y otro 40% al tratamiento farmacológico más la oxigenoterapia.

A la vista de todos estos datos, es innegable que hoy en día la adecuada asistencia del paciente con EPOC supone un desafío para el Sistema Sanitario, la Atención Primaria y Especializada, y en particular, los Servicios de Neumología que deben responder de forma eficiente, obligando a ajustar de forma racional los recursos disponibles a la demanda asistencial.

La "Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud", aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 3 de junio de 2009 y publicada por el Ministerio de Sanidad y Política Social [4], describe las líneas estratégicas, objetivos y recomendaciones a seguir en la asistencia sanitaria a esta enfermedad. Se establecen 6 líneas estratégicas de trabajo: 1) Prevención y detección precoz; 2) Atención al paciente crónico; 3) Atención al paciente con exacerbación; 4) Cuidados paliativos; 5) Formación de profesionales; y 6) Investigación.

Dentro de la línea correspondiente a la "atención al paciente con exacerbación", se emite la recomendación de desarrollar programas de "alta precoz y hospitalización a domicilio" señalando como objetivo principal, la provisión del tratamiento adecuado y basado en la mejor evidencia científica a las personas con EPOC que presenten exacerbaciones, en su domicilio o en el nivel

asistencial más apropiado. Dentro de la línea "investigación", se plantea potenciar la investigación epidemiológica, básica, clínica y traslacional en aspectos de prevención y atención integral a la EPOC. Entre las directivas principales establecidas se propone la investigación de nuevos modelos asistenciales para la exacerbación de la EPOC que posibiliten la continuidad asistencial mediante el uso de las TIC.

Incidiendo en ambos aspectos, y en el marco de un programa de hospitalización a domicilio para alta precoz de pacientes EPOC que se está realizando desde el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid), se está llevando a cabo un proyecto cuyo objetivo es el diseño, desarrollo, despliegue y evaluación de un servicio de provisión asistencial basado en telemedicina (e-servicio) para el seguimiento y control en domicilio de pacientes EPOC que complemente al programa actual. Este trabajo se dirige a la descripción general y de los aspectos tecnológicos de la plataforma que soporta dicho e-servicio.

2. Material y métodos

2.1. Descripción del e-servicio

El objetivo del e-servicio es posibilitar la monitorización domiciliaria multiparamétrica de determinados parámetros biomédicos y signos vitales de pacientes con EPOC para poder llevar a cabo el seguimiento protocolizado de su situación clínica desde el hospital.

El paciente (usualmente con apoyo de cuidador) se automide y envía al hospital dos veces diarias (mañanas y tardes) los siguientes parámetros: temperatura, presión arterial, frecuencia respiratoria y pulso, y las señales de saturación de oxígeno y 3 derivaciones bipolares frontales de ECG. El registro y envío se lleva a cabo desde un monitor multiparamétrico orientado a uso domiciliario de uso individual ubicado en casa del paciente (Figura 1).

Figura 1. *Dispositivo SAFE (RGB Medical Devices).*

Los paquetes de información de protocolo remitidos por los pacientes son registrados en el hospital y son accesibles por los profesionales sanitarios del Servicio de Neumología adscritos al programa de alta precoz (médico y enfermería) a través de herramientas web específicas para efectuar el seguimiento de la evolución clínica de los pacientes y la detección temprana de exacerbaciones que condicionen actuaciones como, por ejemplo, la programación de visitas diarias a los domicilios que lo requieran.

Se mantienen otros componentes del programa de alta precoz relativos al consejo, educación sanitaria y aptitudes frente a la EPOC: cumplimiento terapéutico, tratamiento farmacológico, ejercicios de fisioterapia respiratoria, técnicas inhalatorias, oxigenoterapia (si está prescrita). Adicionalmente, se instruye al paciente/cuidador en el manejo del dispositivo multiparamétrico (procedimiento, colocación de sensores, etc.).

2.2. Plataformas para el soporte del e-servicio

Como soporte al despliegue del e-servicio se utilizan dos plataformas de servicios ubicadas respectivamente en el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y el HU Puerta de Hierro (HUPH). Dicha plataformas posibilitan el despliegue simultáneo de intervenciones complejas basadas en e-servicios en el ámbito de la enfermedad crónica y la dependencia, para su evaluación en el marco de estudios experimentales.

Tecnológicamente, ambas plataformas responden a una arquitectura de sistema abierto de servicios distribuidos sobre comunicaciones basadas en protocolo IP, siguiendo un modelo mixto mashup/SOA con interacciones basadas en servicios web, desarrolladas a partir de software de código abierto, y conforme a normas internacionales y paradigmas web 2.0. Ambas plataformas posibilitan la implementación y despliegue distribuido de e-servicios para el soporte de modelos de provisión basados en la interacción asincrónica entre los diferentes actores involucrados (pacientes, profesionales sanitarios, cuidadores, dispositivos, otras plataformas), a través de servicios de Internet y otras redes de comunicaciones.

La arquitectura (ver Figura 2), descompone el operativo en dos ámbitos: la funcionalidad del domicilio (paciente) recae sobre la plataforma ISCIII mientras que la funcionalidad orientada al profesional sanitario se soporta por la plataforma HUPH. Ambas plataformas interactúan a través de interfaces basados en servicios web (protocolo SOAPv1.2 sobre transporte HTTPS) y conexión VPN punto a punto permanente sobre RedIRIS.

Los servicios/aplicaciones desarrollados e implementados para este proyecto son los siguientes:

- (ISCIII) Servicio de monitorización para el envío de paquetes de parámetros y señales biomédicas desde el domicilio del paciente: a través de este servicio y mediante módem estándar sobre línea fija/GSM, el monitor SAFE envía (con confirmación de entrega) al sistema de recepción ("Middleware" SAFE) los datos resultantes del proceso de automedida. El formato (propietario) de los datos recibidos es un fichero ASCII que contiene cabeceras y datos con información sobre: fecha/hora del registro, nº de serie del monitor, parámetros prescritos y "status" del monitor; aparte, los valores puntuales y medios de temperatura, presión arterial, frecuencia respiratoria, pulso y saturación de oxígeno; finalmente, las cadenas con las secuencias de muestras (8bit/200Hz) de las derivaciones de ECG (I/II/III), señal de pulsioximetría y frecuencia respiratoria.
- (ISCIII) Servicio directorio de dispositivos: cada monitor está unívocamente asociado a un paciente a través de su número de serie. A partir de éste, el servicio de directorio ("Servicio DispoPRO") se

encarga de obtener: el identificador univoco de paciente correspondiente mediante una consulta al servidor demográfico EN13606 (HUPH), y el URI del servicio web provisto por e-HADAP "front-end" de la plataforma HUPH.

Como último paso se envía cada paquete/fichero de información identificado a través de dicho interfaz de servicio web donde es procesado mediante un "parser" desarrollado específicamente para este modelo de monitor según su estructura propietaria, y la información adecuadamente almacenada en la carpeta del paciente correspondiente.

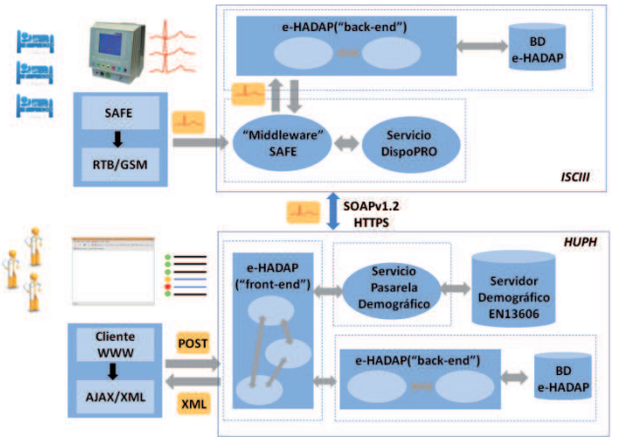


Figura 2. *Arquitectura e-servicio*

- (HUPH) Servicio (aplicación) para sesiones de trabajo de los profesionales sanitarios: posibilita llevar a cabo el seguimiento y control de los pacientes desde los PC de sus consultas (ver Figura 3): evolución de parámetros, visualización de señales, volcados a hojas excel, organización por episodios de hospitalización, control de rangos, etc. El acceso se lleva a cabo sobre protocolo HTTPS y autenticación individual mediante certificados X.509v3.
- (HUPH) Servicio demográfico: implementa un servidor demográfico conforme a la norma ISO/CEN13606. Posibilita para ambas plataformas la gestión de los datos demográficos (filiaciones, identificadores, etc.) de los pacientes, personal sanitario y otras entidades participantes de forma separada de la información clínica. Se trata de un procedimiento básico para mantener la anonimización de la información durante todos los procesos intermedios. El servicio pasarela demográfico establece a través de e-HADAP "front-end" los interfaces basados en servicio web necesarios para atender las consultas desde las diversas entidades del e-servicio.

La funcionalidad domiciliaria (recepción, integridad, seguridad, análisis, auditación, etc.) es controlada por e-HADAP "back-end" de la plataforma ISCIII. Los procesos correspondientes al ámbito clínico son controlados y orquestados desde e-HADAP "back-end" en HUPH (interfaces de servicio web con aplicaciones/servicio externos, registro/organización de información, auditación, etc.).

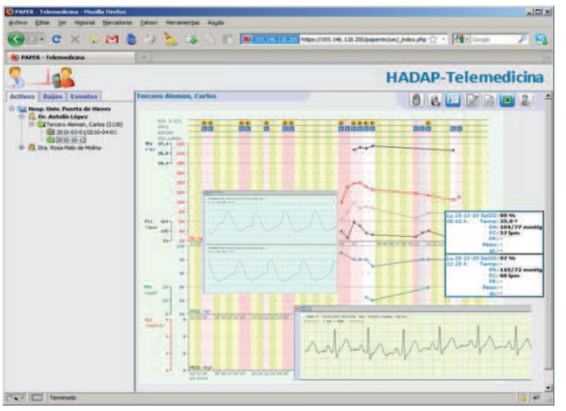


Figura 3. *Aplicación Web de profesional sanitario*

2.3. Estudio experimental

Como se comentó anteriormente, el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Puerta de Hierro está llevando a cabo desde finales del año 2009 un programa de alta precoz de pacientes EPOC [11]. Su objetivo genérico es que pacientes hospitalizados en planta por una exacerbación de EPOC y con evolución clínica favorable, sean dados de alta del hospital (precozmente) y pasar a ser atendidos en su domicilio mediante el programa de hospitalización a domicilio. Dicho programa establece la realización de visitas presenciales diarias a los domicilios de los pacientes por neumólogo y personal de enfermería para llevar a cabo las exploraciones y curas necesarias, prolongándose la atención domiciliaria entre una y dos semanas (promedio de 11 días).

Inicialmente, se va a llevar a cabo un estudio piloto de 4 meses de duración, con el objetivo de evaluar la viabilidad técnica (calidad, funcionamiento y usabilidad del e-servicio). Una vez depurado el servicio a partir de los resultados del piloto, se abordará (previsiblemente para inicios del año próximo) un estudio experimental en grupos paralelos para determinar aspectos relacionados con eficacia clínica, aceptabilidad y la satisfacción de los usuarios del sistema (ansiedad y depresión, calidad de vida, grado de adherencia terapéutica), usabilidad, y satisfacción de los usuarios del servicio (pacientes, familiares y profesionales sanitarios). Aunque el diseño de dicho estudio está por determinar, se compararán los resultados logrados en el programa actual (grupo control) con los obtenidos mediante la incorporación de estos procedimientos telemédicos (grupo intervención) en términos de: días de estancia en domicilio, número de episodios y reingresos por exacerbación, número de visitas (domiciliarias) del facultativo, número de visitas de enfermería, número de pacientes atendidos, entre otros.

3. Estado actual

Hasta el momento, se ha completado el desarrollo y puesta a punto de la plataforma tecnológica y la implementación y despliegue del e-servicio están concluidos, operativos y accesibles desde Internet. Previsiblemente, el estudio piloto de evaluación técnica comenzará durante el mes de septiembre.

Se están iniciando trabajos paralelos con el Servicio de Informática de HUPH para la integración de resúmenes de la información generada en la historia clínica electrónica SELENE.

4. Discusión

Las estrategias de educación y atención domiciliaria posibilitan un ahorro en los costes sanitarios generados por las agudizaciones, como se ha podido demostrar en los estudios de programas de hospitalización domiciliaria.

El desarrollo de programas de hospitalización domiciliaria en la agudización de EPOC se propone como una alternativa al intento de racionalizar el gasto sanitario sin menoscabo de la calidad asistencial y para conseguir una atención más humanizada tratando de mejorar el entorno socio-familiar del paciente.

Tradicionalmente, en la atención domiciliaria de la EPOC se distinguen tres posibilidades [6] [7]:

- Atención Domiciliaria Continuada y Especializada (ADC): consiste en el cuidado continuo a un paciente estable muy evolucionado (con oxigenoterapia domiciliaria, ventilación mecánica, etc.), cuyo objetivo es detectar y tratar precozmente las descompensaciones/exacerbaciones.
- Hospitalización a domicilio en la exacerbación de la EPOC: se trata de programas de atención no hospitalaria basada en la estructura de un equipo de "hospitalización a domicilio" que puede ser específico de ésta patología o general de todo el hospital. Estos programas solo cubren la atención sanitaria debida a la exacerbación aguda, con independencia de otros posibles programas existentes para cuidados asistenciales generales. Sustituyen a la estancia hospitalaria convencional necesaria para este proceso [8]. Los pacientes son seleccionados en los servicios de urgencia hospitalaria o el hospital de día, y después son transferidos al domicilio (sin ingreso previo) con continuidad asistencial de médico y enfermería especializada y equipamiento sanitario adecuado con capacidad de ofrecer una cobertura de 24 horas al día [8][9]
- Alta precoz domiciliaria en la exacerbación de la EPOC: son programas basados en la estructura del mismo equipo de hospitalización a domicilio con el objetivo de reducir la estancia hospitalaria de los pacientes. Los pacientes son seleccionados desde las áreas de hospitalización de los servicios de neumología y medicina interna [10].

Los dos últimos casos ("hospitalización a domicilio" y "alta precoz") son los escenarios sobre los que incide el proyecto (específicamente, "alta precoz"). En ambos casos, la evidencia actual muestra un mayor grado de satisfacción tanto por parte del paciente y su cuidador, como de los profesionales sanitarios involucrados; se disminuyen los costes directos, mejora el cumplimiento del tratamiento y disminuyen las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios en las semanas siguientes al alta [9].

Nuestro objetivo con este proyecto es demostrar que combinar las estrategias de hospitalización domiciliaria tradicionales, con la posibilidad de telemonitorizar de forma segura desde el domicilio parámetros biomédicos y vitales del paciente, incrementaría la eficiencia de estos programas, dando la posibilidad de planificar de forma más eficiente las visitas domiciliarias de tal forma que fuese necesario realizar presencialmente las que desde un punto de vista clínico fuesen necesarias y limitar el resto a un contacto telefónico. De esta forma, se optimizaría el rendimiento los equipos de profesionales de hospitalización domiciliaria y se podría incrementar el número de pacientes que se beneficiarían del alta precoz.

Agradecimientos

Proyecto financiado por el Programa de Investigación de Grupos Emergentes del Instituto de Salud Carlos III, expediente interno DGPY 1419/09. Equipos de monitorización multiparamétricos SAFE cedidos para la realización del estudio por RGB Medical Devices, S.A.

Referencias

[1] World Health Organization: World Health Statistics 2008. Geneva: World Health Organization 2008.

[2] Mannino DM, Buist AS: Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007, 370:765-773.

[3] J. Ancochea, C. Badiola, E. Duran-Tauleria, F.Garcia Rio y cols. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol.2009;45(1):41–47

[4] Ministerio De Sanidad y Política Social. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social: 2009

[5] European Lung Foundation Web. URL: http://www.es.european-lung-foundation.org/index.php?id=490

[6] R M Marrades. Hospitalización, ¿una nueva modalidad asistencial?. Arch Bronconeumol 2001; 37: 157-59.

[7] British Thoracic Society Guidelines. Intermediate care – Hospital-at-home in chronic obstructive pulmonary disease (2006)

[8] Hernández C, Casas A, Escarrabill J, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J. 2003; 21(1): 58-67

[9] Ram FSF, Wedzicha JA, Wright J, et al. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. BMJ. 2004; 329: 315.

[10] Sala E, Alegre L, Carrera M et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalized because of an exacerbation of COPD. Eur Respir J. 2001; 17(6): 1138-1142.

[11] Myriam Aguilar, Andrea Trisan, Manuel Valle y cols. Experiencia inicial de un programa de alta precoz y hospitalización domiciliaria del enfermo respiratorio crónico en un hospital terciario. 44 Congreso Anual SEPAR. Oviedo 2011.

Una solución SNMP para la gestión técnica de dispositivos médicos ISO/IEEE 11073

N. Lasierra, A. Muñoz, A. Alesanco, J. Escayola, J. García

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, i3A. Universidad de Zaragoza,
{nelia.lasierra,alesanco,javier.escayola,jogarmo}@unizar.es

Resumen

En este artículo se presenta el diseño e implementación de una arquitectura basada en la integración de SNMPv3 (Simple Network Management Protocol versión 3) y el estándar ISO/IEEE 11073 (X73) para la gestión de datos técnicos en escenarios de telemonitorización de atención domiciliaria. Esta arquitectura se basa en el desarrollo de un agente SNMPv3-proxy X73 el cual está compuesto de tres módulos: 1) comunicaciones SNMPv3, 2) diseño de una MIB (Management Information Base) 3) proxy X73. En este escenario, los dispositivos médicos (MDs, Medical Devices) envían la información al dispositivo concentrador de datos (denominado Compute Engine, CE) utilizando el estándar X73. Estos datos junto con información de recursos propios del CE son almacenados en la MIB del agente. Finalmente, a través de una comunicación SNMP, un gestor externo puede acceder de forma remota a dicha información. Además, la solución propuesta pone a disposición del gestor un entorno de configuración de alarmas y eventos que facilitan la detección automática de anomalías en el comportamiento de los dispositivos gestionados.

1. Introducción

La telemonitorización domiciliaria es actualmente uno de los ámbitos de mayor interés en e-Salud motivado principalmente por el aumento de la población con enfermedades crónicas. Este tipo de sistemas de telemedicina permite que los pacientes, desde sus casas, recojan de forma periódica datos clínicos e información de su estado de salud y los envíen al médico encargado de su supervisión situado en un centro hospitalario remoto. La utilización de estos sistemas reporta numerosas ventajas tanto a pacientes como a los sistemas sanitarios. Por un lado, ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes y su independencia [1]. Por otro, contribuyen a evitar el incremento de los costes sanitarios y reducir listas de espera.

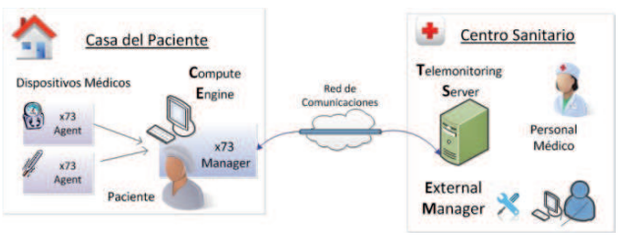


Figura 1. *Sistema de Telemonitorización*

Tal y como se observa en la figura 1, en general, la arquitectura de un sistema de telemonitorización domiciliaria extremo a extremo incluye dos entidades: la casa del paciente y el centro sanitario encargado de su supervisión conectados mediante una red de comunicaciones. Los pacientes, desde sus casas realizan medidas que son transferidas por los dispositivos médicos (MDs) a un dispositivo concentrador de datos localizado en sus casas (denominado aquí Compute Engine, CE) el cual envía posteriormente al centro sanitario remoto todos los datos clínicos recogidos procedentes de los distintos MDs.

En este escenario, tan importante como transferir los datos médicos del paciente y realizar su posterior evaluación, es garantizar que estos datos se adquieren y transfieren de manera correcta. La gestión técnica de los dispositivos que componen el sistema de telemonitorización (MDs y CE) es, por tanto, fundamental para controlar su funcionamiento y garantizar así que si hay un problema técnico (por ejemplo una medida anómala o un abuso de recursos) que pueda afectar a la supervisión del paciente, este sea detectado. Sin embargo, a pesar de su importancia, muchas veces es un tema secundario para los investigadores y actualmente no existe una propuesta estandarizada o modelo uniforme para abordar esta problemática.

El estándar europeo ISO/IEEE 11073 (X73) ha sido propuesto como una solución integrada e interoperable para la comunicación de datos de MDs. Este estándar describe cómo se intercambia la información entre los MDs (donde se instalan agentes X73) y el CE (donde se instala un manager X73) (ver figura 1) [2]. A pesar de que este estándar no trata la gestión de datos técnicos de forma remota, estos son enviados, al igual que los datos clínicos, desde los MDs al CE. Por lo tanto, se podría proponer una extensión de este estándar para dar soporte a la gestión técnica remota de estos dispositivos. Sin embargo, dadas las limitaciones de los MDs y la necesidad que plantea no sólo gestionar los MDs sino también el CE, una solución más interesante es integrar la gestión del CE, y por tanto de los MDs, en una arquitectura tradicional de gestión para redes TCP/IP.

Actualmente, SNMP (Simple Network Management Protocol) es el estándar de facto para la gestión de redes de comunicaciones TCP/IP [3]. A diferencia de otras tecnologías populares como CORBA (Common Object Request Broker Architecture) o NETCONF (Network Configuration Protocol), SNMP es una arquitectura ampliamente extendida, implementada por la mayoría de fabricantes, que ofrece muy buenas prestaciones para la transferencia de cantidades pequeñas de datos.

En este artículo se presenta, la integración del estándar X73 con la arquitectura SNMP para proporcionar una solución unificada, global e integrada que de soporte a la gestión técnica remota de los dispositivos involucrados en el escenario de atención domiciliaria. Además, para garantizar la seguridad en las comunicaciones y autenticación de usuarios se ha seleccionado la versión 3 del protocolo [4]. Aunque la utilización de SNMP para la gestión de información en escenarios de telemonitorización ya ha sido estudiada en otros trabajos [5][6], esta es la primera propuesta que trata con la integración de datos X73 en esta arquitectura para dar soporte a la gestión remota de datos técnicos.

2. Métodos

2.1. ISO/IEEE 11073 (X73)

La familia de estándares X73 constituye un marco de referencia para la interoperabilidad de MDs y su utilización en escenarios de e-Salud está ampliamente apoyado por iniciativas como IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) o Continua Health Alliance.

Este estándar básicamente se divide en tres componentes principales: 1) El modelo de información del dominio (Domain Information Model, DIM) 2) el modelo de servicio y 3) el modelo de comunicaciones. Estos bloques se apoyan en una estructura de tres capas (capa de transporte, protocolo optimizado de intercambio y especializaciones de dispositivos) para describir de forma completa el estándar.

Dentro del DIM, cada agente X73 posee un objeto MDS (Medical Device System), el cual contiene una serie de atributos que caracterizan, entre otros, la información técnica que describe el estado de los dispositivos.

2.2. SNMPv3

SNMP ha sido sin duda el estándar más popular para la gestión de redes TCP/IP desde que en 1990 se propusiera la primera versión [3]. Actualmente la última versión de esta arquitectura, SNMPv3 [4], incorpora aspectos de seguridad como autenticación de usuarios, control de acceso y cifrado de las comunicaciones. De esta forma queda garantizado que tanto las funciones de gestión como el acceso a la información está limitado a personas autorizadas.

Las comunicaciones SNMP se realizan principalmente entre un gestor (encargado de solicitar y también modificar información contenida en el agente) y un agente (elemento instalado en un dispositivo que contiene información sobre él y se encarga de responder peticiones de los gestores). SNMP permite que múltiples agentes establezcan comunicaciones con múltiples gestores y que un mismo agente por tanto pueda ser encuestado por varios gestores para obtener información. Esta información que almacena el agente se guarda en unas bases de datos llamadas MIB. Existen dos tipos de MIBs, públicas y privadas. Dentro de las públicas, la más importante es la MIB II la cual cubre un amplio rango de recursos de red para la gestión de dispositivos en internet. Por último, SNMPv3 define 7 tipos de mensajes para solicitar, modificar, responder a peticiones, enviar información de forma asíncrona por parte del agente al gestor (trap) y mensajes informativos entre gestores.

3. Arquitectura propuesta

El agente desarrollado ha sido denominado como agente SNMPv3-proxyX73. La arquitectura general del mismo se muestra en la figura 2. Este agente está compuesto de tres módulos: 1) el primer módulo incluye las comunicaciones SNMPv3 entre el agente y el gestor SNMP externo (External Manager, EM) el segundo módulo se corresponde con el módulo MIB diseñado el cual ha sido denominado Medical Devices-Management Information Base (MD-MIB). Este módulo MIB se utiliza tanto para almacenar la información proporcionada por el manager X73 como la información de los recursos del CE. 3) Por último el tercer módulo representa la funcionalidad del agente como proxy, es decir, trata las comunicaciones con el manager X73. Como se observa en la figura 2, el agente desarrollado se instalará en el CE donde se localiza también el manager X73.

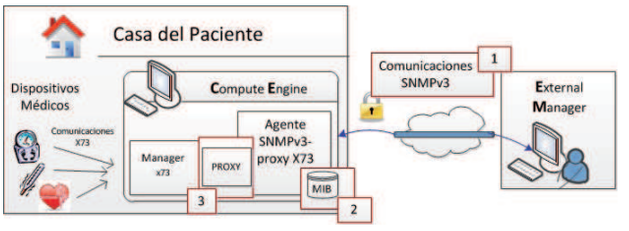


Figura 2. *Arquitectura General*

4. Modelo de Datos

4.1. Datos X73

Para controlar el estado técnico de los dispositivos se han seleccionado los atributos definidos en el MDS que se muestran en la Tabla 1.

Atributo (MDS:attribute. subattribute)	Valor	Descripción
System-Type-Spec-List	MDC_DEV_SPEC_ PROFILE_ xxx (MDC_DEV_SPEC PROFILE_SCALE)	Tipo de dispositivo (báscula, glucométro, etc)
System-Id	OctetString	Identificador único para cada MD
System-Model.model	OctetString	Modelo del MD
System-Model.manufacturer	OctetString	Fabricante del MD
Dev-Configura-tion-Id	ConfigId [Standard / Extended config]	Tipo de configuración utilizada por el agente del MD.
Power-Status	PowerStatus [eg: onMains(0), onBattery(1) and chargingFull(8)]	Tipo de alimentación utilizada (batería o red)
Battery-Level	Int	Nivel de batería restante (%)
Remaining-Battery-Time	BatMeasure:: Value/Unit [e.g Float/ MDC_DIM_MIN]	Tiempo de bateria restante

Tabla 1. *Información técnica general X73*

Esta información se describe de manera separada en todas las especificaciones X73-PHD definidas para cada dispositivo. Para este trabajo se han revisado las especificaciones correspondientes al termómetro, pulsioximetro, monitor de presión arterial, báscula, glucómetro, analizador de composición corporal y monitor de flujo espiratorio máximo. Además de la información presentada en la Tabla 1, algunas especificaciones definen información técnica adicional relacionada con características concretas del MD como por ejemplo, para el pulsioxímetro, detección de un mal funcionamiento del sensor o irregularidades en la señal recibida.

El estándar X73 define una máquina de estados finita tanto para el agente como para el manager la cual describe el comportamiento dinámico de los estados por los que pasan ambas entidades en el proceso de la comunicación. Los estados principales definidos en la misma serán también controlados dentro de la gestión técnica del dispositivo con el objetivo de identificar nuevos MDs conectados así como detectar cuando dejan de enviar información.

4.2. MIB

El módulo MD-MIB ha sido diseñado para hacer accesible la información X73 a través de la arquitectura SNMP, por lo tanto, contiene toda la información presentada en la Tabla 1. Además, el módulo MD-MIB incluye información relacionada con aspectos técnicos del CE y pone también a disposición del EM un entorno para la configuración de alarmas y eventos. De esta forma, esta solución permite realizar una gestión técnica global en un escenario de telemonitorización de atención domiciliaria. El módulo MD-MIB diseñado se compone de 5 secciones (organizados en tablas y grupos): *computeEngineControlInfo*, *medicalDeviceInfo*, *alarmTable*, *eventsTable*, y *managerTable*. La mayoría de las tablas que componen estos grupos siguen la filosofía de organización en tablas de control y datos de la MIB de RMON (RemoteMONitorig) [7].

El grupo *computeEngineControlInfo* contiene información relacionada con el funcionamiento del CE y sus características técnicas. En este grupo se recoge información relativa al tipo de CE (móvil o fijo), su identificador, el número de MDs que están conectados a él así como su estado de comunicación respecto a ellos. Además, este grupo contiene información acerca de la utilización de recursos del CE como la CPU, memoria RAM, espacio en disco o el ancho de banda utilizado. Estos datos se corresponden con datos contenidos en la MIB II y son actualizados de manera periódica en un proceso transparente para el EM.

El grupo *medicalDeviceInfo* contiene información relativa a los MDs que están conectados al CE. Este grupo está compuesto por cuatro tablas, una de control y tres de datos. La tabla de control (*medicalDeviceControlTable*) contiene una entrada por cada uno de los MDs conectados al CE. Tal y como se muestra en la figura 3, este grupo contiene información estática de los MDs como el tipo de dispositivo o tipo de configuración. Además, contiene dos objetos los cuales permiten al EM solicitar al manager X73 a través del proxy una actualización de los datos presentados en las siguientes tablas. La primera tabla de datos, *medicalDeviceDataTable* (ver figura 3) contiene información dinámica de los MDs como el nivel de batería. Estos datos son actualizados cada vez que se recibe un mensaje del manager X73. En la figura 3 se representa además la relación entre los objetos de la MIB y los datos presentados en la tabla 1. La segunda tabla de datos, *medicalDeviceStateTable* contiene un registro de los estados de la comunicación X73 por los que ha pasado cada uno de los MDs definidos en la tabla de control. Los posibles estados definidos se corresponden con los estados principales de la máquina de estados del X73 (conectado, operando…etc). Por último, la tercera tabla de datos, *specificsErrorsTable,* almacena información relativa a errores específicos comunicados por los MDs como por ejemplo, el mal funcionamiento de un sensor conectado a él. Además en esta tabla también se registran errores relativos a la detección de medidas clínicas fuera de un rango normal. Cada vez que el manager X73 detecta un nuevo MD conectado a él, se creará una entrada asociada al mismo en la tabla de control y se reservarán hasta un máximo de 20 entradas por cada uno de los MDs en las tablas de datos.

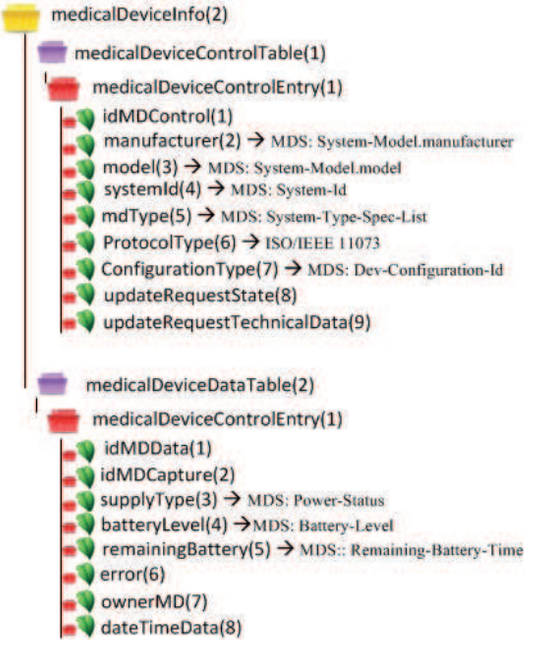


Figura 3. *MD-MIB*

La tabla *alarmsTable* permite la configuración de alarmas sobre los objetos definidos en los dos grupos anteriores. Se permite la definición de tres tipos de diferentes: 1) una alarma podrá activarse porque se supere un determinado umbral, por ejemplo detección de la CPU por encima del 70%, 2) por obtener un valor inferior a un umbral, por ejemplo cuando se obtiene una medida de temperatura inferior a 30 ºC y 3) cuando se observa un valor determinado, como por ejemplo que el estado de un MD es 'desconectado'. La activación de una alarma quedará asociada a la ejecución de un evento definido en la tabla de eventos (*eventTable*). Este grupo está formado por dos tablas *ConfigurationEventTable y LogEventTable.*

La primera permite la configuración del evento a ejecutar tras la activación de una alarma. Los eventos pueden ser tres: 1) enviar un trap, 2) realizar una entrada en la tabla de logs, 3) realizar ambas acciones. En la segunda tabla se registra un histórico de todas las veces que una alarma ha sido activada (para la que este evento se hubiera definido).

Por último la tabla *ManagerTable* contiene información de todos los gestores para los que se habilita el envío de traps. En total, el módulo MD-MIB define cinco tipos de traps diferentes para notificar al EM cambios importantes en el comportamiento del CE o los MDs: *SystemOverCharged* (para notificar un abuso de recursos), *wrongDeviceWorking* (indicar un mal funcionamiento del MD), *specificErrors* (informa de errores específicos), *newMD* (indica que se ha detectado un nuevo MD) y *warning* (para notificar un fallo genérico).

5. Modelo de Comunicaciones

El funcionamiento general del sistema es el siguiente: por un lado, los MDs envían datos al CE a través de una comunicación X73. Estos datos junto con los estados de los MDs son transmitidos por el manager X73 al agente SNMP a través del módulo proxy desarrollado. Tras este proceso, estos datos junto con la información de los recursos del CE son almacenados en el módulo MD-MIB. Por otro lado, el EM tiene acceso a toda esta información a través de una comunicación SNMPv3.

5.1. Proxy X73-SNMP

El manager X73 y el agente SNMPv3 intercambian información mediante el uso de ficheros XML (eXchange Markup Language). Este método de comunicación es bidireccional y proporciona una manera fácil e interoperable de transferir la información. La estructura de los ficheros XML sigue una organización similar en términos de nomenclatura y atributos que la propuesta en [8] para la transferencia de datos del manager X73 a la historia clínica del paciente.

6. Implementación

El agente SNMPv3-proxy X73 ha sido desarrollado en Java utilizando el framework snmp4j para implementar las comunicaciones SNMP. Para la implementación del módulo MD-MIB se seleccionó el motor de bases de datos relacional MySQL. Para comprobar las funcionalidades del agente se desarrolló un escenario de pruebas simulando el envío de datos de los MDs hasta el manager. Para estas pruebas tanto el agente SNMPv3-proxy X73 como un gestor SNMP se instalaron en dos máquinas virtuales separadas (256 Kb Windows XP).

Dichas pruebas permitieron demostrar su correcto funcionamiento tanto para la gestión de acceso a la información como la de activación de alarmas. Además se comprobó que la utilización del agente desarrollado no requiere gran cantidad de recursos. La memoria asignada para dicho proceso quedó comprendida entre 1.500 - 45.860 Kb en función de la acción realizada y el consumo de CPU no alcanzó el 2% en ninguna de las acciones. Además, se monitorizó el tráfico intercambiado entre el agente SNMPv3-proxy X73 y el gestor SNMP comprobándose cómo las comunicaciones establecidas entre ambos implicaban una baja utilización del ancho de banda. Por ejemplo, la configuración completa de una alarma conlleva el intercambio de 21,46 Kb entre ambas entidades.

7. Conclusiones

En este artículo se ha presentado la integración de la gestión técnica remota de los MDs X73 dentro de la arquitectura de gestión de redes SNMP en escenarios de telemonitorización de atención domiciliaria. Tanto la información proporcionada por los MDs como el CE son accesibles a partir del módulo MD-MIB diseñado. La definición del mismo proporciona flexibilidad y escalabilidad al diseño del agente-proxy propuesto ya que puede ser fácilmente extendido si así lo fueran también las funcionalidades del agente. La solución propuesta contribuye sin duda a implementar en este escenario de telemonitorización una plataforma estándar donde la interoperabilidad y una completa capacidad de gestión están garantizados.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada parcialmente por los proyectos TIN-2008-00933/TSI del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), TSI-020100-2010-277 del MITyC y una beca DGA a N. Lasierra (Res. 7-09-2009/n.185 from BOA, Boletín oficial de Aragón).

Referencias

[1] Monteagudo J.L, Moreno O, "ehealth for patient empowerment in europe," 2009, [Online]. Available: http://ec.europa.eu/informationsociety/newsroom/cf/itemdetail.cfm?item id=3448

[2] ISO/IEEE11073—Personal Health Devices standard (X73-PHD). Health informatics. [P11073-104xx. Device specializations] [P11073-20601. Application profile—Optimized exchange protocol], 1st ed., 2009. Available at http://standards.ieee.org/

[3] Case J, Fedor M, Schoffstall M, Davin J, "A Simple Network ManagementProtocol (SNMP)" RFC 1157, 1990.

[4] Case J, Mundy R, Partain D, Stewart B. "Introduction to Version 3 of the Internet-standard Network Management Framework", RFC 2570,1999

[5] Y. Lim, M. Messina, F. Kargl, L. Ganguli, M. Fischer, T. Tsang, "SNMP-proxy for wireless sensor network", *5th Int. ITNG*, Las Vegas, 2008.

[6] J. Seo, J. Heo, S. Lim, J. Ahn, W. Kim, "A study on the implementation of a portable u-Healthcare system using SNMP and AODV", in *29th Annual Int. Conf. of the IEEE EMBS*, Lyon, France, 2007, pp. 1519-1522.

[7] S. Waldbusser, "Remote Network Monitoring Management Information Base", RFC 2819, 2000

[8] I. Martinez et. al., "Seamless Integration of ISO/IEEE11073 Personal Health Devices and ISO/EN13606 Electronic Health Records into an End-to-End Interoperable Solution", *Telemed J E Health,* vol. 16, no. 10, pp. 993-1004, December 2010.

Diseño y Simulación de Antenas Energéticamente Eficientes para Redes de Sensores Corporales

V. Roldán Porras[1], D. Naranjo Hernández[2,1], A. Callejón Leblic[1,2], L.M. Roa Romero[1,2], L.J. Reina Tosina[1,3]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España, v_roldan_p@hotmail.com

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Sevilla, España

[3] Dpto. De Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Resumen

El presente trabajo muestra la metodología seguida en el proceso de diseño de antenas energéticamente eficientes para redes de sensores corporales. En primer lugar, se seleccionaron la tecnología y el dispositivo transceptor para el desarrollo de las comunicaciones entre los sensores de una red de monitorización del movimiento humano, atendiendo a criterios de optimización de consumo, coste y tamaño, lo que nos permitió a su vez establecer las especificaciones de diseño para las antenas. Posteriormente, para facilitar el proceso de diseño, se partió de un conjunto de antenas propuestas por el fabricante del transceptor, las cuales fueron modificadas y adaptadas para que cumplieran con las restricciones de diseño previamente establecidas. Finalmente, se escogieron aquellas que ofrecieron mejores prestaciones y se realizó la implementación de una de ellas. Los resultados obtenidos evidenciaron la necesidad de personalización del sistema de comunicaciones para adaptarse a las características particulares de la aplicación de uso.

1. Introducción

En los sistemas de salud personales (PHS), las redes de sensores corporales (BSN) se establecen como la solución tecnológica capaz de dar cobertura a las necesidades de monitorización ambulatoria y domiciliaria para el cuidado continuo [1] mediante un conjunto de sensores biomédicos que miden, procesan e intercambian señales fisiológicas entre sí. En este escenario, las tecnologías de comunicación entre los biosensores, las cuales representan un aspecto clave de las BSN [2], están limitadas por criterios de diseño fundamentales, a saber, y entre otros: el tamaño y peso de los dispositivos, que deben ser pequeños y ligeros para tener un menor impacto en la vida diaria del paciente y garantizar su comodidad; el consumo, que debe ser mínimo, para evitar el cambio de las baterías con asiduidad; la inmunidad frente a interferencias, para garantizar la privacidad de las comunicaciones; y la tasa de transmisión, para soportar las exigencias de las futuras aplicaciones biomédicas de banda ancha [3]. Estas limitaciones, junto con la necesidad de comunicaciones direccionales eficientes y seguras que permitan la reprogramación y personalización de los dispositivos, son las principales razones que evidencian la necesidad de avanzar en la investigación de tecnologías portables que presenten un sistema de comunicaciones más eficiente de cara al paciente. La antena juega un papel primordial dentro de las BSN, de ahí que los esfuerzos en los últimos años hayan dado lugar a importantes progresos en el desarrollo de nuevas antenas portables, de tamaño y peso reducido e incluso con capacidad de integración a nivel corporal [4]-[5]. Sin embargo, desde el punto de vista de la eficiencia energética, todavía hay importantes retos de diseño que la investigación debe considerar, y que se deben principalmente, por un lado, a la relación inversa existente entre el tamaño y la eficiencia de la antena [6], y por otro lado, al efecto del entorno sobre las características de radiación de la antena, lo que obliga a readaptar los parámetros de la misma en detrimento de su eficiencia, teniendo que optar por una solución de compromiso. En el caso particular de las BSN, el entorno cercano donde se encuentra la antena es el propio cuerpo humano, lo que hace aún más exigente el proceso de diseño, dado que aún se desconocen los mecanismos de propagación a través del cuerpo humano y su efecto sobre las antenas [7]. Todo esto obliga a la personalización de las antenas así como del sistema de comunicaciones en general, para la optimización de sus parámetros y el cumplimiento de las especificaciones.

El objetivo del presente trabajo es realizar una primera aproximación al diseño de una antena energéticamente eficiente mediante simulación electromagnética. Se han analizado y comparado las prestaciones ofrecidas por diversos diseños de antenas propuestos. Dicha antena se utilizará en una aplicación biomédica real con un sensor inteligente de acelerometría para la detección de caídas y la monitorización del movimiento humano, cuya descripción se realiza en la Sección 2. Además, en esta sección se explican los criterios de diseño que nos han permitido fijar las especificaciones de las antenas diseñadas y el enlace de comunicaciones. Por último, los resultados del análisis comparativo de las diferentes antenas propuestas, descritos en la Sección 3, nos han permitido seleccionar aquellas que mejores prestaciones ofrecen.

2. Material y métodos

2.1. Descripción de la Aplicación de Monitorización

Se dispone de un sensor de acelerometría, el SoM (del inglés Sensor of Movements), equipado con inteligencia para distribuir el procesado de la información acelerométrica. El SoM ha sido concebido para ser

integrado en un parche de piel biocompatible e impermeable para ser portado de forma cómoda por el paciente en la espalda a la altura del sacro. Este dispositivo realiza una primera detección de impactos y se comunica con un segundo dispositivo con más recursos computacionales, el DAD (del inglés Decision-Analysis Device), que realiza un procesamiento más profundo de la información sensorial para discriminar de forma precisa los eventos de caída [8]. El DAD es un dispositivo portátil que cuenta con dos transceptores, uno de ellos para la comunicación con el SoM y el otro para conectarse al Centro Remoto de Teleasistencia, el cual gestiona y atiende los eventos de caída detectados y lanza los mecanismos de emergencia necesarios. La funcionalidad del SoM es completada con un clasificador de actividades cotidianas de la vida diaria (ADL, del inglés Activities of Daily Living), integrado en el mismo sensor inteligente, que mejora la detección de caídas y que puede ser útil en otras aplicaciones biomédicas.

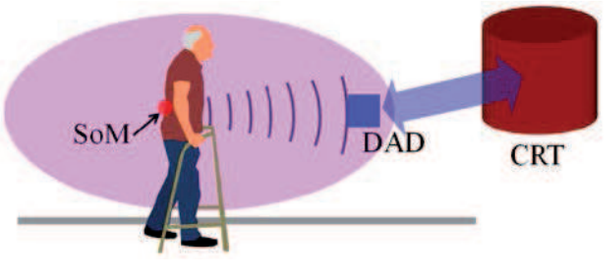


Figura 1. *Arquitectura de la aplicación de monitorización.*

2.2. Selección del Enlace de Comunicaciones

La comunicación se realiza a través de un enlace bidireccional cuyos extremos son el SoM y el DAD. Ambos deben estar conectados a un transceptor que adapte las señales de salida y entrada de estos dispositivos a la antena según el estándar de comunicaciones implementado. Debido a la baja tasa de transmisión en el sistema de detección de caídas (sólo se transmiten 510 bytes cuando se detecta un impacto) y de clasificación de ADL (un byte es suficiente para clasificar el nivel de actividad), el estándar IEEE 802.15.4 ha sido elegido como tecnología de comunicaciones más adecuada para minimizar el gasto de energía, ya que su estrategia consiste en reducir el alcance y la tasa de transmisión, limitando el consumo hasta un valor máximo de 1mW [9].

En cuanto al transceptor, se ha optado por el CC2430/CC2431 de Texas Instruments, principalmente por su bajo consumo y coste [10]. Posee diferentes modos de funcionamiento con tiempos de transición entre modos cortos, haciendo que sea adecuado para sistemas en los que se requiere un consumo de energía extremadamente bajo. Además, dispone de un microcontrolador integrado que permite una gestión eficiente de los modos de operación del dispositivo. Tanto el transceptor RF del estándar IEEE 802.15.4 como el microcontrolador se incluyen dentro de un encapsulado con unas dimensiones de 7mm x 7m m, requiriendo un número mínimo de componentes externos, adecuado para aplicaciones en las que el tamaño es un criterio de diseño fundamental.

2.3. Selección del Tipo de Antena

Como se ha puesto de manifiesto en la Sección 1, la antena es un elemento esencial dentro de las BSN [11], y su diseño responde a un conjunto de restricciones [12] que podemos agrupar en cuatro criterios fundamentales:

- Eficiencia energética: siendo éste un objetivo prioritario para un uso transparente de los dispositivos, que evite en la medida de lo posible el reemplazo continuado de las baterías y operaciones quirúrgicas de sustitución en el caso de implantes.
- Dispositivos confortables para el paciente: deben ser antenas pequeñas en tamaño y peso y fácilmente adaptables.
- Restricciones de potencia: niveles máximos de exposición permitidos para el cuerpo humano.
- Apantallamiento: es necesario apantallar las antenas con un plano de tierra que evite la penetración de señal hacia el interior del cuerpo humano, de forma que el patrón de radiación de la antena se oriente hacia fuera del mismo, pero sin pérdida de cobertura.

Además, para la aplicación considerada interesan dispositivos de corto alcance. De los tipos de antenas existentes, en la Tabla 1 se muestran aquellos que mejor cumplen dichas propiedades.

Tipo de antena	Ventajas	Inconvenientes
Antena PCB microstrip	Muy bajo coste. Buen rendimiento en frecuencias mayores a 868 MHz. Pequeño tamaño en altas frecuencias.	Difícil diseño de antenas pequeñas y eficientes para frecuencias menores a 433 MHz. Gran tamaño a bajas frecuencias.
Antenas de chip	Tamaño pequeño.	Rendimiento medio. Coste medio.
Antenas de cable	Bajo coste.	Fabricación mecánica.

Tabla 1. *Características principales de diferentes tipos de antenas*

Teniendo en cuenta que el estándar IEEE 802.15.4 trabaja en el rango de los 2.4 GHz, se ha optado por una antena de PCB microstrip, según las características indicadas en la Tabla 1. Estas son adecuadas para comunicaciones en las que el tamaño, el peso, el coste de fabricación y la facilidad de instalación son cruciales. Además, tienen mucha versatilidad para sintonizar la frecuencia de resonancia, adaptarlas en impedancia y diseñar el patrón de radiación [13].

2.4. Especificaciones de diseño.

De acuerdo con las restricciones mencionadas y el tipo de transceptor empleado [10], se establecen las siguientes especificaciones de diseño para las antenas microstrip a estudiar:

- Tamaño y peso mínimos.
- Tasa máxima de absorción específica (SAR) dentro de los límites de seguridad para campos electromagnéticos (ANSI C95.1, ICNIRP) [14].

- Las pérdidas por retorno deben ser mínimas y siempre menores de -10dB (pérdidas menores del 10%).
- La ganancia direccional debe de ser mayor de -1dB.
- La antena debe ser balanceada [10], debiendo utilizarse un balun de adaptación en caso contrario.
- El ancho de banda de la antena debe salvaguardar el espectro comprendido entre 2.403 y 2.482 GHz.
- El patrón de radiación debe ser lo más omnidireccional posible.
- Una impedancia de entrada cercana a 60+j164 Ω [10], debiendo utilizarse una red de adaptación de impedancias en caso contrario.

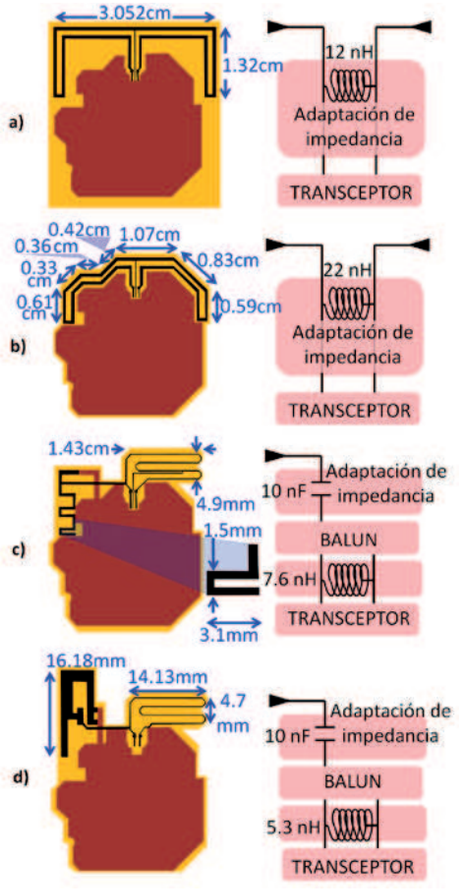


Figura 2. *a) Dipolo plegado perpendicular. b) Dipolo plegado adaptado. c) MIFA modificada. d) IFA modificada.*

3. Resultados

Partiendo de diferentes antenas microstrip recomendadas por el fabricante del transceptor: Dipolo plegado [15], Meandered Inverted F Antenna (MIFA) [16], Inverted F Antenna (IFA) [17], se modificaron los diseños para que se adaptaran a la forma y tamaño del plano de tierra definido por la disposición de los componentes del SoM y al sustrato FR-4 epoxy de 1.6 mm de espesor. Para el estudio de las características de radiación (pérdidas de retorno, diagrama de radiación, ganancia, etc.) de las diferentes antenas propuestas, se utilizó un programa de simulación de campos electromagnéticos por elementos finitos. Se analizaron 18 diseños diferentes, de entre los cuales se presentan en este trabajo los que mostraron mejores propiedades. La Figura 2 muestra a modo de resumen las principales características de estos diseños: dimensiones (sólo las que han variado respecto de las antenas originales), elementos para la adaptación de impedancias, disposición y orientación:

- Dipolo plegado perpendicular: esta antena representa a un dipolo plegado de salida balanceada, adaptada de forma perpendicular a la placa para reducir espacio en el diseño. Entre sus ventajas cabe citar que por ser balanceada no precisa de balun adicional y que el patrón de radiación es omnidireccional en el plano normal a la antena (ver Figura 3). Esta antena cumple las especificación, en cuanto a pérdidas de retorno se refiere, en todo el rango de frecuencias, proporcionando un ancho de banda muy elevado, en torno a los 400MHz (ver Figura 4).

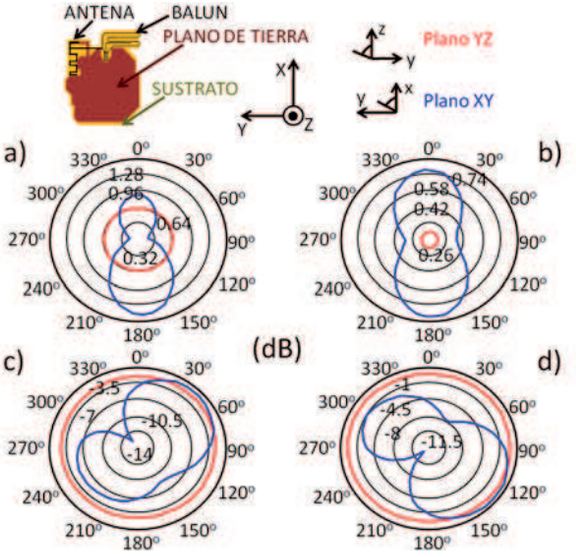


Figura 3. *Diagramas de radiación de las antenas seleccionadas.*

- Dipolo plegado adaptado: modificación del dipolo plegado para adaptarse a la forma del plano de tierra. Aunque su tamaño es similar, al estar más ajustada al circuito, el tamaño global es menor. El ancho banda disminuye con respecto al dipolo plegado perpendicular, aunque es suficiente para cumplir las especificaciones de diseño en cuanto a pérdidas de retorno y ganancia.
- MIFA modificada: la principal ventaja de esta antena es su reducido tamaño, sin embargo, no es balanceada, por lo que se ha diseñado un balun adaptado a las características de la antena. El ancho de banda es bajo, siendo éste el factor limitante. Las perdidas por retorno y ganancia cumplen de forma robusta con las especificaciones.
- IFA modificada: entre sus ventajas puede destacarse su alto rendimiento y un ancho de banda elevado, lo que la hace robusta frente a una posible desadaptación. Sin embargo, sus dimensiones son grandes con respecto al plano de tierra, y necesita un balun para adaptar la antena. Las especificaciones de pérdida de retorno se cumplen en todo el rango de frecuencias. La ganancia está dentro de los límites exigidos y es omnidireccional en el plano YZ. El

ancho de banda es el mayor de todas las antenas analizadas.

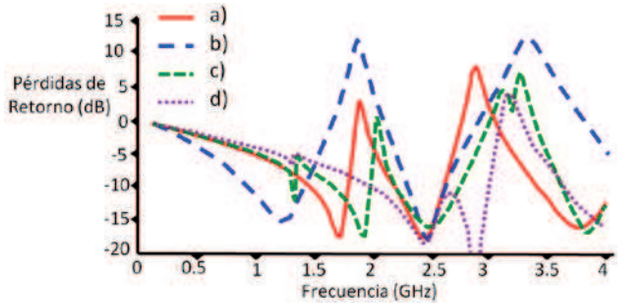


Figura 4. *Pérdidas de retorno de las antenas seleccionadas.*

Se realizó una implementación de la antena dipolo plegado perpendicular, la cual fue la primera en diseñarse, para comprobar su correcto funcionamiento. Para ello, la antena diseñada se conectó a un prototipo de transceptor y ambos fueron situados a 4 metros de distancia de una antena monopolo receptora, y acoplada ésta a su vez a un analizador de espectro (SFL6 de Rohde&Schwarz). Este captó una potencia media de -60.78 dBm, la cual cumple con la especificación de sensibilidad del dispositivo receptor, de -92 dBm [10]. Además, pudo comprobarse el correcto envío y recepción de datos de forma inalámbrica incluso a 15 metros de distancia.

4. Conclusiones

Este estudio ha sido una primera aproximación al problema del diseño de antenas energéticamente eficientes para BSN. La metodología de diseño seguida se ha basado en la modificación y el ajuste de las antenas genéricas propuestas por los fabricantes, atendiendo tanto a las características particulares de la aplicación como a los criterios de eficiencia energética, tamaño y coste. Los resultados evidencian la necesidad de una adaptación continua tanto de las antenas como de las tecnologías de comunicaciones a la aplicación de uso, para garantizar la optimización de las prestaciones del sistema completo. De todos los diseños realizados, y por motivos de espacio, se han mostrado únicamente aquellos que cumplieron en mayor medida las restricciones de diseño consideradas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia, Junta de Andalucía, bajo el Proyecto P08-TIC-04069 y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, bajo el proyecto PI082023. El CIBER-BBN es una iniciativa enmarcada en el VI Plan Nacional I+D+i 2008-2011, Iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, Acciones CIBER y financiada por el Instituto de Salud Carlos III con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Referencias

[1] Magleveras N, Bonato P, Tamura T. Guest Editorial Special Section on personal Health Systems, *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* , vol. 14, no. 2, pp. 360-363, Mar. 2010.

[2] Bonato P. Wearable Sensors and Systems, *IEEE Eng. in Med. and Biol. Mag.*, vol. 29, no.3, pp. 25-36, Jun. 2010.

[3] Rehman U et al. Investigation of on-body Bluetooth transmission, *IET Microwaves, Antennas & Propag.,* vol.4, no.7, pp. 871-880, July 2010.

[4] Sang HL et al. A Wideband Spiral Antenna for Ingestible Capsule Endoscope Systems: Experimental Results in a Human Phantom and a Pig, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* , vol.58, no.6, pp.1734-1741, June 2011.

[5] Arriola A, Sancho JI, Brebels S, Gonzalez M, De Raedt W. Stretchable dipole antenna for body area networks at 2.45 GHz, *Microwaves, Antennas & Propagation, IET* , vol.5, no.7, pp.852-859, May 13 2011.

[6] Cheng S, Hallbjorner P, Rydberg A, Vanotterdijk D, van Engen P. T-matched dipole antenna integrated in electrically small body-worn wireless sensor node, *Microwaves, Antennas & Propagation, IET* , vol.3, no.5, pp.774-781, August 2009

[7] Gil-Young Lee, Psychoudakis D., Chi-Chih Chen, Volakis JL. Channel Decomposition Method for Designing Body-Worn Antenna Diversity Systems, *Antennas and Propagation, IEEE Transactions on* , vol.59, no.1, pp.254-262, Jan. 2011

[8] Estudillo-Valderrama MA, Roa LM, Reina-Tosina J, Naranjo-Hernandez D. Design and Implementation of a Distributed Fall Detection System—Personal Server, *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on* , vol.13, no.6, pp.874-881, Nov. 2009

[9] Página web de Zigbee Alliance, http://www.zigbee.org (Consultada: Septiembre 2011).

[10] System-on-Chip for 2.4 GHz ZigBee(TM) /IEEE 802.15.4 with Location Engine (Rev. B), Texas Instruments. http://www.ti.com/product/cc2431 (Consultada: Septiembre 2011).

[11] Carter J, Saberin J, Shah T, Ananthanarayanan S, Furse C. Inexpensive Fabric Antenna for Off-Body Wireless Sensor Communication, *Antennas and Propagation Society International Symposium (APSURSI), 2010 IEEE* , vol., no., pp.1-4, 11-17 July 2010.

[12] Chahat N, Zhadobov M, Sauleau R, Ito K. A Compact UWB Antenna for On-Body Applications, *Antennas and Propagation, IEEE Transactions on* , vol.59, no.4, pp.1123-1131, April 2011 .

[13] Balanis CA. Antenna Theory Analysis and Design, *John Wiley and Sons*, 3rd Edition, 2005.

[14] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection – ICNIRP. Statement on the "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic and electromagetic fields (up to 300 GHz)", 2009.

[15] Application Note AN040, Texas Instruments. http://www.ti.com/litv/pdf/swra093d (Consultada: Septiembre 2011).

[16] Application Note AN043, Texas Instruments. http://www.ti.com/litv/pdf/swra117d (Consultada: Septiembre 2011).

[17] Design Note AN043, Texas Instruments. http://www.ti.com/lit/an/swru120b/swru120b.pdf (Consultada: Septiembre 2011).

Habilitadores para aplicación de teleconsulta sobre IP multimedia subsystem

P.A. Moreno Sánchez [1, 2], M.E. Hernando Pérez[1, 2], A. de Poorter[3], A. Hernández Ortiz[4], F. González Vidal[4], E.J. Gómez Aguilera[1, 2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {pmoreno,elena,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red – Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN, España)

[3] Ericsson España, Departamento I+D, España, {antoine.de.poorter}@ericsson.com

[4] Departamento de Ingeniería de Sistemas Telemáticos, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {albertoh, vidal}@dit.upm.es

Resumen

En el presente trabajo se presenta el diseño e implementación de un conjunto de habilitadores o servicios genéricos para aplicaciones de teleconsulta sobre redes IMS. A partir de las funcionalidades identificadas en las aplicaciones de teleconsulta se han diseñado los habilitadores a desarrollar, que son los siguientes: una sala de espera virtual, una pizarra virtual y una multiconferencia multimedia. Estos servicios utilizan a su vez otros habilitadores genéricos referidos en el estado del arte de la arquitectura IMS. Tales servicios se han integrado en una arquitectura IMS para garantizar su funcionamiento. Para evaluar el funcionamiento de los habilitadores desarrollados se ha definido e implementado el caso de uso de una aplicación de teleconsulta avanzada.

1. Introducción

En la actualidad, las tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) están contribuyendo en la provisión de soluciones a problemas surgidos en el entorno socio-sanitario de las personas mayores (e.j. progresivo envejecimiento de la población o aumento del número de personas con enfermedades crónicas). En este contexto, las TIC permiten una evolución de los escenarios y modelos de cuidado con servicios tales como: teleasistencia, hospital domiciliario, telerehabilitación o autogestión de la enfermedad. Concretamente la iniciativa europea Ambient Assisted Living (AAL) [1] ofrece soporte para el "envejecimiento activo" que trata a l as personas mayores como participantes activos de una sociedad inclusiva. El principal objetivo de AAL es la promoción de productos, servicios y sistemas basados en las TIC que mejoren la calidad de vida y la autonomía de las personas mayores y su participación en la vida social.

Dentro del marco tecnológico de las TIC los usuarios están demandando actualmente servicios multimedia con facilidad de uso, fiabilidad y seguridad, así como disponibilidad de los servicios según diversas condiciones (terminal, red, localización, actividad del usuario, etc.). El concepto de convergencia fijo-móvil aporta soluciones a estos requisitos ya que permite el acceso a servicios multimedia independientemente de la red y del dispositivo empleado. Las redes de nueva generación (Next Generation Network, NGN) posibilitan la implementación de la convergencia fijo-móvil ya que ofrecen una provisión de servicios personalizados accesibles desde cualquier terminal IP. Dentro de las NGN, la arquitectura IP Multimedia Subsystem (IMS), convertida en un estándar de facto para servicios multimedia de comunicación IP, ofrece unas características de control en la provisión de servicios multimedia permitiendo una triple convergencia servicio-red-dispositivo [2].

En términos generales, AAL propone trasladar la asistencia socio-sanitaria de la persona mayor a s u entorno para mejorar su condición y su autonomía. En este contexto, IMS puede contribuir a l a interacción remota entre las personas mayores y el personal sanitario ofreciendo comunicaciones multimedia enriquecidas y contenidos personalizados, o posibilitando la creación de marcos colaborativos donde las personas mayores puedan desarrollar sus habilidades. En el estado del arte se encuentran varias experiencias de utilización de la arquitectura IMS en aplicaciones de AAL (e.g. integración de sensores con redes sociales [3]).

Con el objetivo de demostrar cómo las capacidades de IMS pueden contribuir al soporte de aplicaciones AAL, en este trabajo se implementará un conjunto de nuevos habilitadores desplegados en una arquitectura IMS que permiten la provisión de una aplicación de teleconsulta, como ejemplo de aplicación AAL.

2. Métodos

2.1. Requisitos de las aplicaciones de teleconsulta.

Una aplicación de teleconsulta trata de resolver varios aspectos relacionados con la autonomía de las personas mayores ya que permite la comunicación remota entre un paciente y el personal sanitario en caso de imposibilidad de transporte a la consulta médica o falta de médicos especialistas en el centro de atención común del paciente. La teleconsulta se considera una herramienta importante en el proceso de cuidado del paciente ya que aporta calidad, continuidad y efectividad [4].

El principal requisito que debe tener una aplicación de teleconsulta es la aceptación del usuario, por lo que las funcionalidades implementadas en tales aplicaciones deben poder emular una consulta real de la mejor manera posible permitiendo una buena comunicación paciente-doctor, o d octor-doctor. De este modo, los servicios de videoconferencia y transferencia de imágenes médicas implican una satisfactoria interacción entre los actores participantes debido al marco colaborativo creado [5].

En el presente trabajo se desarrollarán, a través de la arquitectura IMS, funcionalidades tales como: una sala de espera virtual, una pizarra virtual con compartición de imágenes y una multiconferencia multimedia.

2.2. Arquitectura IMS

La arquitectura IMS define un modelo que posibilita un marco multi-servicio, multi-protocolo y multi-acceso basado en el protocolo IP. Además, pretende establecer un sistema de cooperación en el que se reutilizan componentes comunes de los recursos de red en los servicios provistos.

La arquitectura IMS está basada en los protocolos Session Initiation Protocol (SIP) [6], que se utiliza para control de sesiones y señalización; y Diameter, empleado para la autenticación y autorización de los usuarios. Como elemento lógico principal, la arquitectura IMS define el Call Session Control Function (CSCF), el cual está compuesto por servidores proxy SIP (P-CSCF, I-CSCF y S-CSCF) que soportan mecanismos IMS. La señalización SIP entre dos terminales en una arquitectura IMS atraviesa el CSCF que detecta si los servicios desplegados en los servidores de aplicación (AS) o en servidores de terceros ("third-party") deben ser invocados. La base de datos (HSS) almacenan toda la información del usuario relacionada con la subscripción, la autorización, la autenticación y las direcciones de acceso. El elemento Media Resource Function (MRF) ofrece recursos para el proceso y control de medios en los servicios multimedia.

2.3. Servicios habilitadores (enablers)

La convergencia e i nteroperabilidad soportada por IMS viene dada por la horizontalidad de su arquitectura que ofrece una serie de funciones comunes, llamadas servicios enablers o habilitadores, los cuales pueden ser reutilizados por distintas aplicaciones en cualquier dispositivo o terminal y en cualquier red de acceso.

Estos enablers proporcionan un middleware que posibilita un rápido y fácil desarrollo de nuevos servicios por parte de proveedores de aplicación, permitiendo que los operadores de red consoliden su infraestructura ofreciendo una sola red para un conjunto de servicios que pueden ser reutilizados en distintos contextos de aplicación.

En el estado del arte de soluciones IMS, se define un conjunto de enablers que engloban desde un s et para comunicaciones enriquecidas (presencia, agenda mejorada, compartición de video y audio, transferencia de archivos, mensajería multimedia) hasta servicios IPTV o localización geográfica [7].

3. Resultados

3.1. Implementación de Arquitectura

Para el desarrollo de los habilitadores que permiten dar soporte a l as funcionalidades de las aplicaciones de teleconsulta se ha implementado una arquitectura IMS tal y como se muestra en la figura1. Los nuevos enablers desarrollados (*teleconsulting enablers*) utilizan, a parte de sus funciones específicas, otras aportadas por otros enablers que se pueden encontrar en el estado del arte de IMS (*generic enablers*) y que han sido adaptados para facilitar su utilización a la arquitectura implementada. Los elementos propios de una arquitectura IMS vistos anteriormente, se encuentran en la capa de control (Control Layer). En esta capa se ha añadido un nuevo componente: XML Document Management Server (XDMS), que se encarga del manejo de datos de usuarios (e.g. listas de contactos o perfiles de usuario) utilizados en diversas aplicaciones. En la capa de servicio (Service Layer) se encuentran los enablers desplegados en los servidores de aplicación que pueden ser reutilizados por aplicaciones de terceros.

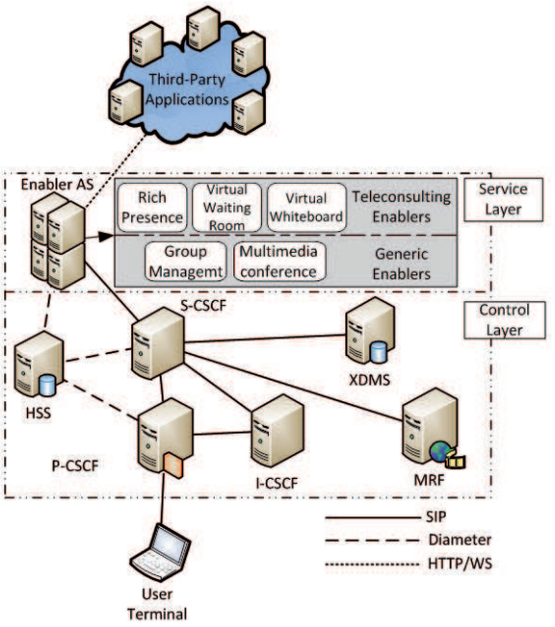


Figura 1. *Arquitectura IMS implementada*

Los enablers de la arquitectura presentan dos interfaces de comunicación. La primera basada en los protocolos SIP y Diameter se emplea para la comunicación con el núcleo IMS, mientras que para permitir la invocación desde las aplicaciones se emplea una interface Web Service.

3.2. Descripción de habilitadores desarrollados

A continuación describiremos el funcionamiento general de los nuevos enablers utilizados en la arquitectura abstrayéndonos de su utilización en aplicaciones de teleconsulta.

Presencia Enriquecida (Rich Presence): Extiende el enabler genérico de presencia el cual permite publicar y subscribirse a la información acerca del estado de un usuario (disponibilidad, localización, actividad, etc.). El habilitador de presencia enriquecida, que ha sido descrito

en [8], permite conocer cuando un usuario está realizando una monitorización de sus parámetros fisiológicos mediante sensores biomédicos conectados al terminal de usuario.

Gestión de Grupos (Group Management): permite crear grupos de usuarios, así como la gestión dinámica de los mismos (entrada y salida). Un grupo de usuarios constituye el elemento principal para la provisión de servicios multiusuario. En este trabajo, el habilitador *group management* genérico ha sido adaptado para actuar como una capa de abstracción y posibilitar que el resto de enablers desarrollados puedan emplear sus funcionalidades. Estas funcionalidades permiten la creación de grupos y modificación de su capacidad, así como la inclusión o extracción de nuevos usuarios al grupo.

Sala de espera virtual (Virtual Waiting Room): facilita la provisión de contenidos multimedia personalizados a los usuarios que esperan para acceder a un recurso limitado. La política de acceso al recurso viene establecida por una cola de espera que notifica al usuario que el recurso está temporalmente ocupado, así como el acceso a dicho recurso. Mientras el usuario espera en la cola se le envía, a través de un mensaje SIP, una serie de contenidos multimedia adecuados a su perfil para que los pueda visualizar en su navegador. En este trabajo, el recurso limitado se trata del doctor con el que el paciente se comunica mediante la teleconsulta. El enabler trata de asemejar el caso real de una consulta médica donde un paciente espera a que el médico le llame.

El perfil del usuario que permanece en la cola se almacena en el servidor XDMS bajo la especificación de la OMA (Open Mobile Alliance) e incluye datos como nombre, fecha de nacimiento, dirección o género. De manera específica se ha incluido un campo en el perfil indicando la patología del paciente para proveer los contenidos multimedia acordes con la misma.

Pizarra virtual (Virtual Whiteboard): aquellos usuarios que participan en una videoconferencia pueden interactuar con una pizarra virtual gracias a es te habilitador. Las funcionalidades que presenta esta pizarra son: compartición de imágenes y control de visionado, sincronización de anotaciones e inclusión de nuevos participantes. Para el establecimiento de la sesión con la pizarra, el administrador debe activarla a través de la llamada al enabler, el cual manda un mensaje SIP enviado a todos los participantes con una URL que permite la conexión a la pizarra a través de un navegador. La interacción de los usuarios con los contenidos cargados en la pizarra se realiza mediante el protocolo HTTP.

Conferencia Multimedia (Multimedia Conference): posibilita el establecimiento de una comunicación multimedia (audio, video) entre tres o más usuarios pertenecientes a un grupo, basada en el estándar Parlay X. Además se ofrece soporte para la gestión dinámica de la sesión: invitación de nuevos usuarios a través de mensajes SIP REFER, control de flujo de medios, etc. La sesión se establece entre los usuarios y el núcleo IMS, ya que el componente MRF se encarga de procesar los flujos multimedia y enviárselo a los participantes.

3.3. Caso de uso: teleconsulta avanzada.

Para la validación del funcionamiento de los enablers y de su integración en la arquitectura se ha propuesto un caso de uso que trata de simular el comportamiento de una aplicación de teleconsulta.

En cuanto a las herramientas de desarrollo utilizadas en este caso de uso, la herramienta de desarrollo "Service Development Studio" proporcionada por Ericsson ha permitido implementar la capa de control de la arquitectura IMS. Los enablers se han desplegado en servidores de aplicación Sailfin [9], y para los terminales de usuario se ha empleado el cliente SIP open source Jitsi [10]. A continuación se describirán diversos escenarios del caso de uso de teleconsulta avanzada.

Escenario consulta simple: consiste en una emulación de una consulta médica real en la que un paciente tras aguardar en la sala de espera entra en la consulta del médico (Figura 2). El valor añadido de este escenario es la provisión de los contenidos personalizados que se facilitan al paciente a través del enabler de sala de espera virtual. Por ello, cuando el paciente se registra en la aplicación se envía a la arquitectura IMS, en concreto al servidor XDMS, su perfil de usuario (2-4). Tras la activación de la sala de espera por parte del médico (5-7), en el instante en el que el paciente llama, se le notifica que el medico está ocupado (8-11). Automáticamente se incluye al paciente en la sala de espera y se le envía una URL para acceder a los contenidos que se han cargado en función de su perfil (12-16). Posteriormente el médico extrae al paciente de la sala de espera para poder establecer la llamada con él (17-19).

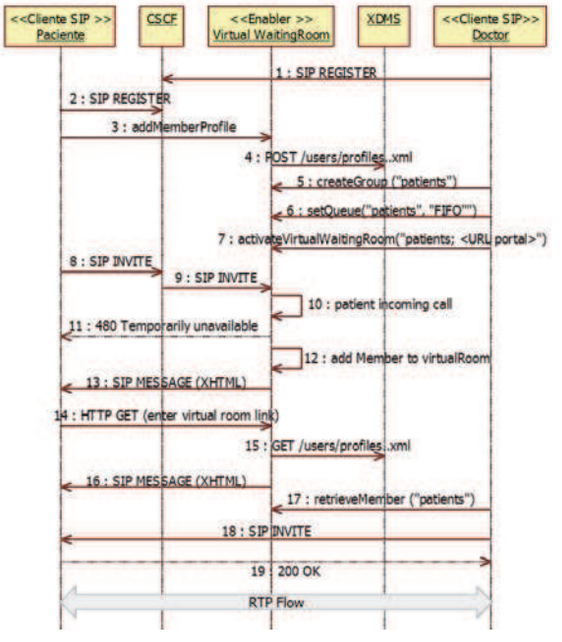


Figura 2.*Escenario consulta simple*

Utilización de pizarra virtual: en el transcurso de una consulta médica real, el doctor puede mostrar al paciente un problema de salud a través de una imagen médica

(Figura 3). Este escenario trata de simular esta situación mediante la utilización del enabler de pizarra virtual. Para ello es necesario que el administrador de la sesión, en este caso el doctor, active la pizarra e incluya a los participantes que compartirán las imágenes (1-4). Una vez activada, el enabler enviará la URL de conexión a los participantes de la sesión (5-6). Una vez conectados, la interacción con la pizarra se realiza mediante un flujo continuo de petición/respuesta de HTTP que supone la actualización del contenido compartido (7-8). Si el doctor considera que la sesión ha terminado, deberá cerrar la pizarra utilizando el método correspondiente del enabler, el cual notificará mediante un mensaje SIP a los participantes la finalización de la sesión (9-11).

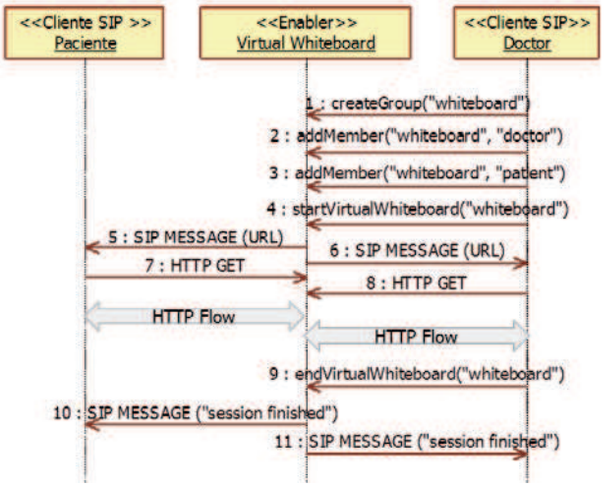


Figura 3. *Escenario utilización de pizarra virtual*

Establecimiento de multiconferencia: en este escenario el doctor podría añadir a otro doctor en una sesión ya establecida con el objetivo de ofrecer al paciente una segunda opinión sobre su estado de salud (Figura 4). Para ello es necesario iniciar el enabler multimedia conference creando un grupo asociado a la nueva conferencia y añadiendo a los participantes (1-4). Cuando se ha iniciado el habilitador se procede a la activación del MRF para convertirse en el foco de la conferencia, enviándose un SIP REFER a los usuarios que estaban en la sesión establecida y un SIP INVITE al doctor invitado. De esta manera se inicia la conferencia con los tres participantes (5-11). El doctor principal, administrador de la sesión a 3, puede finalizar la comunicación invocando el método correspondiente del enabler (12). Así se desactivará el foco de la sesión, y se enviará un SIP BYE a los participantes para que terminen el envío de audio y vídeo (13-16).

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado un conjunto de habilitadores que aportan diversas funcionalidades a las aplicaciones de teleconsulta para su utilización sobre redes IMS.

Tales habilitadores contribuyen a la mejora de las tareas de desarrollo de aplicaciones AAL, a la vez que aumentan el estado del arte de IMS ya que debido a su reutilidad se pueden emplear en otros campos de aplicación.

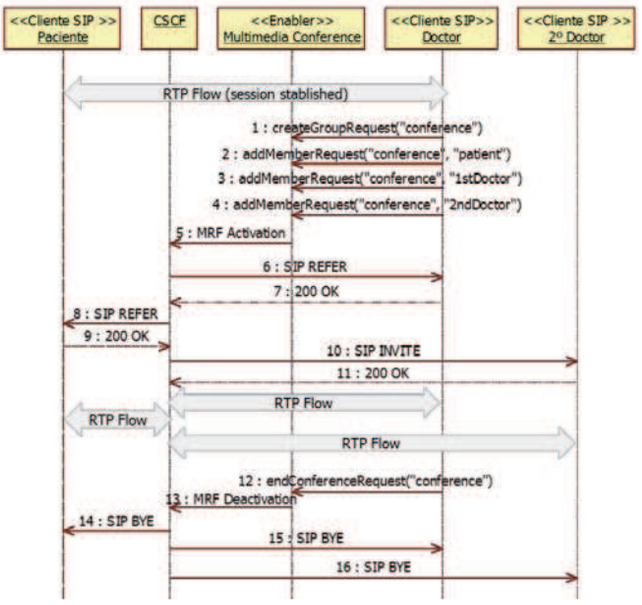


Figura 4. *Escenario establecimiento de multiconferencia*

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el Proyecto AmIVital CENIT 2007-1010 subvencionado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial del Ministerio de Ciencia e Innovación de España.

Referencias

[1] Página web AAL: http://www.aal-europe.eu/about-aal, (Consultada: Agosto 2011)

[2] Camarillo G, García-Martín MA. The 3G IP multimedia subsystem (IMS): merging the Internet and the cellular worlds. Wiley; 2008.

[3] Domingo M. A context-aware service architecture for the integration of body sensor networks and social networks through the IP multimedia subsystem. Communications Magazine, IEEE. 2011;49(1):102-108.

[4] Jaatinen PT, Forsstrom J, Loula P. Teleconsultations: who uses them and how? Journal of telemedicine and telecare. 2002;8(6):319.

[5] Esser PE, Goossens RHM. A framework for the design of user-centred teleconsulting systems. Journal of Telemedicine and Telecare. 2009;15(1):32.

[6] B. Roach. Session Initiation Protocol (SIP)-Specific Event Notification. IETF Standards Track RFC 3265, June 2002

[7] "IMS. Application Enabler and UMTS/HSPA Growth Catalyst". 3G Americas, 2006

[8] P.A. Moreno et. al. Habilitador de Presencia Enriquecida para aplicaciones de Telemonitorización de variables biomédicas en Redes IP Multimedia Subsystem. XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2010), Madrid, 2010, pp. 174 (ISBN: 978-84-8058-1)

[9] Página web Sailfin. http://sailfin.java.net/. (Consultada Agosto 2011)

[10] Página web JITSI: http://jitsi.org/ (Consultada Agosto 2011)

Propuesta de Nueva Especialización ISO/IEEE11073 para Dispositivos ECG Avanzados

S. Led[1], M. Martínez de Espronceda[1], J. Redondo[1], L. Serrano[1], I. Martínez[2], J. Trigo[2], J. Escayola[2], J. García[2]

[1] Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, España, santiago.led@unavarra.es

[2] Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Resumen

Actualmente, los nuevos servicios uSalud basados en dispositivos médicos personales (PHD) adolecen de falta de estandarización en la comunicación entre sus elementos. El estándar de interoperabilidad ISO/IEEE11073 – PHD constituye la norma más extendida y desarrollada, y posee especializaciones para dispositivos médicos tan diversos como pulsioxímetros, básculas, tensiómetros, ECG básicos, etc. Sin embargo, no existe una especialización enfocada a dispositivos de diagnóstico ECG. Este artículo describe los aspectos más relevantes de una propuesta de nueva especialización para dispositivos ECG avanzados, tomando como base para su desarrollo un servicio de monitorización ECG ambulatoria como es HOLTIN.

1. Introducción

En los últimos años se ha producido un desarrollo espectacular de nuevas aplicaciones y servicios sanitarios basados en TIC. Estos servicios están cambiando el papel desempeñado tradicionalmente por el usuario en los procesos asistenciales, situando a és te en el centro del sistema; el denominado *Patient Empowerment* [1].

Entre las múltiples aplicaciones sanitarias, destacan los denominados servicios de Salud Ubicua (uSalud) orientados a la monitorización de diferentes parámetros biomédicos del usuario en su entorno habitual, de forma transparente, y con mínima influencia en sus actividades diarias; particularmente los servicios de monitorización ECG ambulatoria como es el caso de HOLTIN [2].

En estos servicios resulta esencial la disponibilidad de dispositivos médicos personales (PHD) que permitan al usuario auto-gestionar el seguimiento de su enfermedad o estado de salud; dispositivos portátiles y/o llevables, autónomos, con elevada capacidad de procesado, comunicación inalámbrica, etc. Sin embargo, la mayoría de servicios y dispositivos médicos carecen de comunicación estándar debido a que las empresas proporcionan soluciones cerradas basadas en protocolos de comunicación y dispositivos totalmente propietarios. Esto dificulta las tareas de mantenimiento que requieren de personal técnico especializado, imposibilita el uso de elementos y dispositivos médicos de distintos fabricantes, y reduce la accesibilidad de la información adquirida, entre otras cosas.

En este contexto de estandarización, y considerando el entorno del usuario, varias propuestas se han realizado para la interoperabilidad de dispositivos médicos personales, siendo en la actualidad el estándar ISO/IEEE11073 la norma más extendida y con mayor interés tanto a nivel investigador como empresarial. Inicialmente diseñado para ser usado en el denominado Punto de Cuidado del paciente, ISO/IEEE11073 – PoC, el estándar ha evolucionado para incluir nuevas tecnologías de comunicación (USB™, Bluetooth®, o ZigBee®) y permitir su implementación en dispositivos portátiles y/o llevables con limitada capacidad de procesado, dando lugar a su versión para Dispositivos de Salud Personal, ISO/IEEE11073 – PHD [3].

En el desarrollo de la norma ISO/IEEE11073 – PHD intervienen dos entidades con funciones complementarias. Por una parte, el grupo de estandarización PHD – WG encargado de definir la arquitectura del estándar, su modelo de referencia, así como nuevas especializaciones de dispositivos médicos; en este sentido, el estándar dispone de especializaciones ISO/IEEE11073 – 104zz para dispositivos tan diversos como pulsioxímetros, monitores de presión sanguínea, termómetros, básculas, o glucómetros, entre otros. Por otra parte, la alianza de empresas Continua Health Alliance [4] encargada de promover y apoyar el uso del estándar, certificar dispositivos, así como establecer las líneas de actuación y los escenarios de aplicación que la norma debe cubrir; a saber: *Health and Wellness*, *Disease Management*, y *Aging Independtly*.

Así pues, la aparición de nuevos dispositivos médicos personales orientados al diagnóstico ECG y la ausencia de especializaciones ISO/IEEE11073 – 104zz aplicables a este tipo de dispositivos, pone de manifiesto la necesidad de proponer una nueva especialización para dispositivos ECG avanzados (1 derivación).

Este artículo describe los aspectos más relevantes de una nueva especialización orientada a dispositivos médicos personales para el diagnóstico ECG. Así, el apartado 2 explica de forma muy breve las partes del estándar ISO/IEEE11073 – PHD que resultan fundamentales en la propuesta. El apartado 3 explica la nueva especialización, poniendo especial énfasis en los objetos y atributos útiles para describir un dispositivo de diagnóstico ECG. Finalmente, el apartado 4 presenta las conclusiones del artículo.

2. Estándar ISO/IEEE11073 – PHD

El protocolo de comunicación del estándar está formado por varias capas (Figura 1), siendo el Protocolo de Intercambio Optimizado y las especializaciones de dispositivos médicos su verdadero núcleo. A continuación se describen de forma muy breve estas dos capas.

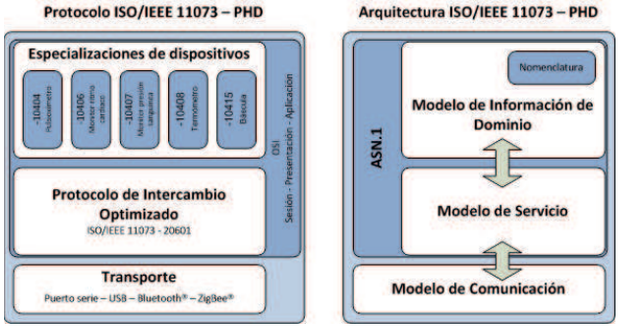


Figura 1.*Modelo de referencia ISO/IEEE11073 – PHD*

2.1. Protocolo de Intercambio Optimizado

El Protocolo de Intercambio Optimizado [5] define la arquitectura de la norma (Figura 1), la cual está constituida por varios componentes encargados de modelar el agente, su información, definir comandos y métodos de acceso a dicha información, así como controlar el estado de la comunicación con el manager.

Desde el punto de vista de una propuesta de especialización, el Modelo de Información de Dominio (DIM) constituye el componente más importante a la hora de especificar un di spositivo médico. Basado en un paradigma orientado a objetos, el DIM proporciona un modelo abstracto del agente formado por un conjunto de clases de objetos que son instanciadas y referenciadas durante la comunicación con el manager. Cada clase tienen varios atributos para el almacenamiento de datos biomédicos y de control, así como métodos y acciones que permiten actuar sobre ellos.

2.2. Especializaciones de dispositivos

La especificación de la arquitectura definida en el Protocolo de Intercambio Optimizado para modelar un tipo concreto de dispositivo médico constituye una especialización ISO/IEEE 11073 – PHD. Cada especialización debe indicar los objetos que forman el DIM, los servicios de intercambio de información utilizados, así como los aspectos de comunicación más destacables.

Actualmente el estándar proporciona especializaciones 104zz para dispositivos tan diversos como pulsioxímetros, monitores de presión sanguínea, termómetros, básculas, glucómetros, etc. Y ot ras propuestas se encuentran en proceso de definición y aprobación, como es el caso de la especialización 10406 para dispositivos ECG básicos (1 – 3 derivaciones), la cual está orientada a dispositivos ECG de funcionalidad reducida y no diagnóstica [6].

3. Propuesta de especialización

Los principales motivos que llevan a proponer una nueva especialización al estándar ISO/IEEE11073 – PHD son:

- Proliferación de dispositivos de diagnóstico ECG personales orientados a l a monitorización y detección de episodios cardiacos.
- Interés en el desarrollo y uso comercial del estándar, así como la ausencia de una especialización 104zz específica para dispositivos de diagnóstico ECG.
- Existencia del servicio uSalud HOLTIN y amplio conocimiento de su funcionalidad como base de la propuesta.

3.1. DIM para objetos métricos

La Figura 2 muestra el DIM para objetos métricos de un agente con funcionalidad de dispositivo ECG avanzado. A continuación se describen los objetos y los aspectos más relevantes de sus atributos.

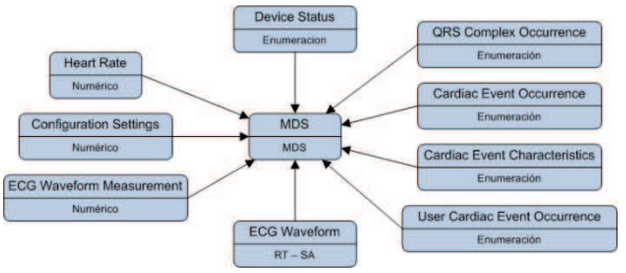


Figura 2. *DIM (ECG avanzado) para objetos métricos*

Objeto MDS

El objeto MDS representa las características más generales del dispositivo. Constituye el nivel jerárquico más alto del modelo, y engloba al resto de objetos del DIM encargados de representar los datos (biomédicos, de estado y control) específicos de la aplicación.

Los atributos de este objeto permiten almacenar información del dispositivo como su identificación, descripción técnica, estado de funcionamiento, modo de transmisión soportado, etc. Son de implementación recomendable los atributos que indican la autonomía del dispositivo (*Battery-Level* y *Remaining-Battery-Level*), ya que generalmente va a estar alimentado mediante baterías. Por otra parte, la necesidad de tener referencias temporales asociadas a l os datos (detección de ritmo y episodios cardiacos, medidas morfológicas ECG, etc.) obtenidos, requiere implementar obligatoriamente el atributo *Mds-Time-Info*, y en función de las características indicadas por éste, los atributos asociados a la medición de tiempos absolutos y relativos como *Date-and-Time*, *Relative-Time* y *HiRes-Relative-Time*.

Objeto Heart Rate

El objeto Heart Rate representa el valor de ritmo cardiaco del paciente, el cual puede ser enviado durante una

monitorización ECG en tiempo real, o como dato adicional a la información diagnóstica del paciente.

Para especificar la información representada, el objeto utiliza los atributos *Type* y *Supplemental-Types*. El primero establece su tipo como ritmo cardiaco, y el segundo su modalidad como instantánea o promedio; la propuesta define los códigos MDC_MODALITY_INST y MDC_MODALITY_AVERAGE para representar estas dos modalidades de ritmo cardiaco.

El objeto también posee varios atributos de información temporal cuya implementación está condicionada a las características técnicas del agente: *Absolute-Time-Stamp* para referencias absolutas en formato fecha/hora, *Relative-Time-Stamp* y *HiRes-Relative-Time* para referencias relativas de baja y alta resolución. Además, el atributo *Measure-Active-Period* permite especificar el tiempo invertido en la medición del ritmo cardiaco, de implementación recomendable cuando su valor corresponde a una modalidad promedio.

Objeto ECG Waveform Measurement

Estos objetos modelan las diferentes medidas realizadas sobre la señal ECG con fines diagnósticos. Los principales atributos de este objeto no presentan cambios significativos con respecto al objeto Heart Rate. Medidas habituales en la práctica clínica como la duración temporal del complejo QRS, el ángulo de su eje eléctrico en el plano frontal, o la máxima amplitud de la onda R, entre muchos otros, están perfectamente identificados mediante el atributo *Type* y términos del estándar. En cualquier caso, estos términos pueden ser ampliados para dar respuesta a nuevas aplicaciones y requisitos de diagnóstico.

Objeto Configuration Settings

Habitualmente los dispositivos ECG avanzados poseen parámetros de funcionamiento configurables que la propuesta de especialización debe modelar. En la actualidad, el estándar no define ninguna clase de objeto específica para representar información susceptible de ser actualizada por el manager, pero sí atributos que pueden indicar la naturaleza (medida del dispositivo o ajuste manual del usuario) de un determinado dato.

El objeto Configuration Settings representa el valor numérico asociado a un parámetro de funcionamiento. Para ello, el atributo *Metric-Spec-Small* activa el bit específico *mss-cat-setting-bit*, indicando que el valor almacenado en el objeto corresponde a un ajuste manual del usuario.

Con respecto a la identificación del objeto (y del parámetro que representa), el estándar define algunos términos: MDC_ECG_MAX_TIME_PD_RR o umbral de asistolia, MDC_ECG_MAX_HEART_RATE o umbral de taquicardia, MDC_ECG_MIN_HEART_RATE o umbral bradicardia. Sin embargo, éstos resultan insuficientes ya que el estándar no define términos de nomenclatura para parámetros como los tiempos de registro ECG de cada tipo de episodio cardiaco, o aquellos asociados a la detección de fibrilación auricular, entre muchos otros.

Objeto ECG Waveform

Este objeto representa la señal ECG correspondiente a la derivación adquirida por el dispositivo. Asociado a este objeto, el DIM debe incorporar un objeto Escáner que permita al manager gestionar el flujo de datos, evitando pérdidas de información por falta de ancho de banda.

Además del atributo *Simple-Sa-Observed-Value* que contiene las muestras ECG, el objeto debe implementar varios atributos con información adicional necesaria para la correcta reconstrucción de la señal: *Sa-Specification* indica el tipo y número de muestras almacenadas, *Sample-Period* especifica la frecuencia de muestreo utilizada, y *Scale-and-Range-Specification* establece el rango y resolución de la conversión A/D. El contenido de estos atributos depende directamente de las características técnicas del dispositivo, quedando fuera del ámbito general de la propuesta.

Objeto QRS Complex Occurrence

Este objeto representa la detección de complejos QRS, y constituye un elemento de implementación recomendable ya que facilita la señalización de complejos en tiempo real, y proporciona información adicional a los episodios cardiacos almacenados.

La principal diferencia de este objeto con respecto a los vistos anteriormente está determinada por el atributo *Metric-Spec-Small*. Este atributo mediante la activación del bit específico *mss-msmt-phys-ev-id* establece que la información representada por el objeto corresponde a una indicación de evento, y no a una medida o colección de medidas.

La propuesta de especialización considera apropiado utilizar el atributo *Enum-Observed-Value-Simple-OID* con el valor MDC_TRIG_BEAT para indicar de forma explícita la ocurrencia de un complejo QRS. El envío de esta información en formato fijo y mediante un objeto Escáner Periódico pone de manifiesto un aspecto importante de la propuesta: puede ser habitual la ausencia de complejos QRS durante el periodo de envío de información, y en consecuencia la falta de datos para incluir en los mensajes transmitidos al manager. Para indicar esta situación, el agente debe definir un campo específico en el formato de los mensajes, y almacenar en él un valor MDC_METRIC_NOS.

Objeto Cardiac Event Occurrence

Este objeto representa la detección de episodios cardiacos en la señal ECG, y resulta básico para el funcionamiento diagnóstico del dispositivo ya que facilita la señalización de eventos a los que asociar información adicional (señal ECG, fecha y hora de ocurrencia, clasificación y/o características del episodio, etc.) que permita su posterior análisis. Este objeto no presenta cambios significativos con respecto al objeto QRS Complex Occurrence.

Objeto Cardiac Event Characteristics

Cualquier dispositivo ECG avanzado debe proporcionar información adicional a la detección de un episodio cardiaco que permita su posterior análisis y diagnóstico.

El objeto Cardiac Event Characteristics representa el tipo de episodio cardiaco de acuerdo a los criterios de clasificación establecidos por la práctica clínica.

A diferencia del resto de objetos de tipo Enumeración, en este caso el atributo *Type* recurre al término de nomenclatura MDC_ECG_PATT para indicar la representación de episodios cardiacos o patrones ECG.

La especificación del tipo de episodio cardiaco se realiza mediante el atributo *Enum-Observed-Value-Simple-OID* y el almacenamiento de diferentes códigos del estándar como MDC_ECG_ASYSTOLE para episodios cardiacos de tipo asistolia, MDC_ECG_BRADY para bradicardias inferiores a 50 pulsaciones/minuto, MDC_ECG_V_FIB para fibrilación ventricular, MDC_ECG_V_TACHY para episodios cardiacos de tipo taquicardia, etc. Sin embargo, la restricción impuesta por el estándar en la definición de algunos términos (un claro ejemplo es el término de bradicardia) y los numerosos tipos de episodios cardiacos que existen actualmente, ponen de manifiesto la necesidad de definir nuevos términos en la norma.

Objeto User Cardiac Event Occurrence

En el diagnóstico de pacientes, resulta fundamental que el dispositivo ECG sea capaz de almacenar episodios cardiacos notificados por el usuario; notificación que puede realizarse actuando directamente en el dispositivo, o a través del manager. De forma similar al objeto Configuration Settings, es necesario indicar que el estándar no proporciona objetos susceptibles de ser modificados por el manager, de forma que el modelo de notificaciones por parte del usuario queda limitado a la actuación directa sobre el dispositivo.

El objeto User Cardiac Event Occurrence representa la ocurrencia de un episodio cardiaco notificado por el usuario, y no presenta cambios significativos con respecto al objeto Cardiac Event Occurrence, salvo la especificación del atributo *Metric-Spec-Small*. Este atributo debe activar dos bits *mss-cat-setting-bit* para indicar que el valor representado corresponde a un ajuste manual (notificación) del usuario, y *mss-msmt-phys-ev-id* para indicar que el objeto representa la indicación de un evento.

Objeto Device Status

Este objeto representa el estado de funcionamiento del dispositivo ECG avanzado, y permite informar al usuario de determinados sucesos como la pérdida de señal ECG, mal funcionamiento, etc. Este objeto no presenta ningún cambio con respecto a otras especializaciones de dispositivos.

3.2. DIM para objetos de métrica persistente

En general, los dispositivos portátiles y/o llevables de diagnóstico ECG van a permitir tanto la adquisición como el almacenamiento de gran cantidad de información (medidas ECG, detección de episodios cardiacos, señal ECG) para su posterior transmisión al manager. Aspecto que debe ser incluido en la propuesta de especialización. Sin embargo, dada la gran versatilidad de los dispositivos y las distintas funcionalidades de monitorización y diagnóstico que pueden ofrecer, la propuesta de especialización (como el resto de especializaciones del estándar) no especifica un modelo único de almacenamiento permanente de información; simplemente ofrece una guía (ejemplo) sin considerar la especificación del tipo y formato de datos, su significado y gestión.

La Figura 3 muestra el DIM para objetos de métrica persistente de un agente con funcionalidad de dispositivo ECG avanzado. Este modelo utiliza (de forma opcional) varios objetos periódicos para el almacenamiento de datos como la propia señal ECG asociada a los diferentes episodios cardiacos detectados, así como varios objetos no periódicos para el almacenamiento de información como el ritmo cardiaco, la detección de complejos QRS, o la detección y las características de episodios cardiacos.

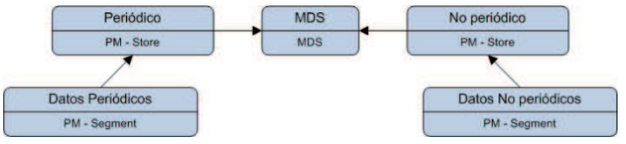


Figura 3. *DIM (ECG avanzado) para objetos de métrica persistente*

4. Conclusiones y líneas futuras

El aumento de dispositivos de diagnóstico ECG personales y el desarrollo experimentado por el estándar de interoperabilidad ISO/IEEE11073 – PHD ponen de manifiesto la necesidad de proponer una nueva especialización para dispositivos ECG avanzados que incluya su funcionalidad. Así pues, este artículo describe los aspectos más importantes de esta propuesta, tomando como base para su desarrollo las características y funcionalidades del servicio HOLTIN. El artículo describe los objetos que forman el DIM de la especialización, con especial énfasis en los objetos métricos puesto que constituyen el núcleo de la propuesta. Estos objetos modelan toda la información que habitualmente adquiere un dispositivo ECG avanzado: señal ECG, detección de complejos QRS, detección y clasificación de episodios cardiacos, parámetros de funcionamiento, notificación de episodios cardiacos por parte del usuario, etc.

Referencias

[1] Monteagudo, Jose Luis y Moreno, Oscar. eHealth for patient empowerment in europe. 2009. http://ec.europa.eu.

[2] HOLTIN. http://www.holtin.com/.

[3] ISO/IEEE 11073 - PHD. http://standards.ieee.org/.

[4] Continua Health Alliance. http://www.continuaalliance.org/

[5] ISO/IEEE 11073-20601. Health Informatics - Personal Health Device Communication - Part 20601:Application profile - Optimized Exchange Protocol.

[6] ISO/IEEE 11073-10406. Health Informatics - Personal Health Device Communication - Part 10406:Device Especialization – Basic *ECG (1-3 lead)*

Aportaciones a la implementación de algoritmos en sistemas embebidos en tiempo real

A. Miquel Estrugo[1], M.A. Estudillo Valderrama[2,1], L.M. Roa Romero[2,1], L.J. Reina Tosina[3,2], G. Barbarov Rostán[1], D. Naranjo Hernández[2,1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB), Universidad de Sevilla, arantxa.miquel@gmail.com, {laura,gbarbarov}@gib.us.es

[2] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España, {mestudillo,dnaranjo}@gib.us.es

[3] Dpto. de Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Sevilla, España, jreina@us.es

Resumen

En este trabajo se pone de manifiesto la importancia de los sistemas portables para la monitorización ubicua sanitaria, mediante la investigación y desarrollo de métodos para la implementación de algoritmos embebidos en tiempo real. Así, se ha propuesto un procedimiento general que abarca todo el proceso, desde el diseño del algoritmo original hasta su ejecución en el sistema portable, que es extensible a cualquier tipo de señal y de procesamiento requerido. El procedimiento se ha validado para un caso de uso concreto, mediante un sistema embebido de monitorización del movimiento humano.

1. Introducción

El panorama actual de crisis internacional y las tendencias demográficas están propiciando profundas transformaciones en las sociedades de los países desarrollados. Desde un punto de vista sociosanitario, el progresivo envejecimiento de la población [1] y los cambios en el estilo de vida de la población en general (más sedentario y con una alimentación poco saludable) han derivado en dos grupos de riesgo de creciente prevalencia, como son las personas mayores y los enfermos crónicos, que hacen inviable el modelo sanitario tradicional y que demanda respuestas a las nuevas necesidades en términos de sostenibilidad económica e inclusividad tecnológica para afrontarlas con garantías.

Por otra parte, durante las últimas décadas las Tecnologías de la Información y Comunicaciones (TICs) han evolucionado de forma espectacular gracias a las nuevos estándares de comunicación inalámbricos y al decisivo impulso que han recibido los sistemas microelectromecánicos (MEMS). Estos avances han facilitado el desarrollo de la computación ubicua, mediante el despliegue y procesado de información embebida en dispositivos inteligentes miniaturizados portables y las TICs con conectividad de red e interfaces de usuario avanzadas [2]. En el ámbito sanitario, la computación ubicua es un concepto que está evolucionando hacia una multitud de aplicaciones, atribuyéndosele cualidades para mejorar la monitorización remota de pacientes mediante redes de área personal inalámbricas portadas por los usuarios, entre otras prestaciones [3-4]. En este contexto se hace preciso la participación de dispositivos portátiles robustos, baratos, de pequeño tamaño, bajo consumo y con capacidades de procesado y envío de información relativa a la monitorización del usuario. Estos requisitos, y particularmente los relativos al procesado en tiempo real, son satisfechos por los Procesadores Digital de Señal (DSP) [5], que microprocesadores (µP) diseñados específicamente para el procesamiento de señales de forma más eficiente que un µP de propósito general. Además, los sistemas embebidos se caracterizan por unas condiciones de operación muy estrictas, que se refieren a tiempos de ejecución que permitan respuestas en tiempo real para optimizar la atención remota del usuario, consumos de potencia bajos para facilitar la portabilidad del sistema, y coste razonable para obtener soluciones asumibles por el sistema sanitario. A estas condiciones de operación se unen los recursos limitados de que constan los sistemas embebidos, que requieren la optimización de las aplicaciones desarrolladas en términos computacionales [6-7]. Para este fin se hace imprescindible la comprensión a bajo nivel del hardware y software disponible en el sistema embebido, que no es necesaria cuando se desarrollan aplicaciones en sistemas de propósito general.

El objetivo principal de este trabajo es la investigación y desarrollo de una metodología general para la implementación de algoritmos para el procesado en tiempo real de señales en sistemas embebidos. La metodología se validará mediante su aplicación a la detección de caídas en un sistema de monitorización de movimiento humano, desarrollado por el GIB [8].

2. Métodos y técnicas

2.1. Descripción funcional de la metodología propuesta

Un algoritmo de procesamiento de señal alojado en un sistema embebido, en función de su complejidad matemática, puede ser implementado directamente en el sistema o por el contrario, como se muestra en general en la parte inferior izquierda de la Figura 1, mediante una herramienta matemática cuyo entorno de desarrollo integrado (IDE, en inglés) permite tanto la programación en un lenguaje de alto nivel, como la simulación del algoritmo en términos de verificación y test en un PC. Si se opta por esta segunda opción, de mayor utilidad al diseñar algoritmos de mayor complejidad que requieran

una evaluación previa de su funcionalidad, se facilita la depuración dinámica del código, acelerando por tanto su implementación.

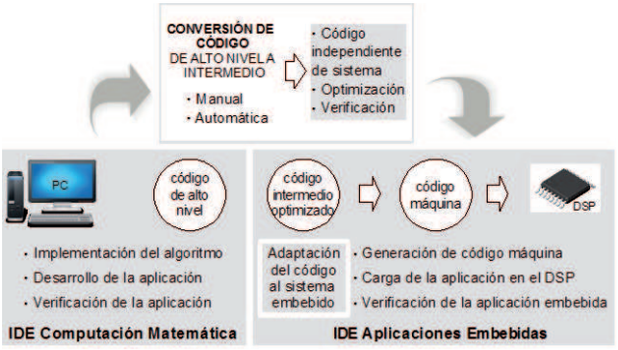


Figura 1. *Diagrama funcional del procedimiento de desarrollo de aplicaciones embebidas*

Por otro lado, la unidad central de procesamiento (CPU) del DSP que incluye el sistema embebido ejecuta directamente código en lenguaje máquina, el cual es generado a partir de la compilación del código fuente de la aplicación (ver parte inferior derecha de la Figura 1). Para esta tarea existen IDEs específicas que permiten crear el archivo objeto ejecutable correspondiente y facilitan el acceso al hardware del DSP, además de grabar la aplicación en su RAM interna.

Para generar la aplicación embebida en el sistema a partir del código desarrollado por la IDE de computación matemática, se requiere la conversión del código original desarrollado originalmente a un lenguaje de programación intermedio, como se muestra en la Figura 1 en la parte superior. En un principio podría pensarse en la reprogramación manual como única alternativa, pero existen herramientas que permiten realizar esta tarea de forma cuasi-automática.

Por último, en el desarrollo de software embebido y dado su fuerte correlación con los recursos hardware disponibles en el sistema, es recomendable adoptar un método de implementación iterativo, en lugar de los tradicionales ciclos en cascada, que resultan poco eficientes para la depuración de software. El método iterativo es utilizado por herramientas como Harmony Embedded Software (Harmony/ESW) [9], perteneciente a la familia de procesos Harmony. Consiste en desarrollar un software funcional para después depurarlo y optimizarlo progresivamente mediante cambios incrementales en ciclos de trabajo cortos, hasta cumplir los requisitos de diseño, como se observa en la Figura 2.

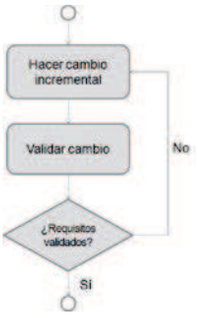


Figura 2. *Método iterativo de desarrollo de software embebido*

2.2. El sistema de monitorización de movimiento

El sistema portable de monitorización de movimiento sigue un paradigma de procesamiento distribuido formado básicamente por un sensor acelerométrico inteligente (IAU), colocado en la zona lumbar del sujeto monitorizado, y un servidor personal (PSE) [10] a modo de colgante o pul sera. El primero lleva a ca bo un procesado de la señal previo en bruto, mientras que el segundo se encarga de realizar un análisis más profundo para la determinación de eventos de interés [10-11]. Estos eventos en el caso de aplicación de este trabajo son la ocurrencia de caídas.

El PSE está formado por un conjunto de módulos embebidos encargados de diversas funcionalidades, como la operación interna del sistema, las comunicaciones con los sensores y el proveedor de servicios, o la estandarización de la información médica generada para su integración en las infraestructuras de comunicación sanitarias. Este trabajo se centra en los módulos de procesamiento, cuyo número está relacionado con la condición multimodal del servidor, que debe ser capaz de gestionar un conjunto de sensores en tiempo real, y por tanto ha de albergar diversos algoritmos para diferentes tipos de procesamiento. Por estos motivos los módulos de procesamiento embebidos presentan unos requisitos significativamente estrictos en cuanto a l a ocupación de espacio en memoria. Por otra parte, las necesidades de ejecución en tiempo real del módulo de detección de caídas, son de tipo *blando* (del inglés, *soft-realtime*), es decir, es más tolerante en cuanto al retardo de ejecución de la aplicación ya que, dentro de unos márgenes razonables, éste no es crítico para el normal funcionamiento del sistema.

El núcleo del prototipo preindustrial del PSE está formado por un DSP de punto flotante de Texas Instruments (TI) de la familia TMS320C6727. Se ha incorporado al prototipo una memoria Flash de 1MB para albergar tanto código para el procesado de señal y la gestión interna como datos. Completan el prototipo el módulo de comunicaciones, para la comunicación del PSE con el resto de elementos del sistema, y la interfaz de usuario inclusiva, formada por elementos tanto visuales como auditivos, que permiten interactuar con el servidor.

2.3. Embedded Matlab

Matlab es la IDE de computación matemática empleada, que facilita la implementación y simulación de la aplicación de un m odo ágil y dinámico. Dispone de herramientas, como el toolbox Real-Time Workshop (RTW), que permiten la conversión de una parte de código Matlab, llamado Embedded Matlab [12], a lenguaje C embebido.

Para la conversión se utiliza la orden ***emlc*** desde la línea de comandos, añadiendo el *pragma* ***%#eml*** a la función que se desea convertir. Permite además la generación de funciones en lenguaje C ejecutables desde Matlab (C Matlab Executable, C-MEX), útiles para una validación preliminar del código C que se va a generar.

2.4. Code Composer Studio

Code Composer Studio (CCS) es la IDE para desarrollar y depurar aplicaciones embebidas en DSPs y otros dispositivos de TI. Permite la compilación de código fuente y la generación de código ejecutable por el DSP. Dispone de una sistema operativo empotrado (DSP/BIOS) [13] que permite tanto configurar el DSP como depurar la aplicación embebida por medio de herramientas para el análisis en tiempo real (RTA). CCS también permite la generación de archivos binarios para el arranque de la aplicación desde una memoria externa al DSP, como la Flash del PSE, mediante el script Perl *genAIS.pl* [14].

3. Resultados

Teniendo en cuenta la metodología propuesta y los materiales empleados para el desarrollo de aplicaciones embebidas en el PSE, el procedimiento de diseño propuesto consta de las siguientes etapas (ver diagrama de la Figura 3):

1. Diseño y desarrollo de la aplicación en Matlab.
2. Adaptación del código Matlab a Embedded Matlab.
3. Opcionalmente, generación de funciones C-MEX para validación en entorno Matlab.
4. Conversión a código C por medio de RTW.
5. Depuración, optimización y verificación del código C generado en un compilador genérico.
6. Adaptación del código C a l sistema embebido. Generación y ejecución de la aplicación embebida en el DSP del PSE por medio de CCS.
7. Opcionalmente, configuración del arranque de la aplicación desde una memoria externa del sistema, mediante el script genAIS.

La verificación queda implícita en todas y cada una de estas etapas, dado que se sigue el método iterativo de desarrollo propuesto. Los resultados obtenidos en las sucesivas etapas, se contrastan con los validados por medio de simulación en el entorno Matlab, mediante los datos experimentales empleados en la primera fase.

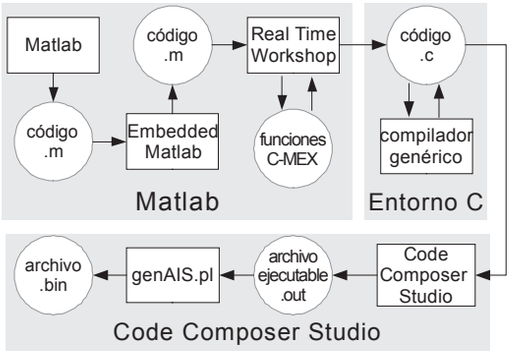


Figura 3. *Procedimiento de diseño propuesto para el sistema de monitorización del movimiento*

3.1. Aplicación a la detección de caídas

El procedimiento anterior se ha validado con el algoritmo de detección de caídas empleado por el sistema de monitorización del movimiento y ejecutado en el PSE, de modo que se ha obtenido la aplicación embebida siguiendo los pasos propuestos.

La aplicación diseñada consta de 5 funciones principales para desempeñar las tres tareas fundamentales del algoritmo: el preprocesado de la señal, el cálculo de los parámetros determinantes y la decisión acerca del evento producido [8]. Su correcto funcionamiento se ha verificado en el entorno Matlab y los resultados obtenidos se han tomado como referencia para el resto del procedimiento.

Del total de funciones Matlab que forman el algoritmo, sólo algunas están soportadas por Embedded Matlab, por lo que las restantes se han adaptado a las restricciones de este subconjunto. Cada una de las funciones principales ha sido convertida de forma independiente. Así, RTW crea un fichero específico para cada función, que contiene todos sus archivos C y de cabecera, facilitando la depuración de cada función en el entorno de compilación de C. Por tanto, se ha obtenido un código C genérico, independiente de plataforma, de forma que se facilita su operación en diversos sistemas embebidos.

Por último, mediante la IDE CCS se ha adecuado la aplicación a las características del DSP. De este modo, se ha definido el mapa de memoria y las tareas de depuración RTA mediante el archivo de configuración generado por DSP/BIOS (.tfc/.cmd). En concreto el archivo de configuración complementario (.cmd) define las secciones de memoria, en una de las cuales se ha ubicado el código de la aplicación. Finalmente, CCS ha permitido la compilación del código fuente, junto con los archivos de cabecera y de configuración para generar el archivo ejecutable como se observa en la Figura 4.

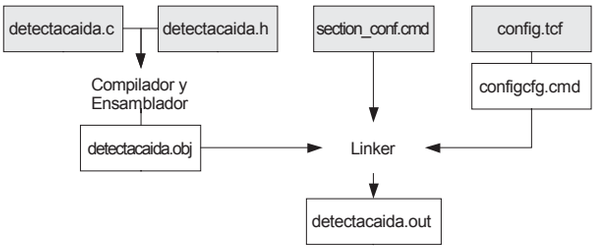


Figura 4. *Generación del archivo ejecutable*

3.2. Validación en el prototipo del PSE

Para validar la aplicación de detección de caídas, se han tomado datos de acelerometría de la batería de experimentos del GIB capturados por la IAU, cuyos resultados son conocidos [11]. La ejecución del algoritmo en el prototipo del PSE muestra los resultados esperados a través del registro de eventos y de la pantalla de la interfaz de usuario del PSE ante estos datos de entrada. De este modo se ha comprobado que el módulo embebido mantiene la sensibilidad (100%) y especificidad (96.15%) del algoritmo original simulado en el entorno Matlab [10].

Por otra parte, se han estimado las prestaciones en tiempo real del módulo de procesamiento embebido haciendo uso de las herramientas RTA. La aplicación requiere 27854944 ciclos de CPU para completar su ejecución, que corresponden a 92.85ms a la frecuencia de reloj del DSP, como se puede observar en la Tabla 1. La diferencia del retardo de ejecución del algoritmo original simulado en un PC respecto de la aplicación ejecutada tanto en la RAM del DSP como en la memoria Flash del PSE se debe a que el sistema embebido presenta unos recursos de procesamiento más limitados. No obstante, la optimización de la aplicación ha dado lugar a que el tiempo de ejecución en el sistema embebido se encuentre dentro de los objetivos planteados a priori. Por otra parte, al generar el archivo binario por medio de genAIS, se obtiene un fichero de 67KB, lo que supone una ocupación del 6.64% de una memoria Flash estándar de 1MB de capacidad, quedando disponible un 93.36% para el procesamiento de otros módulos ya previstos en el PSE.

Plataforma	PC	RAM	Flash
Tiempo de ejecución	31 ms	92.85 ms	163.2 ms
Ocupación de memoria	69 Kb	67Kb	67Kb

Tabla 1. *Comparativa del tiempo de ejecución y ocupación de memoria de la aplicación en diferentes plataformas.*

4. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto una metodología general para el desarrollo de algoritmos en sistemas embebidos en tiempo real, y se ha aplicado a la detección de caídas mediante un sistema de monitorización de movimiento humano. La conversión automática ha facilitado el desarrollo del algoritmo en un lenguaje de alto nivel, lo que ha permitido dedicar más tiempo a la depuración y optimización de bajo nivel posteriores en el sistema embebido. Una vez implementado el algoritmo en el DSP, se han evaluado las prestaciones de la aplicación, enfocadas por una parte a la especificidad y sensibilidad en la detección de caídas, y por otra a su ejecución en tiempo real, mediante la estimación de la ocupación en memoria y al tiempo de ejecución de la aplicación.

En primer lugar, la aplicación embebida mantiene las mismas prestaciones en cuanto a especificidad y sensibilidad que el algoritmo inicial, ejecutado en un entorno de simulación desde PC. Por otro lado, el código del módulo de procesamiento presenta una ocupación que deja disponible un alto porcentaje de la misma para el procesamiento de los datos procedentes de otros sensores ya previstos del PSE, cumpliendo así con las condiciones de diseño establecidas. La aplicación invierte menos de una décima de segundo en emitir una decisión acerca del evento producido, lo que supone una latencia razonable y adecuada a este sistema de tiempo real blando. Los resultados obtenidos cumplen los requisitos de diseño para el sistema de monitorización del movimiento y por tanto queda comprobada la viabilidad de los métodos y técnicas expuestos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI082023) y por la Dirección General de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (P08-TIC-040699). El CIBER-BBN es una iniciativa enmarcada en el VI Plan Nacional I+D+i 2008-2011, Iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, Acciones CIBER y financiada por el Instituto de Salud Carlos III con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Referencias

[1] Página web del Instituto de Mayores y Servicios Sociales (Imserso), "Las personas mayores en España", 2008, http://www.imserso.es/imserso_01/documentacion/estadisticas/informe_ppmm_2008/index.htm (Consultada: Junio 2011).

[2] Kenny ML. Exploring the Business and Social Impacts of Pervasive Computing. *IBM Zurich Research Laboratory*, 2006.

[3] Wan D, Taveras LE. The business of pervasive healthcare. Pervasive Computing in Healthcare (CRC Press), 2007, pp. 275-298.

[4] E. Mattila, Korhonen I, Saranummi N. Mobile and personal health and wellness management systems. Pervasive Computing in Healthcare (CRC Press), 2007, pp. 105-134.

[5] Chassaing R, Reay D. Digital Signal Processing and Applications with the TMS320C6713 and TMS320C6416 DSK. Wiley-Interscience, 2008.

[6] Marwedel P. Embedded System Design: Embedded Systems Foundations of Cyber-Physical Systems. Springer, 2010

[7] Seepold R. Solutions on E mbedded Systems. Springer, 2011.

[8] Estudillo Valderrama MA, Roa LM, Reina Tosina LJ, Naranjo Hernández D. A Proposal of a Fall Detection Algorithm for a MultiDevice Personal Intelligent Platform. *8th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering (BIBE)*, 2008, pp.1-4.

[9] Douglass BP. Real-Time Agility: The Harmony/ESW Method for Real-Time and Embedded Systems Development. Addison-Wesley Professional, 2009.

[10] Estudillo Valderrama MA, Roa LM, Reina Tosina LJ, Naranjo Hernández D. Design and Implementation of a Distributed Fall Detection System-Personal Server. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine (TITB)*, 2009, pp. 874-881.

[11] Naranjo Hernández D, Roa LM, ReinaTosina LJ, Estudillo Valderrama MA, Barbarov G, "Personalization and Adaptation To the Medium and Context in a Fall Detection System," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine (TITB)*, 2011 (en revisión).

[12] The MathWorks, Inc. "Embedded MATLAB®. User's Guide", 2010.

[13] Texas Instruments "TMS320 DSP/BIOS v5.41 User's Guide", Literature Number: SPRU423H, 2009.

[14] Baldwin K. Using the TMS320C672x Bootloader. Texas Instruments Application Report SPRAA69D, 2009.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Ingeniería de la Rehabilitación 2

Moderadores: Joaquín Roca, José Mª Tormos
Auditorio Pizarro: Siemens

La RM Molecular simultánea de cuerpo entero ya está aquí.

La tecnología más avanzada en RM de 3T y la última generación de Imagen Molecular se integran por primera vez en un escáner con adquisición simultanea: Biograph mMR. A día de hoy, sólo Siemens puede ofrecer un sistema tan innovador, que redefine la visualización de imagen clínica, el diagnóstico, tratamiento y gestión de la enfermedad. El potencial de este equipo sin precedentes abre nuevas vías de investigación y facilita extraordinarias aplicaciones clínicas. Para aumentar nuestra comprensión de la vida e impactar en la provisión sanitaria. ¿Qué vas a hacer? **www.siemens.com/mMR**

Answers for life.

Efectos de la estimulación neuroprotésica sobre la regeneración funcional de nervio periférico seccionado

C. Herrera-Rincón, M. Ríos-Torres, S. Marín-Izquierdo, C. Torets, A. Córdoba-Claros, M. Loor-Flores, F. Panetsos

Grupo de Neurocomputación y Neurorobótica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, fivos.panetsos@opt.ucm.es

Resumen

El desarrollo de neuroprótesis que, idealmente, permitan el control y destreza de movimientos así como un feedback sensitivo natural en pacientes amputados, requiere la conexión directa y modalidad-específica de nervio periférico (fibras sensitivas-sensores y fibras motoras-efectores) con el sistema electrónico. Numerosos trabajos han demostrado que la estimulación eléctrica (ES) puntual tiene efectos beneficiosos sobre el crecimiento de nervio periférico lesionado. Sin embargo, pocos estudios se centran en los efectos de la estimulación neuroprotésica, a largo plazo, del nervio periférico y su consecuente impacto a nivel del sistema nervioso central. Aquí, presentamos un diseño experimental para evaluar los efectos de la estimulación eléctrica crónica sobre la regeneración de nervio periférico modalidad-específica en un modelo in vivo de rata. Los resultados preliminares sugieren que la ES crónica tiene efectos medibles sobre la tasa de regeneración axonal, acelerando drásticamente la reinervación del extremo distal. El método de evaluación histológica, mediante aplicación secuencial de trazadores retrógrados fluorescentes, permite asimismo identificar y cuantificar las neuronas en regeneración en función de su modalidad. El diseño experimental propuesto supone un método avanzado e insesgado para el estudio de la interfaz nervio-máquina y el impacto biológico de la estimulación neuroprotésica sobre las lesiones de sistema nervioso.

1. Introducción

La interfaz directa entre nervios periféricos seccionados y sistemas robóticos avanzados parece una esperanzadora herramienta para conseguir el control motor y la percepción sensorial a través de sustitutos biónicos [1]. Las prótesis neurales no funcionan de forma aislada, sino que operan en el cuerpo del paciente. Esto aporta un nivel de complejidad dinámica que, obligatoriamente, debe ser tenido en cuenta para desarrollar sistemas "inteligentes" que reemplacen de forma funcional los miembros perdidos en amputados. El wetware [2] no sólo está constituido por el ambiente biológico inmediato que rodea el implante, sino también por todas las relaciones y criptoprocesos que derivan del acoplamiento entre un sistema natural con otro artificial. A diferencia del hardware y software propios del dispositivo robótico, el wetware en una neuroprótesis es por sí mismo de naturaleza dinámica y está en constante cambio. Las oportunidades que ofrece la ingeniería robótica, tomadas incluso como potenciales estrategias terapéuticas, permitirá explotar la capacidad reorganizativa del sistema nervioso [3].

El sistema nervioso periférico (SNP) tiene per se la capacidad para regenerar tras lesión, incluso cuando ésta supone discontinuidad del axón. Sin embargo, la reinervación del extremo distal o target es generalmente muy insatisfactoria y raramente se consigue una completa recuperación funcional (revisado en [4]). Uno de los factores que más contribuye a este hecho es la desorientación de las fibras para reinervar la diana natural en función de su naturaleza (sensitiva vs. motora). Si lo trasladamos a la dimensión robótica, para conseguir una conexión funcional nervio-máquina, las fibras sensitivas deberían crecer y conectarse a los sensores y las fibras motoras reinervar los efectores de la neuroprótesis.

Uno de los elementos clave de la prótesis neural es la estimulación eléctrica "artificial" que sustituye al input natural. Numerosos trabajos enfocados a la clínica de las lesiones de nervio periférico, investigan la estimulación eléctrica puntual, aplicada directamente sobre el cabo proximal del nervio lesionado, como estrategia terapéutica para acelerar la velocidad de crecimiento del nervio reparado y promover la regeneración modalidad específica [5], revisado en [6]). Sin embargo, su eficacia tras amputación o lesión irreversible es prácticamente desconocida. Del mismo modo, no hay estudios que muestren los efectos de una estimulación a largo plazo, o crónica, sobre la regeneración funcional de nervios lesionados.

La ES crónica, liberada a través de un sistema neuroprotésico, podría tener efectos medibles sobre la regeneración de un nervio periférico seccionado. Así mismo, la valoración cuantitativa de las consecuencias biológicas en función de los parámetros de estimulación, ayudaría al desarrollo de neuroprótesis avanzadas adaptadas a la dinámica del sistema nervioso. Considerando esto, hemos diseñado un modelo experimental in vivo que permita evaluar morfológicamente los efectos de la ES crónica o neuroprotésica sobre el crecimiento diferencial (sensitivo vs. motor) de las fibras de un nervio periférico mixto seccionado.

2. Materiales y Métodos

En nuestro trabajo empleamos ratas hembras adultas, cepa Wistar, con un peso aproximado entre 220-250g. Los animales fueron divididos en dos grupos experimentales, en función de la manipulación en el nervio periférico: i) grupo Control (C), animales con sección y reparación inmediata término-terminal del nervio ciático, y ii) grupo

Estimulación (S), animales con la misma manipulación que el grupo C, pero que fueron sometidos a estimulación eléctrica crónica durante 4 semanas. Tras la recuperación de las cirugías y durante el periodo de experimentación, los animales fueron estabulados a temperatura constante de 22-24ºC, con una humedad relativa del 55% y con libre acceso a agua y comida. La manipulación animal, estabulación, cirugía y eutanasia fueron llevadas a cabo de acuerdo a la actual legislación nacional (R.D. 1202/2005) y a las directrices de la Unión Europea sobre esta materia (86/609/CEE).

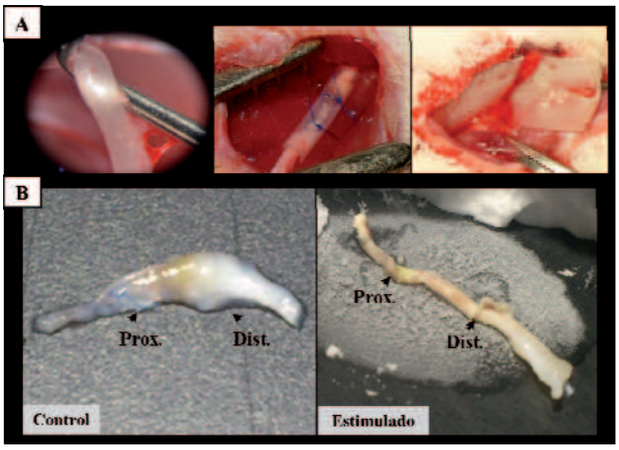


Figura 1. *A) Imágenes representativas de la cirugía de sección-reparación del nervio ciático de rata. B) Extracción de nervios en regeneración de los grupos Control y Estimulado. Se indica la zona de crecimiento (regeneración) entre los extremos neurales proximal (Prox.) y distal (Dist.) previamente separados.*

2.1. Cirugía. Reparación neural

Todas las cirugías fueron realizadas bajo anestesia inhalada (Isofluorano, IsoFlo®, 5% inducción/1.5% mantenimiento) y en condiciones asépticas. Los animales de ambos grupos de experimentación fueron sometidos a transección unilateral del nervio ciático. Tras la exposición, el nervio fue cuidadosamente limpiado y disecado del tejido conectivo subyacente (Fig. 1A izquierda). La sección tuvo lugar 5 mm proximal al sitio de bifurcación del nervio en peroneo común y tibial. Los cabos proximal y distal fueron introducidos en un implante de silicona biocompatible curada con platino (Sanitech®), suturados a éste a través del epineuro con nylon 8-0 (Ethicon) y separados por un gap de 2.5 mm (Fig.1A centro). Previo a la tubulización neural, fue aplicado en el extremo nervioso proximal el primer neurotrazador retrógrado (FastBlue, FB, sección 2.3.). En los animales Control se procedió al cierre de la incisión dermal con seda 4-0 y se mantuvieron en período post-operativo hasta su completa recuperación. En los animales Estimulados, tras la reparación, se llevó a cabo la implantación subepitelial dorsal del sistema neuroprotésico y su conexión directa con el nervio seccionado. La estimulación eléctrica comenzó, por tanto, inmediatamente tras la lesión. Una vez la neuroprótesis fue fijada en el interior del animal, se procedió al cierre tisular y recuperación de los animales.

Tras el periodo de experimentación, cuatro semanas desde la lesión del nervio, todos los animales fueron nuevamente intervenidos para la aplicación del segundo trazador fluorescente (FluoroRuby, FR, sección 2.3.). El implante tubular fue extraído, permitiendo la evaluación macroscópica de la reinervación del extremo distal (Fig. 1A derecha). El FR fue depositado en una plataforma plástica de para fina (Parafilm®, Pechiney Plastic Packaging Company) para asegurar el contacto directo con el tejido neural. La aplicación tuvo lugar a 3 mm de la sutura epineural del cabo distal y tras realizar la transección completa de las fibras.

2.2. Neuroprótesis. Estimulación eléctrica crónica de nervio periférico lesionado.

La estimulación neuroprotésica se consiguió mediante un dispositivo electrónico (circuito y batería) implantado en el dorso del animal. El circuito fue diseñado para obtener pulsos eléctricos de 0,1 ms de duración liberados a 20 Hz con una intensidad de 3 V. Estos parámetros de estimulación se corresponden con la frecuencia de descarga de las motoneuronas de las extremidades inferiores y han sido los más efectivos para promover la regeneración de nervio periférico en estudios previos con estimulaciones puntuales (1 hora) [5;7]. El electrodo de estimulación negativo (cátodo) fue colocado alrededor del extremo nervioso proximal, tipo hook, y estabilizado con nylon 9-0. El electrodo positivo (ánodo) se insertó en el músculo piriforme adyacente.

Para asegurar la biocompatibilidad y estabilidad a largo plazo, la neuroprótesis (circuito, batería y electrodos) fue recubierta con silicona maleable curada con platino, consiguiendo a su vez la estanqueidad del sistema.

2.3. Evaluación histológica. Neurotrazadores retrógrados fluorescentes

Para la evaluación morfológica de la regeneración diferencial, diseñamos un método secuencial de marcaje con neurotrazadores retrógrados fluorescentes. Actualmente no existen marcadores específicos para cada modalidad de fibra, lo que imposibilita el análisis diferencial a nivel del nervio regenerado. Con el método propuesto, el crecimiento diferencial es analizado a nivel de los cuerpos celulares que proyectan las fibras a través del implante.

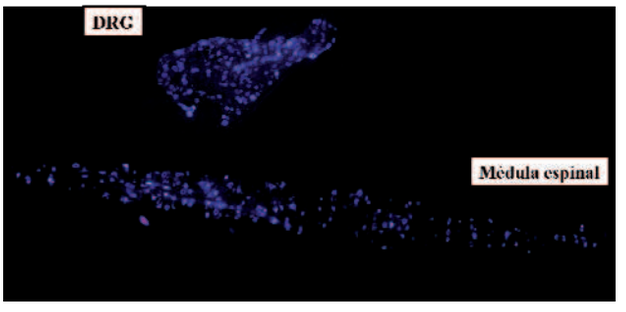


Figura 2. *Micrografías de fluorescencia de neuronas sensitivas (DRG) y motoras (médula espinal) positivas para FastBlue.*

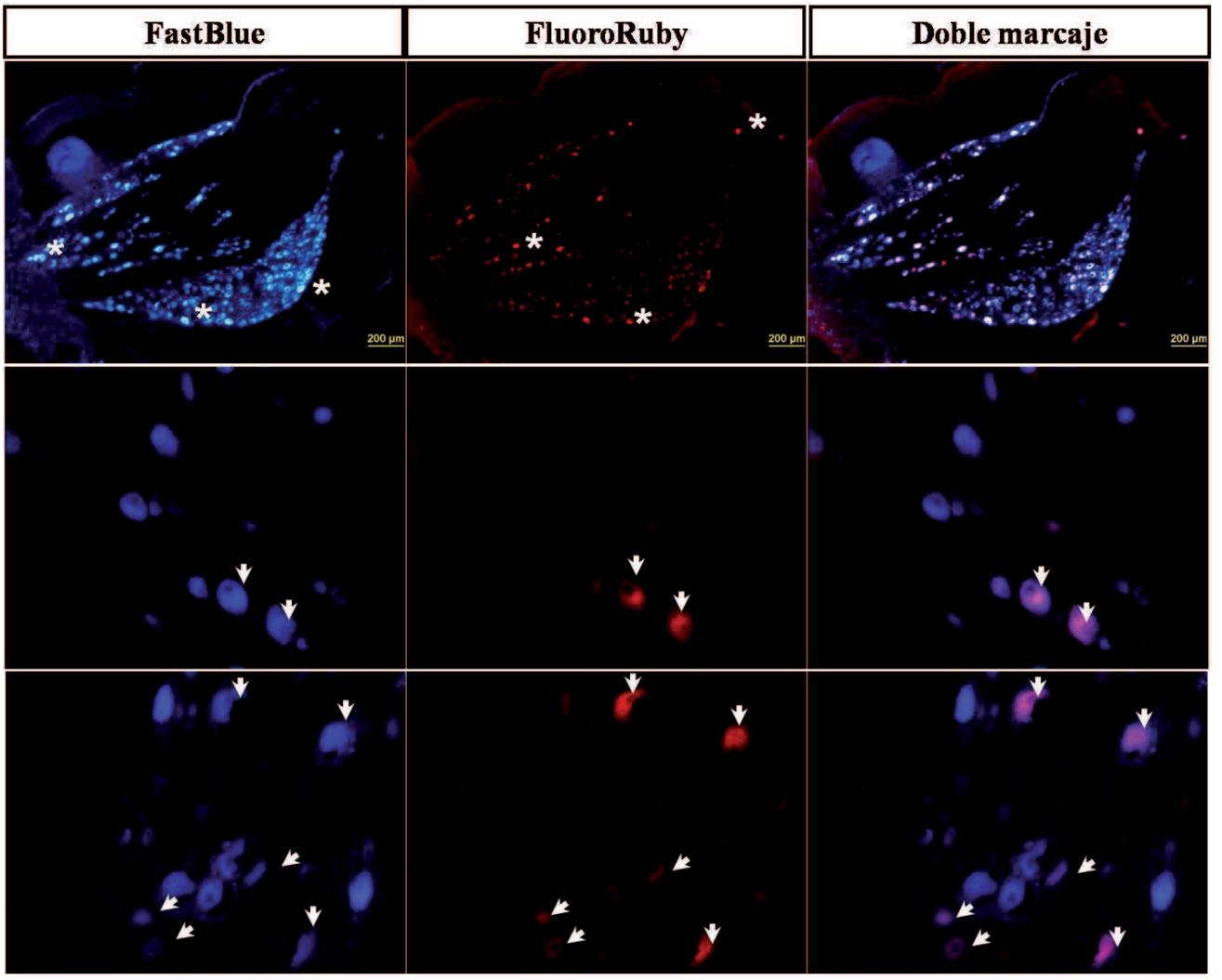


Figura 3. *Micrografías de fluorescencia de gran aumento de neuronas sensoriales DRG Se muestran secciones (en filas), iluminadas para cada trazador: FastBlue (columna izquierda); FluoroRuby (columna intermedia); y doble marcaje FB+FR (columna derecha). Los asteriscos en la panorámica (arriba) y las flechas blancas en los detalles (medio, abajo) indican neuronas positivas. Arriba) Panorámica de Ganglio L4 de grup, mostrando las neuronas que captaron el primer trazador en t=0 , las neuronas que reinervaron el extremo distal captando el segundo trazador (t= 4 semanas), y solapamiento de ambas para determinar el pocentaje de neuronas sensitivas en regeneración. Medio y abajo) El análisis cualitativo demostró la homogeneidad en los resultados de cada grupo experimental. Tras transección e inmediata tubulización de los extremos dañados (FB+), en implantes de silicona sin estimulación eléctrica (grupo Control, medio) un menor número de neuronas sensoriales sobreviven a la lesión (FR+), reinervando el target distal un bajo porcentaje (doble marcaje). La estimulación eléctrica crónica parece aumentar la proporción de neuronas DRG que atraviesan el sitio de lesión, y (re)conectan el extremo nervioso distal.*

Las neuronas sensitivas y motoras se ubican en dos estructuras físicamente aisladas y diferenciadas: ganglios de la raíz dorsal (DRG) y médula (Sp), respectivamente. El estudio independiente de cada estructura posibilita determinar los porcentajes neuronas, modalidad-específicas, que han sobrevivido y regenerado a través del implante.

Los trazadores son aplicados por contacto directo con fibras lesionadas, capturados por éstas y transportados retrógradamente hasta su almacenaje en el soma celular. El primer trazador, aplicado inmediatamente tras la lesión (t=0), es captu rado por la práctica totalidad de las neuronas. En el breve espacio de tiempo que dura la exposición al trazador (30 min), la muerte celular es despreciable. El trazador utilizado, FastBlue (FB, GMBH and Co. KG, Gross.Umstadt, Germany, 5%), llega al soma en 48 horas y se mantiene estable durante, al menos, tres meses. Nuestro modelo de 4 semanas, por tanto, no compromete la estabilidad de la fluorescencia. El segundo trazador, FluoroRuby (FR, Molecular Probes®, 10%), es aplicado tras el periodo de regeneración (t= 4 semanas) en el extremo distal reinervado. Por tanto, sólo las fibras que han crecido a lo largo del implante, y traspasado 3 mm el cabo distal pueden capturarlo.

Una vez transcurrido el tiempo de transporte del segundo trazador, 7 días para FR, se procedió al sacrificio de los animales por perfusión intraventicular de suero salino estéril (0.9% NaCl) seguido de paraformaldehído al 4% en solución tamponada (PB 0.1 M, pH 7.2-7.4). Tras la fijación, se extrajeron los DRG y segmentos medulares correspondientes al nervio ciático (L4-L6) para su procesamiento histológico. Las muestras fueron

crioprotegidas en sacarosa 30 % (en PB 0.1 M) para su seccionamiento en criostato a -20ºC. Se llevó a cabo un seccionamiento secuencial sistemático en tres series (estudio de FB, FR, y tinción de rutina) con un grosor de 10 µm a lo largo del eje horizontal. Todos los análisis morfológicos se llevaron a cabo en un microscopio de fluorescencia Olympus BX51, con ayuda de un sistema informático interactivo que comprende una platina monotorizada de alta precisión, un microcator con una resolución de 0.5 mm (Heidenhain VZR401), una video-cámara JVC TK-C1380 y un video monitor de alta resolución. Los filtros utilizados fueron de 360nm y 580nm para el FastBlue y FluoroRuby, respectivamente.

3. Resultados

3.1. Evaluación macroscópica del nervio en regeneración.

El examen macroscópico durante la disección final evidenció, en todos los animales, la reorganización tisular en la zona de la intervención. En el grupo C se apreció crecimiento axonal y reinervación del cabo distal en todos los casos. Los fascículos nerviosos crecidos en el interior del implante estaban embebidos en una densa matriz de tejido conjuntivo y desechos lipídicos y organizados de forma que el área de la sección transversal distal siempre fue menor que la de regeneración, con un ensanchamiento en la zona central (Fig.1B izquierda). En el grupo S se detectó una regeneración altamente organizada a lo largo del implante, produciéndose la reconexión del nervio en todos los casos (Fig.1B derecha). El paquete de fibras regeneradas alcanzó las dimensiones del nervio original, no manipulado, sin adquirir el engrosamiento central tan notable en los casos control.

3.2. Evaluación histológica del crecimiento diferencial.

La visualización bajo microscopio de las neuronas sensoriales y motoras (Fig.2) evidenció que nuestro diseño de marcaje secuencial es válido para evaluar la regeneración modalidad-específica y que todas las técnicas histológicas (perfusión, tratamiento del tejido, esquema de seccionamiento, etc.) concluyeron con éxito.

El análisis morfológico cualitativo preliminar mostró un mayor número de neuronas DRG doblemente marcadas (FB/FR-positivas) en los animales S respecto al grupo C (Fig.3).

4. Discusión

El diseño de marcaje secuencial con FB y FR es posible puesto que ambos trazadores i) son rec apturados por axones que han sufrido daño o lesión, ii) emiten fluorescencia en distinta longitud de onda facilitando la identificación de las neuronas positivas bajo sendos filtros (esto evita dobles marcajes simultáneos dudosos), iii) los axones los toman por igual (sin posibles diferencias en la afinidad) y iv) son estables durante periodos superiores al de nuestra experimentación.

En todos los casos de estudio, C y S, se produjo crecimiento y reinervación del extremo distal. Este hecho quedó demostrado microscópicamente por la presencia de neuronas positivas al segundo trazador (FR+, rojo). La abundante y organizada regeneración detectada en los animales estimulados, nos permite sugerir que *a priori* la ES crónica aplicada de forma continua al cabo proximal de un nervio periférico seccionado tiene efectos cuantificables sobre el crecimiento axonal.

La valoración cuantitativa de los efectos reales de las prótesis neurales sobre el *wetware* subyacente permitirá establecer modelos de optimización de los parámetros de estimulación y explotarlos como herramientas terapéuticas para las lesiones del sistema nervioso.

Agradecimientos

Financiado por el Plan Regional de la Comunidad Autónoma de Madrid para la Innovación en Biotecnología 234/2009 a Fivos Panetsos y una Beca FPI-UCM a Celia Herrera Rincón.

Referencias

[1] Garde K, Keefer E, Botterman B, Galvan P, Romero MI. Early interfaced neural activity from chronic amputated nerves. *Frontiers in Neuroengineering*, vol 2, 2009, pp 5

[2] Fallon JB, Irvine DR, Shepherd RK. Neural prostheses and brain plasticity. *Journal of Neural Engineering*, vol 6, 2009, pp 065008

[3] Gonzalez Andino SL, Herrera-Rincon C, Panetsos F, Grave de Peralta R. Combining BMI Stimulation and Mathematical Modeling for Acute Stroke Recovery and Neural Repair. *Frontiers in Neuroscience,* vol 5, 2011, pp 87

[4] Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol 8, 2003, pp 236-250

[5] Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *Journal of Neurosience*, vol 20, 2000, pp 2602-2608

[6] Gordon T, Brushart TM, Chan KM. Augmenting nerve regeneration with electrical stimulation. *Neurological Research*, vol 30, 2008, pp 1012-1022

[7] Asensio-Pinilla E, Udina E, Jaramillo J, Navarro X. Electrical stimulation combined with exercise increase axonal regeneration after peripheral nerve injury. *Experimental Neurology*, vol 219, 2009, pp 258-265

Entornos virtuales de vídeo interactivo para neurorrehabilitación cognitiva

J.M. Martínez-Moreno[1,2], P. Sánchez-González[1,2], M. Morell Vilaseca[3], A. García Rudolph[3], S. González Palmero[4], A. García-Molina[3], T. Roig Rovira[3], C. Cáceres Taladriz[1,2], J.M. Tormos Muñoz[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), E.T.S.I. de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {jmartinez,psanchez,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Institut Guttmann – Hospital de Neurorrehabilitación, Badalona, España, {mmorell,agarciar,agarciam,troig,jmtormos}@guttmann.com

[4] Lavinia Interactiva, Barcelona, España, sgonzalez@laviniainteractiva.com

Resumen

En pocos años, la discapacidad de origen cognitivo será uno de los principales problemas de salud. El déficit cognitivo influye en la ejecución de todas las actividades de la vida diaria. Pacientes con una afección de este tipo ven alterados su entorno social y familiar. Por todo ello, se hace imprescindible el desarrollo de programas de rehabilitación que permitan minimizar las consecuencias de las lesiones adquiridas y restituir o compensar las funciones afectadas. En la actualidad nos encontramos en un momento de cambio en las metodologías de la neurorrehabilitación, donde los entornos virtuales digitales interactivos son una fuente de innovación y una ventana terapéutica para la generación de nuevas estrategias basadas en una rehabilitación personalizada, monitorizada y ubicua, con la que lograr el máximo nivel de realización en las actividades de vida diaria. En este trabajo de investigación se plantea el uso del vídeo interactivo como medio tecnológico para realizar las terapias de rehabilitación cognitiva. Se presenta una prueba de concepto de una actividad de vida diaria y su posterior análisis por el equipo clínico del Institut Guttmann. Los resultados preliminares apoyan su uso para alcanzar una rehabilitación basada en el nuevo paradigma.

1. Introducción y análisis de antecedentes

En la actualidad un alto porcentaje de la población mundial se ve afectada por patologías que causan algún tipo de discapacidad de origen neurológico [1]. Previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) apuntan a que en 2020 la discapacidad de origen cognitivo será uno de los principales problemas de salud, en relación a la repercusión global de las enfermedades [1][2].

Los procesos cognitivos determinan hasta la más sencilla de las tareas de la vida diaria [3]. Así, aquellas personas que tras sufrir una lesión cerebral presentan alteraciones en sus funciones cognitivas verán reducida su autonomía e independencia, lo cual afectará a su calidad de vida [4]. Por todo lo anterior, se hace necesario el desarrollo de programas de neurorrehabilitación dirigidos a restituir, minimizar y/o compensar las alteraciones funcionales manifestadas en las personas afectadas [1].

La rehabilitación neuropsicológica se sirve de estrategias de intervención restitutivas o compensatorias, para lograr, en función de las capacidades preservadas y afectadas, que la persona afectada alcance el máximo nivel de autonomía en su vida cotidiana [5]. La rehabilitación cognitiva, como parte de la rehabilitación neuropsicológica, tiene como objetivo reducir el impacto de las condiciones discapacitantes con el fin de mejorar su calidad de vida y la de su entorno familiar.

En neurorrehabilitación se está evolucionando desde los sistemas tradicionales, basados en sesiones presenciales de trabajo personal y síncrono entre terapeuta y paciente, hasta la implantación de sistemas de rehabilitación cognitiva basado en el uso de nuevas tecnologías. Así, el empleo de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) ha abierto un inmenso campo para la investigación y desarrollo de nuevas propuestas para la rehabilitación cognitiva. El uso de este tipo de tecnologías en rehabilitación nos deja soluciones que abordan el reto de encontrar procesos de rehabilitación de secuelas cognitivas con terapias de alta intensidad y extensión en el tiempo suficiente dentro de un marco económico sostenible.

En los últimos años se han elaborado diversos programas de telerrehabilitación cognitiva como DISCOGNITIOS [6] que ofrece servicios adaptados a personas mayores que sufren algún tipo de déficit cognitivo. De una forma más general en los proyectos PREVIRNEC [7][8] y Neurolearning [9] se ha desarrollado una plataforma de telerrehabilitación cognitiva para terapias basadas en la rehabilitación intensiva, personalizada y estructurada a partir de los perfiles de afectación.

Otra de las tecnologías que se explotan dentro de estas metodologías es la realidad virtual. Se emplea para la generación de entornos virtuales en sistemas de rehabilitación cognitiva. Un ejemplo es el sistema SOFTHAVEN [10] que utiliza un entorno virtual ambientado en una cocina para evaluar las habilidades cognitivas de pacientes que han sufrido un daño cerebral adquirido. A pesar de los avances que ha aportado la inclusión de estas tecnologías a la neurorrehabilitación, el modelo actual de rehabilitación está cambiando hacia un nuevo paradigma basado en una rehabilitación personalizada, monitorizada, y ubicua con una valoración

continua de la eficacia y la eficiencia de los procedimientos, con capacidad de generar conocimiento [11].

El vídeo interactivo (VI) es una tecnología que permite al terapeuta trabajar con escenarios virtuales donde recrear las actividades de la vida diaria más importantes para cada individuo y donde la demanda ambiental para cada sujeto se ajuste al nivel de trabajo y la modulación pautada por el terapeuta. En este trabajo de investigación se entiende el vídeo interactivo como cualquier aplicación de vídeo en la que la secuenciación y selección de los mensajes (información) se determina por la respuesta del usuario.

En este trabajo se presenta la tecnología de VI como motor para la generación de los entornos virtuales rehabilitadores. Así, el VI se postula como fuente de innovación y ventana terapéutica ideal para abordar el reto que plantea el nuevo paradigma de la neurorrehabilitación, la generación de terapias ubicuas, personalizadas y basadas en la evidencia clínica.

2. El Vídeo Interactivo como medio rehabilitador

Durante los últimos años, la presentación de la información ha sufrido grandes cambios debido al desarrollo de sistemas de computación que son capaces de procesar y mostrar grandes cantidades de información de forma instantánea. Debido a este exceso de información, se ha incrementado el interés en el estudio de tecnologías como el VI, que no sólo muestren información al usuario, sino que lo hagan partícipe de ella comprometiéndolo activamente en el proceso de comunicación.

La interactividad se consigue mediante la asociación de una interacción a cualquiera de los elementos que aparecen en las escenas del vídeo, quedando definido dicho elemento como zona caliente. De esta forma, el usuario interviene durante la reproducción del vídeo modificando el flujo de acción en función de la zona caliente sobre la que haya actuado. La Figura 1 recoge una secuencia de fotogramas que muestran la acción desencadenada en el vídeo como respuesta a la intervención del usuario sobre una zona caliente.

Las aplicaciones de un VI son muy diversas, entre ellas destacan su uso con fines lúdicos o de entretenimiento y las aplicaciones con objetivos didácticos o de aprendizaje. En este trabajo de investigación se plantea su aplicación dentro del ámbito de la rehabilitación cognitiva. Existen experiencias previas de aplicación del VI en el campo de la formación, en las que se ha demostrado [12][13] su eficacia y utilidad así como la satisfacción de los usuarios que la han utilizado. De todo ello, podemos asegurar que una de las principales ventajas que posee el empleo VI es la posibilidad de organizar, adaptar y optimizar la información teniendo en cuenta el esquema cognitivo de los receptores.

Además, la ventaja de trabajar con contenidos dinámicos interactivos sobre contenidos no interactivos radica en una mayor capacidad de personalización. Esto, unido a la gran cantidad de grados de configuración que ofrece esta tecnología a los terapeutas para la generación de las actividades, les permite una mayor precisión sobre el control de los requisitos cognitivos que se le exigirán a los usuarios (pacientes) a la hora de la ejecución de la tarea.

Las características intrínsecas del VI, así como su influencia en las capacidades cognitivas y sus propiedades demostradas en otros campos como la enseñanza, hacen pensar en el VI como tecnología soporte de las terapias cognitivas basadas en el nuevo paradigma de rehabilitación.

La principal hipótesis de partida sobre la que se desarrolla este trabajo de investigación es que el VI soporta un proceso de rehabilitación personalizado ya que utiliza un gran número de sistemas de símbolos configurables según el perfil de afectación del paciente. Por ello, permite una adaptación al progreso del paciente, es decir, sincronizar el proceso de rehabilitación con las necesidades o ritmos marcados por sus habilidades cognitivas.

Además, con el VI se logra llevar a cabo una rehabilitación centrada en actividades o gustos del paciente, que resulta clave en su motivación, mejorando así la efectividad del tratamiento y aumentando la satisfacción del paciente. Permite la generación de entornos virtuales basados en imágenes reales, lo cual facilita la inmersión de los pacientes dentro del contexto virtual en el que se desarrolla las actividades de la vida diaria (AVD) en las que se centra el proceso rehabilitador.

Las AVD desarrolladas sobre esta tecnología permitirán la potenciación de las distintas funciones cognitivas, mediante el fomento de tareas de aprendizaje, memoria, atención, toma de decisiones o comprensión del lenguaje, entre otras.

Figura 1.*Secuencia de fotogramas correspondiente a la interacción del usuario con un elemento activo del vídeo*

3. Prueba de concepto

Con el fin de comprender las posibilidades que puede ofrecer esta tecnología dentro del campo de la rehabilitación cognitiva, se ha desarrollado una prueba de concepto de una tarea sobre la actividad de vida diaria "ir a comprar el pan". El resultado de este demostrador es un entorno virtual interactivo que explota el potencial del VI en entornos de rehabilitación. Durante la ejecución del vídeo el paciente deberá ir tomando una serie de decisiones para llegar al final y lograr el objetivo general marcado por el terapeuta en la AVD.

En la AVD elegida para la prueba de concepto, el paciente recorrerá de forma virtual una serie de escenas (desde que se encuentra sentado en el sofá de casa hasta la final en la que compra el pan en la panadería) que representan los pasos a seguir para alcanzar el objetivo final de la misma. En cada una de las distintas escenas se le exigirá al paciente que interactúe con el vídeo para seguir avanzando por la actividad, siendo de esta forma él mismo, con el apoyo de más o menos estímulos, quien establezca el flujo de acción que se seguirá de entre todos los posibles, y en cierta forma, sea el paciente el que determine qué ocurrirá a continuación en el vídeo.

El guión completo de la actividad ha sido diseñado por el equipo clínico del Institut Guttmann, describiendo para ello cada una de las escenas que lo componen. Además de definir lo que se verá en cada escena (objetos, personajes, etc.) los terapeutas identifican los instantes de la misma en los que se va a requerir de una intervención del paciente. Para cada una de estas intervenciones se detalla la forma en la que el paciente debe interaccionar con el vídeo, y las consecuencias de esa interacción. Definir esto último implica detallar tanto la relación que se establece entre escenas como la respuesta del vídeo, consecuencia de dicha interacción, dando como resultado un árbol de decisión o mapa de actividad del vídeo interactivo.

En la prueba de concepto desarrollada, existen tres escenarios diferentes:

- *Casa*: la tarea comienza con el paciente sentado en el sofá y tiene que salir de la casa habiendo cogido previamente las llaves y la cartera.
- *Calle*: el paciente acaba de salir del portal y tiene que dirigirse hasta la panadería que se encuentra a unos metros de distancia al otro lado de la calle.
- *Panadería*: el paciente tiene que interactuar con la panadera para pedirle y pagarle el pan.

Para la prueba de concepto se ha implementado el VI correspondiente al primero de los escenarios: *La Casa*. En la Figura 2 se observa un fotograma correspondiente a una las primeras escenas de la actividad, en la que el sujeto todavía se encuentra sentado en el sofá.

Figura 2. *Captura del escenario Casa del Vídeo Interactivo*

Cualquiera de los elementos que se observan en la escena puede haber sido definido por el terapeuta como zona caliente. Para establecer las regiones como tales, es necesario aplicar algoritmos de detección y seguimiento de objetos sobre el vídeo. Mediante estos métodos, automáticos y/o semiautomáticos, se obtiene la localización y seguimiento a lo largo de la secuencia de los fotogramas necesarios para los distintos elementos (imágenes, objetos virtuales, textos, etc.). Una vez que el objeto de interés está identificado y preparado para ser seguido por el vídeo durante el tiempo necesario se le puede asociar la acción determinada. Esta acción asociada conformará la respuesta para una interacción del paciente según lo haya definido el terapeuta.

3.1. Validación Clínica

Una vez desarrollado el primer escenario de la AVD, se ha realizado un análisis de viabilidad de la tecnología de VI. Para ello, se presentó el entorno virtual generado al equipo clínico del Institut Guttmann, con el objetivo de que valoraran el potencial del VI como elemento rehabilitador. De este estudio realizado con el equipo clínico, se extraen las conclusiones que se exponen en este apartado.

Dentro del marco clínico de la terapia de rehabilitación, el objetivo es enseñar y/o facilitar a los sujetos habilidades necesarias para la vida cotidiana como un "ejercicio cognitivo" que además, permite al terapeuta graduar la dificultad e introducir estímulos distractores, como elementos fundamentales de la rehabilitación neuropsicológica. Así, permite la creación de bibliotecas de tareas y combinación de las mismas con diferentes grados de dificultad.

El VI posibilita el entrenamiento de las mismas funciones cognitivas a través de diferentes tareas, logrando valorar si el sujeto obtiene resultados similares en tareas con las mismas exigencias que requieren la puesta en marcha de las mismas habilidades cognitivas.

Este tipo de entornos virtuales permite al clínico introducir cambios concretos (de espacio, tiempo, información, ayuda, etc.) y se convierte en una potente herramienta rehabilitadora, ya que permite plantear la aproximación sucesiva y progresiva a situaciones de la vida diaria en un entorno virtual, controlado, con elevada validez ecológica y basada en el aprendizaje libre de error. Para muchos pacientes que han visto reducida su autonomía personal, poder practicar situaciones

cotidianas en un entorno virtual similar al que se encuentran en el día a día es un estímulo motivador ya que supone una aproximación a la autonomía perdida.

4. Discusión

En este trabajo de investigación se ha analizado la viabilidad de emplear la tecnología de vídeo interactivo como principal instrumento de las terapias de rehabilitación cognitiva. El entorno virtual basado en la tecnología de VI permite abordar una aproximación basada en la restauración de las funciones cognitivas, que incluyen una variedad de ejercicios estructurados que generan múltiples oportunidades para que el sujeto inicie, planifique y lleve a cabo actividades orientadas a la consecución de un objetivo rehabilitador concreto. Además, al ser el terapeuta quien tiene el control sobre la planificación de estas actividades, puede seleccionar desde el tipo de actividad, hasta su duración y el orden de dificultad en el que serán graduadas las tareas.

Los entornos virtuales basados en VI están generados sobre imágenes reales lo que favorece la comprensión e inmersión de los pacientes en el contexto virtual. El reconocimiento del escenario por parte del paciente ayuda a asimilar la AVD, fomentándose, además, la ubicuidad de la terapia. Por otra parte, la personalización de las sesiones se ve maximizada, puesto que se pueden emplear las imágenes de escenarios conocidos para los pacientes (clínica, casa, etc.).

La tecnología de VI tiene algunos puntos críticos que hay que tener en cuenta para poder explotarla de forma eficaz. El primero de ellos se plantea desde el punto de vista del profesional clínico y del desarrollo teórico que realiza del VI, es decir, en la elaboración del árbol que define cada una de las actividades. El segundo tiene que ver con el propio montaje del vídeo interactivo, abarcando desde el procesado de los vídeos, detección y seguimiento de objetos, y establecimiento de las relaciones que doten al conjunto de la interactividad característica del sistema. En ambos casos, es importante contar con herramientas específicas que apoyen a terapeutas y técnicos, respectivamente, su trabajo durante el proceso de elaboración de las actividades. En el caso del terapeuta se trataría de una herramienta que le guiara en la definición de cada uno de los flujos de acción que componen el mapa de la actividad. En cambio, para la generación de la actividad, la herramienta debería permitir al técnico crear VI en base al análisis y procesado de los vídeos, así como incorporar los algoritmos necesarios para, entre otras cosas, la definición de las zonas calientes.

5. Conclusiones

El creciente número de personas que requieren rehabilitación cognitiva (con el consiguiente impacto que ello conlleva, tanto a nivel individual como social) hace necesario el desarrollo de nuevas metodologías de rehabilitación ubicuas, personalizables y basadas en la evidencia. El vídeo interactivo ofrece nuevas posibilidades que consiguen abarcar los objetivos que marcan los nuevos paradigmas de la neurorrehabilitación. Así, permite la creación actividades que sitúan al usuario dentro de un entorno virtual basado en interacciones sencillas, intuitivas y de fácil asimilación debido en parte a la utilización de imágenes reales.

La prueba de concepto realizada, ha mostrado la viabilidad del empleo del VI como tecnología principal en la generación de entornos virtuales interactivos. Esta tecnología posee características que la hacen adecuada para el desarrollo de actividades de la vida diaria para terapias de rehabilitación cognitiva personalizas, monitorizadas y ubicuas. Las características del VI abren un gran abanico de posibilidades para explotar dentro del campo de la neurorrehabilitación cognitiva. No obstante, el esfuerzo realizado en la elaboración de la prueba de concepto para este trabajo deja en evidencia la necesidad de elaborar herramientas de apoyo tanto en la definición de los mapas de actividad, como en la generación de los vídeos interactivos, desde el punto de vista del análisis y procesado de los vídeos.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha sido parcialmente financiado por el proyecto CENIT-E "REHABILITA" CEN-20091043. Los autores expresan su agradecimiento a todos los socios del consorcio REHABILITA.

Referencias

[1] World Health Organitation. Neurological Disorders: Public health challenge. 2006; pp 30-37.

[2] Tormos JM. La telerrehabilitación cognitiva: una visión, grandes retos y una oportunidad. Sobre Ruedas, N 76; 2010.

[3] Marcotte T, Thomas D, Grant I. Neuropsychology of Everyday Functioning. Guilford Press, 2010.

[4] Curcio L, Saurí J, Camprubí M, Yuguero M, Vilá A. Laboratorio de medidas potenciadoras de la autonomía, satisfacción personal y calidad de vida de las personas con lesión medular o DCA. Intstitut Guttmann. Tecnologías aplicadas al proceso neurorrehabilitador: Estrategias para valorar su eficacia. Vol 19, 2008; pp 25-41.

[5] Anderson V, Yeates KO. Pediatric Traumatic Brain Injury: New Frontiers in Clinical and Tranaslatinal Research. Cambridge University Press, 2010.

[6] Página web del proyecto DIGCOGNITIOS. http://lembra.cesga.es/ (Consultada Junio 2011).

[7] García-Molina A, et al. Clinical Program of Cognitive Tele-Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. eChallenges e-2010 Conference. 2010.

[8] Solana J, Garcia-Molina A, Ferrer-Celma S, Caceres C, Garcia-Rudolph A, Ferre-Bergada M, Roig T, Garcia-Lopez P, Tormos JM, Gomez EJ. PREVIRNEC A new platform for cognitive tele-rehabilitation. Third International Conference on Advanced Cognitive Technologies and Applications(COGNITIVE 2011)

[9] Proyecto Avanza I+D NEUROLEARNING. TSI-020501-2008-154

[10] Zhangy L et al. A virtual reality environment for evaluation of a daily living skill in brain injury rehabilitation. Vol 84, 2003; pp 1118-1124.

[11] Tormos JM, Royo C, Gómez EJ. REHABILITA: Tecnologías Disruptivas para la Rehabilitación del Futuro. CASEIB 2010: XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.

[12] Stephan S, Riempp R. The cognitive benefits of interactive videos: learning to tie nautical knots. Scient Direct, Vol 14, 2004; pp293-305.

[13] Dongsong Z.Intructional video in e-learning. Assesing the impact of interactive video on learning.Science Direct. Vol 43,2006; pp 15-27.

Entorno de monitorización de la atención visual para rehabilitación cognitiva

F. Molina Nájera[1,2], J. Solana Sánchez[1,2], C. Cáceres Taladriz[1,2], M. Morell Vilaseca[3], A. García Rudolph[3], A. García Molina[3], T. Roig Rovira[3], J.M. Tormos[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1]Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSIT, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {fmolina,jsolana,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2]Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3]Instituto Universitario de Neurorrehabilitación Guttmann-UAB, Barcelona, España, {mmorell,agarciar,agarciam,troig,jmtormos}@guttmann.com

Resumen

Los sistemas de tele-rehabilitación son uno de los elementos que podrían tener mayor impacto a la hora de reducir costes y extender las terapias de neurorrehabilitación. El uso de estos sistemas también conlleva algunas dificultades. Una de las más importantes es la falta de supervisión sobre los pacientes que realizan la terapia. El objetivo principal de este trabajo es ofrecer nuevos métodos objetivos de valoración del grado de eficacia de la terapia mediante un sistema de monitorización de la atención visual. Para ello se ha realizado un estudio de las posibilidades que ofrecen los dispositivos de seguimiento de la mirada (eye-tracking) en los procesos de neuorrehabilitación. Tras realizar el estudio, se ha llevado a cabo la integración de uno de estos dispositivos en la plataforma de tele-neuorrehabilitación Previrnec. Para ello se ha diseñado y construido una herramienta que permite la monitorización y la reproducción del comportamiento visual de un paciente al realizar tareas de rehabilitación.

1. Introducción

El Daño Cerebral Adquirido (DCA) se ha convertido en un grave problema en los países desarrollados. El DCA es una lesión que se produce en las estructuras cerebrales de forma súbita en personas que habiendo nacido sin ningún tipo de daño en el cerebro, sufren lesiones como consecuencia de un accidente o una enfermedad [1]. Las dos principales causas de DCA son el Accidente Cerebrovascular (ACV) y el Traumatismo Craneoencefálico (TCE). La evolución en las técnicas clínicas ha permitido salvar la vida a muchas de las personas que se ven afectadas por este tipo de lesiones. Sin embargo, este hecho también se ha traducido en un aumento del número de personas obligadas a convivir con las secuelas derivadas del DCA. Estas secuelas pueden tener un impacto determinante en la vida de los afectados. Actualmente, tanto el ACV como el TCE, son dos de las principales causas de discapacidad en España [2]. Además, en el caso de los TCEs, existe un gran índice de afectados a edades muy tempranas, que padecerán las consecuencias de las lesiones durante gran parte de su vida. Por estas razones, las terapias de neurorrehabilitación, destinadas a recuperar las funciones perdidas tras el accidente, han adquirido una gran relevancia.

La labor de los terapeutas en este tipo de tratamientos es fundamental, requiriendo un gran nivel de dedicación por su parte. Este es uno de los motivos por los cuales los tratamientos de neurorrehabilitación tienen un coste asociado muy elevado, hecho que limita su acceso a gran parte de la sociedad. Una solución a este problema puede ser el uso de sistemas de tele-neurorrehabilitación, los cuales permiten disminuir el coste de los tratamientos. Estas herramientas también son capaces de aumentar de forma significativa el grupo de pacientes que un terapeuta puede cubrir. Sin embargo, utilizar estos sistemas en los que el terapeuta no está presente durante la realización de todas las tareas de rehabilitación, presenta algunos inconvenientes como el aumento del riesgo de que el paciente no realice la terapia de forma adecuada. Su uso también puede dificultar el seguimiento y la evaluación de la rehabilitación. Estos inconvenientes limitan el uso extensivo de las tecnologías de tele-rehabilitación.

Los métodos de monitorización dan respuesta a estos problemas y ofrecen al terapeuta información más precisa sobre la ejecución de los tratamientos. Las dos grandes ventajas que aportan estos métodos son: permitir que el terapeuta valore si la terapia se desarrolla de forma adecuada y ofrecer información objetiva para la evaluación del paciente.

El trabajo presentado en este documento se encuentra enmarcado dentro de una línea de investigación que tiene por objetivo implementar mecanismos de monitorización en entornos de neurorrehabilitación cognitiva. En este trabajo se ha desarrollado un mecanismo de monitorización de la atención visual dentro de la plataforma Previrnec [3][4]. Previrnec es un sistema de tele-rehabilitación cognitiva que ofrece la posibilidad de elaborar planes terapéuticos e instaurar programas de rehabilitación intensivos, personalizados y monitorizados. Esta plataforma es empleada de forma asidua en los tratamientos de rehabilitación que se llevan a cabo en el Institut Guttmann, así como en otros centros a nivel nacional.

El primer objetivo del trabajo consiste en realizar un estudio sobre las posibilidades que ofrecen los sistemas

de eye-tracking aplicados a la neurorrehabilitación. Además, se ha llevado a cabo la integración de un dispositivo de eye-tracking, el Tobii 1750, en el sistema Previrnec, desarrollando una herramienta que permite conocer la actividad visual de un paciente mientras ejecuta una sesión de neurorrehabilitación. Esta herramienta aportará información relevante a l os terapeutas a la hora de evaluar a un paciente.

Dotar a l a plataforma Previrnec de este mecanismo de monitorización tiene por objetivo propiciar el desarrollo de mejoras en las terapias de tele-neurorrehabilitación. Estas mejoras irán se enmarcarán en las siguientes líneas:

- Mejora de las tareas de neurorrehabilitación: Realizar estudios acerca del comportamiento del paciente durante la realización de las tareas. Estos estudios permitirán evaluar la usabilidad y mejorar las tareas.
- Análisis clínico del patrón de comportamiento visual de los pacientes: Estos análisis permitirán obtener información relevante para la evaluación de ciertas patologías relacionadas con déficits atencionales.
- Creación de nuevos mecanismos de interacción en la tele-neurorrehabilitación: Permitir el desarrollo de tareas de neurorrehabilitación que sean ejecutadas mediante interacción visual. Aplicaciones de este tipo pueden ser de gran utilidad en pacientes con deficiencias motoras, a los que les resulta complicado interactuar mediante los sistemas tradicionales como el ratón y el teclado.

1.1. Monitorización de la actividad visual.

El funcionamiento del sistema visual humano al realizar una determinada tarea se encuentra estrechamente ligado al estado cognitivo de los pacientes, el cual es representativo de las lesiones cerebrales que puedan haber sufrido [5][6]. Capturar y analizar la información referente al comportamiento visual de un paciente puede ayudar a conocer la eficacia de las tareas de rehabilitación. Los dispositivos eye-tracker permiten realizar la monitorización del comportamiento visual. Este tipo de dispositivos ofrecen información precisa acerca de las fijaciones visuales realizadas por el paciente [7]. Gracias a esta información es posible conocer el foco de la atención de un paciente y su estado cognitivo.

Existen diferentes técnicas para el estudio de los movimientos del ojo. De entre todas ellas, la técnica usada por la mayoría de los eye-tracker suele ser las reflexión combinada de la pupila/cornea basada en vídeo. Cada toma de un eye-tracker se compone de varios datos básicos que consisten en la posición vertical y la posición horizontal de cada ojo. Además, los eye-tracker que realizan segmentación de la pupila también ofrecen su nivel de dilatación. A partir de estas medidas es posible obtener otra información como los parpadeos, las fijaciones y las sacadas (movimientos rápidos de los ojos durante los cuales el sujeto no fija su atención). Procesando estas medidas se obtiene la información en la que se basan los estudios de eye-tracking (fijaciones realizadas, duración de las fijaciones, amplitud de los movimientos sacádicos, regiones fijadas, transiciones entre regiones…) [8]. Los datos son suministrados por el eye-tracker de forma secuencial según una frecuencia de muestreo que oscila entre los 50 y los 250 Hz.

1.2. Aplicaciones del eye-tracking

Las técnicas de eye-tracking se utilizan para gran variedad de aplicaciones, que se dividen en dos grandes campos [7]: aplicaciones orientadas al diagnóstico y aplicaciones orientadas a la interacción. En el campo de las aplicaciones diagnósticas, el eye-tracking proporciona evidencia objetiva y cuantitativa de los procesos visuales y atencionales del usuario. Una gran ventaja que proporcionan los sistemas de eye-tracking actuales en las aplicaciones diagnósticas es que se trata de métodos totalmente transparentes al usuario, de modo que no obstaculizan ni condicionan en ninguna medida su comportamiento. En cuanto a las aplicaciones de interacción, el eye-tracker sirve como interfaz, resultando un dispositivo de input de alta utilidad, especialmente en el caso de personas con deficiencias motoras.

Existen numerosos antecedentes en el uso de las tecnologías de eye-tracking en campos afines a la neurorrehabilitación. Ejemplos de ello son estudios realizados sobre diferentes procesos cognitivos [9][10], estudios de patologías y enfermedades [11], o su uso como mecanismos de interacción en pacientes con DCA [12].

2. Sistema de monitorización de la atención visual

2.1. Requisitos del sistema

Para el desarrollo del sistema de monitorización se han definido los siguientes requisitos:

- Monitorización de las fijaciones realizadas por el paciente: El sistema debe realizar un registro de las fijaciones efectuadas por el paciente mientras ejecuta una tarea de rehabilitación. Este registro debe tener la suficiente frecuencia de muestreo como para que permita conocer todas las acciones que ha desarrollado el paciente. Es necesario que el sistema de monitorización sea consistente y permita al paciente realizar la tarea con normalidad. Además de ofrecer la posición en la que el paciente realiza la fijación, el sistema también aportará una medida de la calidad del registro.
- Calibración del eye-tracker: Es muy importante que el eye-tracker pueda calibrarse de una forma sencilla. Esta calibración debe ser flexible, pudiendo ser adaptada a las características de las tareas que vaya a realizar el paciente. De este modo, para tareas en las que es necesario mayor nivel de precisión, se realizará una calibración más exigente, mientras que para las tareas en que puede permitirse un índice de error mayor, se podrá configurar una calibración más ligera.
- Reproducción del comportamiento visual del paciente: Los terapeutas deben tener la posibilidad de visualizar la ejecución de las tareas realizadas por el paciente. En dicha visualización aparecerá un puntero

que indique en cada momento el lugar al que el paciente dirige la mirada. Este puntero no debe dificultar al terapeuta visualizar ninguno de los otros elementos de la tarea.

- Interacción visual: Se debe crear una utilidad que permita a la plataforma de tele-rehabilitación Previrnec acceder en tiempo real a los registros realizados por el eye-tracker. Estos registros deben estar disponibles sin ningún tipo de retardo. De este modo se permitirá la creación de nuevos mecanismo de interacción visual.

2.2. Diseño del sistema

Para la monitorización de la actividad visual del usuario se ha desarrollado un nuevo módulo para la plataforma Previrnec. Dicho módulo, implementado en la aplicación cliente que controla la ejecución de tareas, es el encargado de proporcionar interacción con el dispositivo Tobii 1750. Este dispositivo es un eye-tracker integrado en una pantalla de 17'', que utiliza diodos infrarrojos para generar patrones de reflexión que permitan realizar la segmentación de la pupila del usuario. Gracias al Tobii 1750 se pueden realizar los registros de la actividad visual del paciente a la hora de llevar a cabo una tarea de rehabilitación.

La aplicación cliente de Previrnec sobre la que el paciente ejecuta las tareas de rehabilitación está desarrollada utilizando tecnología Java, mientras que las utilidades ofrecidas por Tobii son librerías nativas C. Por esta razón ha sido necesario recurrir a tecnología Java Native Interface (JNI) para establecer la comunicación entre el módulo de monitorización visual y el eye-tracker. La JNI permite crear un enlace entre la aplicación Java y las librerías nativas ofrecidas por Tobii. De este modo, la nueva librería 'jtet.dll' hace posible que Previrnec realice peticiones al eye-tracker para llevar a cabo todas las operaciones básicas (establecer conexiones, activar eye-tracking, realizar capturas para la calibración…).

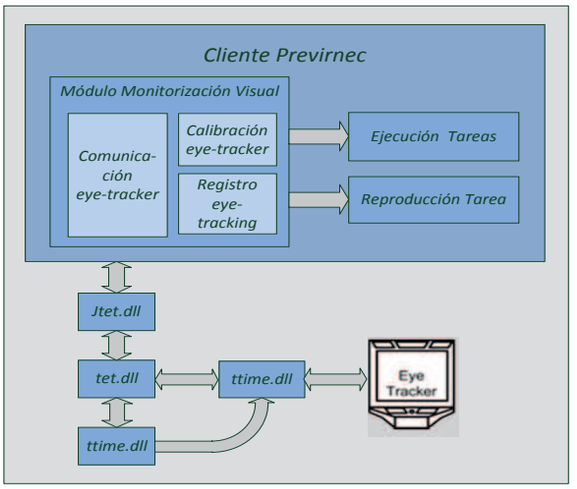


Figura 1. *Arquitectura del sistema de monitorización.*

El módulo de monitorización visual también dispone de un conjunto de componentes encargados de realizar tareas como la calibración del dispositivo, el registro del eye-tracking durante las tareas de neurorrehabilitación o el acceso en tiempo real de la información ofrecida por el eye-tracker.

2.3. Proceso de calibración

Para poder realizar la monitorización de forma precisa es necesario que el eye-tracker esté ajustado a las características únicas del paciente que se monitoriza. Con este objetivo se ha diseñado un proceso de calibración que el paciente ejecuta antes de realizar la sesión de rehabilitación. Al comenzar la calibración se muestra un círculo rojo en pantalla, este círculo se desplaza a través de varios puntos predefinidos, atrayendo la atención del usuario. El sistema realiza capturas de las fijaciones del usuario cuando el círculo se posa sobre cada uno de estos puntos. Una vez obtenida esta información, el eye-tracker la utiliza para corregir el error existente. La tarea de calibración puede ser configurada para utilizar 3, 5, 7 o 9 puntos, según la precisión que se desee alcanzar.

Tras realizar la calibración el usuario podrá comprobar si se ha realizado de manera correcta mediante una pantalla de test. Además, el sistema puede acceder a información sobre la validez de la calibración. Esta información consiste en valores de calidad para cada uno de los puntos sobre los se ha realizado una captura durante el proceso de calibración. De este modo se puede repetir la calibración de los puntos que presenten determinado grado de error hasta obtener una calibración adecuada.

2.4. Registro de la atención visual

Al realizar el registro se obtiene un conjunto de datos por cada fijación realizada. Esta información es la siguiente:

- Instante de tiempo del momento exacto en el que se realizó la captura. Esta información permite recrear el patrón de comportamiento visual del paciente.
- Coordenadas del punto exacto donde el sujeto realizó la fijación.
- Posición en que se encuentran cada uno de los ojos vistos desde la perspectiva del eye-tracker. Dicha información permite conocer el lugar en el que se encuentra el sujeto.
- Distancia a la que se encuentra el usuario de la pantalla. La distancia ideal para realizar un estudio es de unos 50 cm.
- Tamaño de la pupila.
- Código de validez de la información ofrecida por el eye-tracker, que indica la fiabilidad de la medida.

Toda esta información es almacenada por el sistema para ser utilizada y procesada por el terapeuta. Para ello se ha utilizado una aplicación capaz de reproducir la tarea tal y como la realizó el paciente. Sobre esta representación se dibuja un puntero rojo que indica donde estaba dirigiendo la mirada el paciente en cada momento. La figura 2 muestra una captura de pantalla de la reproducción de una tarea de rehabilitación. En este caso se trata de una tarea de atención en la que el paciente tiene que marcar cada uno de los círculos que se muestran en pantalla. El puntero rojo muestra los puntos a los que el paciente dirigió su mirada. Como se puede observar, estos puntos

coinciden con las fijaciones que el paciente debe realizar a medida que marca cada uno de los círculos con el ratón.

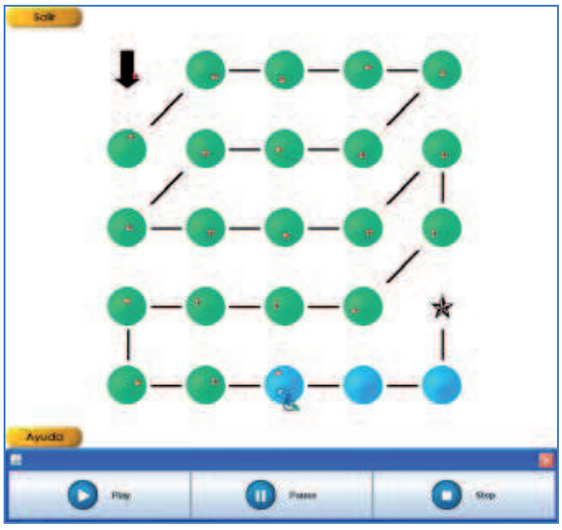


Figura 2. *Interfaz de la reproducción de tareas.*

Además de la utilidad de reproducción, también se han desarrollado métodos de interacción visual en algunas tareas. Para lograrlo, el sistema accede en tiempo real a la información ofrecida por el eye-tracker. En estas tareas se solicita al paciente que dirija la mirada hacia un determinado estímulo. En el caso de que el paciente no esté prestando atención donde se espera, Previrnec lo detecta y llama la atención sobre el estímulo, ayudando así a realizar la tarea.

3. Conclusiones y trabajos futuros

En este trabajo se ha desarrollado un mecanismo de monitorización del comportamiento visual dentro de un sistema de tele-rehabilitación cognitiva. Para ello se ha integrado de forma satisfactoria el dispositivo eye-tracker Tobii 1750 en la plataforma Previrnec. La plataforma es capaz de registrar las fijaciones realizadas por el usuario al llevar a cabo una tarea de rehabilitación y mostrar dicha información al terapeuta mediante una utilidad de reproducción. De este modo, el terapeuta tiene la posibilidad de visualizar el patrón de comportamiento visual adoptado por el paciente durante la tarea. También se ha logrado que la plataforma acceda a dicha información en tiempo real, permitiendo crear nuevos mecanismos de interacción entre el paciente y Previrnec.

Los resultados obtenidos se están aplicando en diversas áreas para la mejora del proceso de tele-neurorrehabilitación:

- Mejora del diseño de la plataforma Previrnec: La información ofrecida por los estudios eye-tracking se está empleando en evaluación de usabilidad, optimizando el diseño centrado en el usuario.
- Análisis clínico del patrón visual de los pacientes: El sistema de monitorización ofrece información del estado cognitivo de un paciente. También permite apreciar el modo en que se enfrenta a una tarea y las dificultades que experimenta. Esta información permite a los profesionales clínicos realizar valoraciones sobre la evolución de los pacientes.
- Creación de nuevos mecanismos de interacción: En la actualidad, estamos investigando nuevos mecanismos de interacción visual que permitan utilizar Previrnec a pacientes con gran afectación motora y pacientes post-uci.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto REHABILITA.

Referencias

[1] InstitutGuttmann. Tecnologías aplicadas al proceso neurorrehabilitador: Estrategias para valorar su eficacia. Badalona, Fundación InsitutGuttmann. 2008.

[2] Bascones L, Quezada M, Fernández-Cid M, Tejero M. Daño cerebral sobrevenido en España: Un acercamiento epidemiológico y sociosanitario. Oficina del Defensor del Pueblo. 2005.

[3] García-Molina A, Rodríguez P, Sánchez-Carrión R, Gómez A, Enseyat A, García A, Solana J, Cáceres C, Ferre M, Roig T. Clinical program of cognitive tele-rehabilitation for traumatic brain injury. eChallenges e-2010 ConferenceProceedings. 2010.

[4] Solana J, Garcia-Molina A, Ferrer-Celma S, Caceres C, Garcia-Rudolph A, Ferre-Bergada M, Roig T, Garcia-Lopez P, Tormos JM, Gomez EJ. PREVIRNEC A new platform for c ognitive tele-rehabilitation. Third International Conference on Advanced Cognitive Technologies and Applications (COGNITIVE 2011).

[5] Suh M, Basu S, Kolster R, Sarkar R, McCandliss B, Ghajar J. Increased oculomotor deficits during target blanking as an indicator of mild traumatic brain injury. *Neuroscience Letters*, 410(3), 203-207. 2006.

[6] Suh M, Kolster, RA, Niogi S, McCandliss B, Ivry RB, Voss HU, Sarkar R, Ghajar J. Degree of brain connectivity predicts eye-tracking variability. *Journal of Korean Physical Society*, 53, 3468-3473. 2008.

[7] Duchowski A. Eye tracking methodology: theory and practice. 2nd edition. Springer. 2007.

[8] Hannula DE, Althoff RR, Warren DE, Riggs L, Cohen NJ, Rayan JD. Worth a glance: using eye movements to investigate the cognitive neuroscience of memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(166), 1-16. 2010.

[9] Marshall SP. Identifying cognitive state from eye metrics. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 78, 165-175. 2007.

[10] Kaller CP, Rahm B, Bolkenius K, Unterrainer JM. Eye movements and visuospatial problem solving: identifying separable phases of c omplex cognition. *Psychophysiology*, 46, 818-830. 2009.

[11] Riby DM, Hancock PJB. Do faces capture the attention of individuals with williams syndrome or a utism? Evidence from tracking eye movements. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(3), 421-440. 2009.

[12] Trojano L, Moretta P, Estraneo, A. Communicating using the eyes without remembering it: cognitive rehabilitation in a severely brain-injured patient with amnesia, tetraplegia and anarthria. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41, 393-396. 2009.

Sistema de rehabilitación de miembros superiores mediante interfaz tabletop tangible

R. Lloréns[1], C. Marín[1], P. Mesa Gresa[1], M. Alcañiz[1,2], C. Colomer[3], M.D. Navarro[3], E. Noé[3]

[1] Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, rllorens@labhuman.i3bh.es

[2] Ciber, Fisiopatología Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, Universitat de Jaume I, Castellón, España

[3] Servicio de Neurorrehabilitación de los Hospitales NISA Valencia al Mar y Sevilla Aljarafe, Fundación NISA, Valencia, España

Resumen

Existe un gran número de patologías que provocan disfunciones motoras que afectan a las extremidades superiores. La rehabilitación de dichos miembros es especialmente complicada debido a la gran complejidad de las tareas que se realizan con ellas. Por ello, los protocolos de entrenamiento hacen especial hincapié en técnicas rehabilitadoras o compensatorias que permitan aumentar la autonomía del paciente. Los beneficios deducidos del uso de sistemas de realidad virtual para la rehabilitación de miembros superiores han sido ampliamente descritos. Sin embargo los sistemas actuales requieren dispositivos robóticos o hápticos que suponen un elemento externo que puede llegar a modificar o alterar el movimiento. En este trabajo se presenta un nuevo paradigma de interacción no invasivo para sistemas de rehabilitación de miembro superior.

1. Motivación

Existen diversas patologías que inducen distintos déficits motores que dificultan sobremanera el desarrollo de las actividades de la vida diaria (AVD). Los trastornos motores relacionados con el equilibrio y la marcha, por una parte, y aquéllos asociados a las extremidades superiores dificultan el desarrollo de estas actividades y por tanto, la autonomía e independencia del paciente.

Los sistemas tradicionales de rehabilitación pretenden, en última instancia, el restablecimiento de dicha autonomía por medio de terapias de rehabilitación o compensación del déficit [[1]].

Los trastornos relacionados con los miembros superiores suelen estar asociados a mayores tiempos de recuperación, debido a la complejidad intrínseca de las actividades que se realizan con dichas extremidades. Es por ello que gran parte de los esfuerzos se dedican a la rehabilitación de la funcionalidad de estas extremidades.

El uso de técnicas de realidad virtual en el tratamiento y rehabilitación de distintos déficits, lo que se conoce como rehabilitación virtual (RHBV), ha ido en aumento en la última década. La RHBV también ha hecho especial hincapié en los miembros superiores [[2]].

Muchos de estos sistemas utilizan sistemas robóticos como herramientas terapéuticas que facilitan la tarea motora a realizar, por ejemplo contrarrestando el efecto de la gravedad, o la dificultan, por ejemplo añadiendo cierta resistencia al movimiento [[3],[4]]. Otros sistemas requieren que la interacción se lleve a cabo apoyando los miembros superiores en una superficie plana, como una mesa [[5],[6]]. Sin embargo, estos sistemas utilizan dicha superficie como mero apoyo mientras el tracking de los movimientos se realiza mediante otros sistemas (ópticos o electromagnéticos). En los últimos años se han presentado distintos sistemas que consideran dispositivos multitáctiles como interfaz de interacción con el entorno virtual. En algunos de éstos, la interacción se realiza mediante el contacto con los dedos [[7]]. Otros sistemas también son capaces de detectar la presencia de determinados objetos tangibles. El tracking de dichos elementos se realiza, bien mediante tracking óptico desde el plano superior [[8]] o inferior [[9]]. Estos sistemas requieren acciones más específicas de las articulaciones del brazo y manos (flexo-extensiones de codo y hombro, empuñaduras, etc.) para completar las tareas. Sin embargo, estos sistemas sólo analizan la posición del objeto tangible o los contactos con los dedos, obviando el movimiento de la extremidad que el paciente está realizando, en lo cual se basa gran parte del entrenamiento. Por lo tanto, los sistemas son transparentes a la manera en que se realizan las acciones, permitiendo movimientos incorrectos desde el punto de vista clínico.

El presente trabajo describe un sistema de interacción tabletop con objetos tangibles capaz de detectar y analizar los movimientos de las extremidades superiores e integrarlos en un paradigma de rehabilitación motora. Todos los requerimientos del sistema se han diseñado con el consenso clínico.

2. Materiales y métodos

El diseño de la interfaz se ha realizado teniendo en cuenta las limitaciones motoras de la muestra de pacientes, potenciales usuarios del sistema. La interfaz, por tanto, se ha desarrollado siguiendo las especificaciones del equipo clínico especialista en neurorrehabilitación, y se ha ido validando su usabilidad con pacientes en distintas etapas de su desarrollo.

Como se ha comentado anteriormente, se ha diseñado una interfaz capaz de detectar determinados movimientos de los miembros superiores. Dicha interfaz constituirá la

entrada de un sistema de rehabilitación de miembros superiores, que constará de distintos ejercicios. La interfaz será tal que permitirá que el usuario esté sentado, relajado y concentrado en realizar los ejercicios, sin encontrar ningún tipo de obstáculos que puedan dificultar o impedir la correcta realización de éstos.

2.1. Componentes

El sistema desarrollado se basa en una tecnología tabletop, lo que básicamente se traduce en un sistema de proyección con su eje colocado perpendicularmente a la superficie que se quiere convertir en interactiva (Figura 1). Los sistemas tabletop se denominan así porque la pantalla se proyecta desde un punto cenital sobre una superficie plana, generalmente una mesa. En este caso, al sistema de proyección se le une el sistema detector de movimiento basado en una z-cam, o sensor de profundidad (SP), colocada con su eje óptico formando un ángulo agudo con el plano de la superficie. Estos sensores permiten independizar la detección de las condiciones lumínicas de la escena.

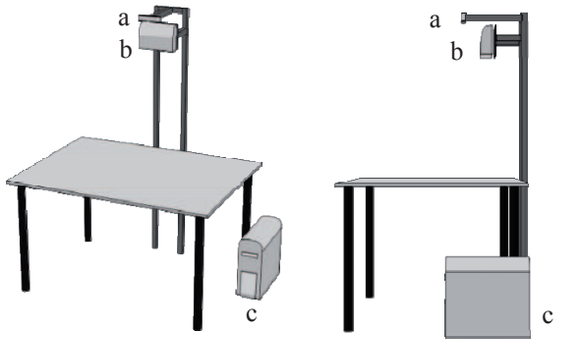


Figura 1. *Esquema del sistema HumanLamp, con los distintos componentes: a) sensor de profundidad; b) proyector; c) ordenador*

El proyector debe proporcionar los lúmenes necesarios para que el contraste final garantice la apreciación de la proyección y para que el campo de proyección sea igual de amplio que el campo de visión del sensor de profundidad, con el fin de que ambos campos puedan estar perfectamente solapados y la zona de interacción tenga la misma amplitud que la zona de proyección.

El SP proporciona al sistema una imagen de profundidad con una resolución de 640x480 píxeles con 11 bits de profundidad (que se traducen en 2048 niveles de intensidad). En dicha imagen de profundidad se obtiene distintos niveles de gris que varían en función de la distancia del objeto observado al sensor.

En lo que se refiere a este tipo de sensores, hay que tener en cuenta varias consideraciones que limitan sus condiciones de uso. En concreto, las características que presenta el SP escogido se explican a continuación:

- El sensor de profundidad se compone de un proyector láser de infrarrojos que emite un patrón de puntos con tres tipos de puntos de distinta intensidad y grosor que, mediante un sensor CMOS monocromo en la banda del infrarrojo situado a 5cm del emisor de infrarrojos, permite llevar a cabo la estimación de la profundidad de los objetos situados delante del sensor, devolviendo un vídeo de datos en 3D independiente de las condiciones de luz ambiental gracias a la visión infrarroja. El rango de detección del sensor de profundidad anteriormente comentado es ajustable, y el software que incluye es capaz de calibrar automáticamente el sensor basado en el ambiente físico del escenario y usuario.
- El rango de uso del sensor presenta un límite práctico que va de 1.2 hasta 3.5m, si bien este rango se puede extender, y así se hace en nuestra aplicación, desde 70cm (que es el límite que se establece en este sistema) hasta los 6m, en función del tamaño del objeto del cual se pretende medir su profundidad o posición.
- En cuanto al campo de visión del SP, el sensor presenta un campo de visión angular de 57° en horizontal y 43° en vertical. El campo horizontal del sensor a una distancia mínima de aproximadamente 0.8 m es de unos 87cm, y el campo vertical es de unos 63cm, lo que hace que el sensor dé como resolución poco más de 1.3mm por píxel.

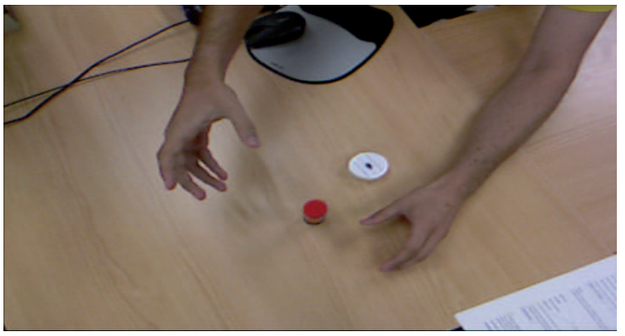
En relación a la superficie de interacción, se consideraron distintas propuestas, siendo las dos principales el uso de un sistema con una pantalla multitáctil o el uso de un sistema tabletop. Sin embargo, teniendo en cuenta el tipo de pacientes al que va dirigida la aplicación existen algunas diferencias entre estos dos tipos de soluciones que decantan la decisión hacia la solución tabletop. Por una parte, dados los problemas de movilidad de los miembros superiores, se hace necesario tener un sistema sensor lo suficientemente flexible que permita detectar los movimientos realizados, incluso si éstos no son realizados conforme a lo que un patrón de normalidad pudiera establecer como correctos. Es decir, el sistema ha de adaptarse a las características de cada usuario y no al contrario, hecho que resulta harto complicado haciendo uso de las pantallas multitáctiles convencionales. Por otra parte, se considera importante también la introducción de ciertos objetos que permitan al usuario tener contacto físico y que le sirvan como realimentación háptica, por lo que otra vez las pantallas multitáctiles per se no resultan útiles en este sentido. Por último, la movilidad de los posibles pacientes más afectados puede estar lo suficientemente alterada como para no poder controlar posibles golpes en la superficie de interacción, lo cual pudiera dañar más fácilmente una superfície multitáctil.

2.2. Interfaz

Conjuntamente con la arquitectura hardware, se han diseñado librerías software que servirán para llevar a cabo la detección y seguimiento de la interacción del usuario con el sistema tabletop. El software es capaz de interpretar la información que devuelve el SP, procesarlo y ofrecer datos que sirven, no sólo como interacción con el sistema, sino como evaluación del proceso de rehabilitación del paciente.

Como se observa en la Figura 2, la imagen de profundidad presenta diversas peculiaridades a tener en cuenta para lograr los objetivos:

- Algunas zonas aparecen en negro. Son zonas en las que no se ha podido evaluar la distancia a la que el objeto representado por los píxeles negros se encuentra del sensor (esto es debido a zonas de sombra generadas porque un objeto, en el ejemplo el brazo, ocluye la proyección del patrón de puntos del sensor).
- Los bordes no aparecen bien definidos. Esto es debido a que el patrón infrarrojo proyectado es un patrón discreto y por ello los contornos presentan ruido de un tamaño similar a la resolución del patrón de puntos proyectado.
- Cuando el objeto se acerca a una distancia próxima al límite del rango de funcionamiento óptimo del sensor de profundidad (70cm aproximadamente), éste aparece mal definido, tal como se aprecia en la imagen en el caso del brazo derecho del usuario.



a)

b)

Figura 2. *Comparativa de imágenes de una escena similar a las de uso del sistema desarrollado obtenida mediante a) un sensor RGB y b) sensor de profundidad.*

A partir del flujo de las imágenes de profundidad se ha desarrollado un software específico que permite:

- La detección de los brazos del usuario, el seguimiento de su posición y movimientos en la escena tridimensional.
- La detección de distintos objetos cilíndricos que se emplean en el desarrollo de los ejercicios y el seguimiento de éstos.
- La detección tridimensional de los dedos del usuario, controlando que realizan los movimientos exigidos en algunos de los ejercicios.

Con estas funcionalidades, el módulo software de control de posición y movimiento de los usuarios y objetos sobre la superficie de la mesa está preparado para llevar a cabo todos los ejercicios que se han implementado en el sistema.

2.3. Ejercicios

Todos los ejercicios han sido diseñados con el equipo clínico del servicio de neurorrehabilitación del Hospital NISA Valencia al Mar [[10]] como parte de un protocolo de neurorrehabilitación para pacientes que presentan una hemiparesia debido a un accidente cerebrovascular. Los ejercicios han sido diseñados cumpliendo los principios del aprendizaje motor y maximizando la correlación entre las tareas a cumplir en los ejercicios y las AVD. Además se han seleccionado ejercicios con alta probabilidad de formar parte del repertorio motor de los pacientes (Tabla 1).

Tarea motora	Ejercicio	Imagen
Flexo-extensión de muñeca sin gravedad y sin implicación de dedos	Migas	
Empuñadura (grasping) sin gravedad	Rallador	
Flexo-extensión de muñeca con puño cerrado contra gravedad	Puertas	
Empuñadura (grasping) más traslación sin gravedad	Cocinar	
Flexoextensión metacarpofalángica-interfalágica	Bayeta	
Tapping	Teléfono	

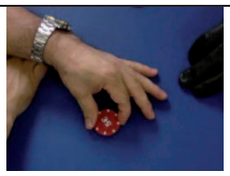
Movimientos analíticos de flexo-extensión de los dedos pulgar, índice y anular	Teclado	
Pinza lateral con los dedos pulgar e índice	Monedas	

Tabla 1. *Descripción de los movimientos y equivalencia de ejercicios*

3. Resultados y discusión

El sistema propuesto permite el tracking tanto de la extremidad superior como de los objetos tangibles de interacción, lo cual permite tener un gran control sobre el movimiento para, por una parte, aceptar únicamente aquellos movimientos que se realicen correctamente (de acuerdo a las restricciones clínicas) y, por otra parte, poder obtener información relevante y objetiva de la evolución de los pacientes (ángulos de movilidad, trayectorias, tiempo, etc.).

La interfaz utiliza un sistema proyectivo sobre una superficie o mesa en el plano horizontal, de manera que el paciente puede apoyar el brazo en ella para realizar el movimiento, lo cual es especialmente interesante para aquellos pacientes que no son capaces de vencer la gravedad con el brazo lesionado. La interfaz no utiliza ningún tipo de sensores, por lo que la invasión es mínima, permitiendo el movimiento libre de todas las articulaciones. Además, la interfaz permite la manipulación de objetos tangibles con distintas formas y tamaños, lo cual permite entrenar las empuñaduras y las pinzas laterales, que tienen una gran implicación en el desempeño de las AVD.

Por el contrario, las cámaras basadas en la tecnología descrita, trabajan a un ratio de fotogramas limitado a 30 fps, lo cual puede hacer que determinados movimientos rápidos puedan no ser detectados por el sistema o bien, se detecten de manera errónea. En cualquier caso, los pacientes susceptibles de beneficiarse de este sistema difícilmente sean capaces de realizar movimientos a tal velocidad, por lo tanto, la interfaz seguirá siendo válida para la mayor parte de los mismos, lo cual era un objetivo primordial del proyecto.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado un nuevo sistema para la rehabilitación de miembros superiores basado en una interfaz mediante un sistema tabletop y objetos tangibles. El sistema es robusto y no invasivo, permitiendo que los pacientes con distintas afecciones de los miembros superiores puedan interactuar libremente. Dicho interfaz será adoptado por un sistema de rehabilitación virtual en el cual se generaran entornos virtuales donde el paciente deberá cumplir unos determinados objetivos con los movimientos descritos. Dichos movimientos serán analizados y registrados para su posterior estudio.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer el trabajo del equipo de LabHuman y el Hospital NISA Valencia al Mar, especialmente a J. Ferri por su colaboración y apoyo incondicional. Este estudio fue financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (proyecto TEREHA, IDI-20110844), y parcialmente financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia de España, proyecto Game Teen (TIN2010-20187), proyectos Consolider-C (SEJ2006-14301/PSIC), "CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, una iniciativa del ISCIII", el Programa de Excelencia PROMETEO (Generalitat Valenciana. Conselleria de Educación, 2008-157).

Referencias

[1] World Health Organization. Neurological Disorders: Public health challenge, pp 30-37. 2006 (ISBN 92 4 156336 2)

[2] Holden MK. Virtual Environments for Motor Rehabilitation: Review. Cyberpsychology & Behavior, 2005, 8(3),pp 187-211.

[3] Volpe BT, Huerta PT, Zipse JL, Rykman A, Edwards D, Dipietro L, Hogan N, Krebs HI. Robotic devices as therapeutic and diagnostic tools for stroke recovery. Archives of Neurology. 2009, 66 (9), pp 1086-1090.

[4] Schabowsky C, Godfrey S, Holley R, Lum P. Development and pilot testing of HEXORR: Hand EXOskeleton Rehabilitation Robot. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2010, 7(1).

[5] Cameirão MS, Bermúdez i Badia S, Duarte Oller E, Verschure PFMJ, Neurorehabilitation using the virtual reality based Rehabilitation Gaming System: methodology, design, psychometrics, usability and validation. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2010, 7 (48).

[6] Kuttuva M, Boian R, Merians A, Burdea G, Bouzit M, Lewis J, Fensterheim D. The Rutgers Arm: An Upper-Extremity Rehabilitation System in Virtual Reality. International Workshop on Virtual Rehabilitation, 2005.

[7] Annett M, Anderson F, Goertzen D, Halton J, Ranson Q, Bischof WF, Boulanger P. Using a Multi-touch Tabletop for Upper Extremity Motor Rehabilitation. 21st Annual Conference of the Australian Computer Human Interaction, 2009.

[8] Mumford N, Duckworth J, Thomas PR, Shum D, Williams G, Wilson PH. Upper limb virtual rehabilitation for traumatic brain injury: initial evaluation of the elements system. Brain Injury, 2010, 24(5), pp 780-791.

[9] Dunne A, Do-Lenh S, Ó' Laighin G, Shen C, Bonato P. Upper Extremity Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy using Accelerometer Feedback on a Multitouch Display. Proceedings of 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC 10), 2010, pp 1751–1754.

[10] Página web del Servicio de Neurorrehabilitación de Hospitales NISA Valencia al Mar y Sevilla Aljarafe: http://www.neurorhb.com

Resolución del problema cinemático inverso mediante Redes Neuronales Artificiales para Neurorrehabilitación funcional de extremidad superior

R. Pérez Rodríguez[1, 2], U. Costa Boned[3], C. Cáceres Taladriz[1, 2], J.M. Tormos Muñoz[3], J. Medina Casanovas[3], E.J. Gómez Aguilera[1, 2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {rperez,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3] Instituto Universitario de Neurorrehabilitación Guttmann-UAB, Barcelona, España, {ucosta,jmtormos,jmedina}@guttmann.com

Resumen

El objetivo del presente trabajo de investigación es el diseño, desarrollo y validación de una solución basada en Redes Neuronales Artificiales al problema cinemático inverso para una extremidad superior humana modelada con 6 grados de libertad en la ejecución de Actividades de la Vida Diaria. Se han evaluado diferentes arquitecturas de perceptrón multicapa llegándose a la conclusión de que una estructura con 3 neuronas en la capa de entrada, 6 en la capa de salida y una única capa oculta de 3 neuronas proporciona los mejores resultados.

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que para el año 2020, el Daño Cerebral Adquirido (DCA) estará entre las 10 causas más comunes de discapacidad. Estas lesiones, dadas sus consecuencias físicas, sensoriales, cognitivas, emocionales y socioeconómicas, cambian dramáticamente la vida de los pacientes y sus familias. Las causas del DCA pueden ser tanto traumáticas (accidentes de coche, caídas, etc.) como no traumáticas (tumores cerebrales, infecciones, etc.), siendo los más comunes el Traumatismo Craneoencefálico (TCE) y el Ictus [1].

La incidencia del TCE en España se estima en 200 nuevos casos anuales por cada 100.000 habitantes, lo que implica una incidencia anual de unos 89.000 nuevos casos. Por otro lado, cada año se registran en España 100.000 nuevos casos de ictus, en su mayoría entre personas mayores de 65 años. Las estadísticas confirman que, tras un ictus, una tercera parte de los afectados fallece durante el primer mes, mientras que cerca de un 40% de los que superan la fase aguda presentan un grado de invalidez que les impide valerse por sí mismos. Sólo un tercio de los enfermos recupera gran parte de sus funciones básicas y pueden incorporarse a su actividad habitual [2].

Las nuevas técnicas de intervención precoz y el desarrollo de la medicina intensiva en la atención al DCA han mejorado notablemente la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, hoy por hoy y a pesar de estos avances, las lesiones cerebrales no tienen ningún tratamiento quirúrgico que tenga por objetivo restablecer la funcionalidad perdida, sino que las terapias rehabilitadoras se dirigen hacia la compensación de los déficits que la lesión produce. Uno de los objetivos principales de la Neurorrehabilitación es, por tanto, dotar al paciente de la capacidad necesaria para ejecutar las Actividades de Vida Diaria (AVD) necesarias para desarrollar una vida independiente, siendo fundamentales aquellas en las que la extremidad superior (ES) está directamente implicada, debido a su gran importancia a la hora de la manipulación de los objetos del entorno de los pacientes [3].

Los programas de Neurorrehabilitación funcional están formados por una serie de actividades dirigidas e integradas en un programa personalizado, indicado y supervisado por un equipo multidisciplinar que acompaña al paciente durante su tratamiento de forma intensiva, por un periodo de 3-4 meses de duración [2]. Este tipo de intervenciones son extremadamente costosas y difícilmente sostenibles, tanto por el coste del personal, como por la falta de profesionales capacitados. Por lo tanto, se hace necesaria la intervención de una tecnología capaz de solventar estas limitaciones, de tal forma que se produzca una sinergia con los profesionales para centrar la rehabilitación en cada paciente de forma individual.

La solución al problema cinemático directo (PCD) de un manipulador describe la posición 3D del extremo efector (EE) de dicho manipulador de acuerdo a un sistema de referencia dado. Por su parte, la solución al problema cinemático inverso (PCI) comprende los cálculos necesarios para determinar la configuración angular de cada articulación del manipulador dada la localización de su EE. Este problema es, en general, no lineal, habiéndose demostrado que en para el caso general de un manipulador de 6 grados de libertad (GdL) se requiere solucionar una ecuación polinómica de orden 16 [4].

No existen algoritmos generales para resolver el PCI, el cual puede ser atajado de múltiples formas: soluciones de forma cerrada, numéricas o iterativas. Las soluciones cerradas requieren, por norma general, una alta carga computacional, además, estas aproximaciones no pueden emplearse para todos manipuladores [4]. Para los

manipuladores cuya estructura no se puede resolver con métodos de forma cerrada se han propuesto diversas aproximaciones numéricas, las cuales sufren de un problema de convergencia y carga computacional, lo que no las hace aptas para requisitos de tiempo real [5]. Las aproximaciones iterativas se basan principalmente en el uso de Redes Neuronales Artificiales (RNAs), las cuales son idóneas para trabajar en tiempo real tanto por su baja carga computacional como por su convergencia a una única solución.

Se pueden encontrar múltiples aproximaciones basadas en RNA para la solución al PCI en la literatura científica, no estando ninguna de ellas enfocada a la ES humana. Kuroe et al. [5] propusieron un método de aprendizaje de una RNA multicapa que permitía a la red representar la relación entre posición y velocidad de un manipulador de 2 GdL. Daunicht [6] introdujo el concepto DEFAnet, una RNA de 4 capas validada en un espacio de trabajo con restricciones. Tejomurtula et al. [7] propusieron una RNA capaz de resolver el PCI de un manipulador de 3 GdL sin necesidad de entrenamiento en un espacio de trabajo particionado de manera uniforme. Karlik et al. [8] formularon una RNA multicapa capaz de resolver el PCI de un manipulador de 6 GdL partiendo tanto de la posición como de la orientación (dada en ángulos de Euler) del EE. Hasan et al. [9] presentaron una solución al Jacobiano de un manipulador de 6 GdL utilizando una RNA completamente interconectada y con una única capa oculta capaz de resolver el PCI y proporcionar la velocidad angular de cada articulación utilizando las coordenadas 3D del EE, su orientación y su velocidad lineal.

La proporción a los pacientes de una Neurorrehabilitación funcional de ES bajo el paradigma *assisted-as-needed* sin la presencia de un profesional clínico es uno de las necesidades principales en este campo. Esta necesidad marca los objetivos del presente trabajo de investigación, el cual pretende diseñar, desarrollar y validar una nueva metodología de resolución del PCI para un modelo de ES de 6 GdL que ejecuta AVDs basada en RNAs de tal forma que los sistemas *assisted-as-needed* puedan obtener, en tiempo real, la configuración biomecánica sana correspondiente a la posición 3D del EE del paciente en el momento actual para aplicaciones tales como predicción de movimiento en actuación asistencial anticipatoria.

2. Material y métodos

Para cumplir con los objetivos definidos para el presente trabajo se han realizado las siguientes tareas: (1) diseño de una solución al PCI basada en una RNA con diferentes arquitecturas, (2) validación de cada una de las arquitecturas propuestas y (3) selección solución más adecuada.

2.1. Material

Para la generación, entrenamiento y validación de las diferentes RNAs utilizadas en este trabajo de investigación se ha empleado la herramienta MATLAB® r2010b sobre un PC con procesador Intel® Core™ Duo a 2.4 GHz con 4 GB de memoria RAM.

En la obtención de los datos de entrenamiento, se ha utilizado el sistema de adquisición BTS SMART-D [10], el cual consta de seis cámaras infrarrojas a 140 Hz con 1.4 Mp de resolución, conectadas a un sistema de integración de señales. Para la captura se ha utilizado un modelo bimanual de dieciséis puntos como el empleado en [11].

2.2. Modelo biomecánico

La ES se ha modelado mediante tres segmentos rígidos y articulados entre sí [12]: brazo, antebrazo y mano. En cuanto a la biomecánica articular, se asume un miembro superior con 6 GdL: flexoextensión (fexS), abducción/aducción (abdS) y rotación de hombro (rotS), flexoextensión (fexE) y pronosupinación (pronoE) de codo y flexoextensión de muñeca (fexW). La definición de estos parámetros se ajusta al criterio definido por Kapandji en [14].

2.3. Solución propuesta

Las RNAs pueden definirse como estructuras con elementos de procesado simples (neuronas) interconectados entre sí actuando de forma conjunta como un procesador distribuido de estructura similar al cerebro humano. Estas neuronas combinan los diferentes estímulos que reciben de su entorno de tal forma que esta entrada 'neta' es pasada por una función umbral para determinar su excitación.

El perceptrón multicapa (PMC) es una RNA *feedforward* capaz de generalizar funciones complejas a partir de conjuntos de entrenamiento pequeños. Debido a su alta velocidad de operación y facilidad de implementación, los PMCs se han convertido en arquitecturas de amplia utilización [14][15].

El aprendizaje por *backpropagation* [16] es uno de los más populares a la hora de entrenar un PMC [17]. Esta técnica consiste en la propagación hacia atrás del error desde la capa de salida hasta la de entrada pasando por las capas ocultas en cada iteración del proceso de entrenamiento. Estos PMCs se componen de una capa de entrada, que recibe las variables del problema, una capa de salida, que proporciona las soluciones, y una o más capas intermedias con neuronas que capturan la no linealidad de los datos. Una descripción más detallada tanto de RNAs como de PMCs se encuentra en las referencias [18] y [19].

La utilización de PMCs tiene 2 problemas principales: selección de la arquitectura (número de nodos y de capas ocultas) y generación de un conjunto de datos de entrenamiento adecuado [19].

La Figura 1 muestra la estructura de PMC propuesta: 3 neuronas en la capa de entrada (una por coordenada cartesiana del EE) y 6 neuronas en la capa de salida (una por GdL del modelo biomecánico). El número de capas ocultas y el de neuronas en cada una de ellas ha sido establecido de manera experimental. Se ha utilizado un entrenamiento por *backpropagation* siendo la función de activación una tangente hiperbólica para las neuronas de la capa oculta y una función lineal para las neuronas de la capa de salida.

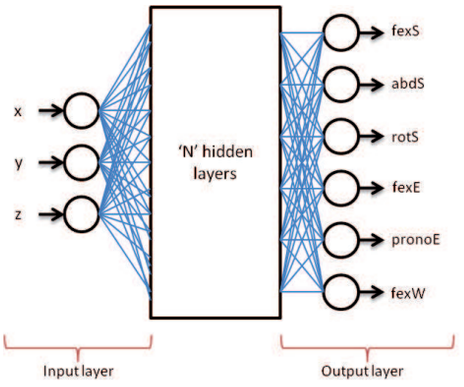


Figura 1.*Estructura de PMC propuesta*

3. Trabajo experimental

Para el entrenamiento y validación de los diferentes PMCs se han utilizado datos correspondientes a la AVD 'servir agua de una jarra' diseñada por terapeutas especialistas del Institut Guttmann donde el sujeto ha de llenar un vaso usando una jarra que contiene 150 ml de agua. Para esta actividad se han empleado datos de 73 sujetos sanos (38 de género masculino y 35 femenino) con una edad media de 37.97 ± 12.44 años. Los datos capturados son independientes de los rangos antropométricos de los sujetos ya que no se han obtenido las coordenadas del EE. De esta forma, para la generación del conjunto de datos de entrenamiento supervisado (correspondencia entre parámetros biomecánicos y posición del EE) se han de emplear las ecuaciones (1), (2), (3) y (4) teniendo en cuenta que el origen de coordenadas del sistema de referencia se ha localizado en el centro de rotación de la articulación del hombro y donde ψ, θ y φ son los ángulos de Euler (*yaw*, *pitch* y *roll*) para crear las matrices de rotación asociadas a cada GdL, R_s, R_e y R_w (hombro, codo y muñeca) y d_a, d_f y d_h son las medidas antropométricas de cada segmento de la cadena cinemática (brazo, antebrazo y mano).

$$\psi_s = -abdS;\ \theta_s = \begin{cases} 90 - fexS; if\ 0 \le fexS \le 180 \\ -fexS - 90\ ; \quad otherwise \end{cases};\ \varphi_s = rotS + 90 \tag{1}$$

$$\psi_e = fexE;\ \theta_e = 0;\ \varphi_e = -pronoE \tag{2}$$

$$\psi_w = 0;\ \theta_w = -fexW;\ \varphi_w = 0 \tag{3}$$

$$COORD = R_s \cdot \begin{matrix} d_a \\ 0 \\ 0 \end{matrix} + R_e \cdot \begin{matrix} d_f \\ 0 \\ 0 \end{matrix} + R_w \cdot \begin{matrix} d_h \\ 0 \\ 0 \end{matrix} \tag{4}$$

Las coordenadas del EE para la prueba experimental han sido calculadas con utilizando 35.5 cm para el segmento del brazo, 25 cm para el antebrazo y 8 cm para la mano.

La base de datos disponible ha sido particionada en 3 conjuntos: entrenamiento, pruebas y validación. El conjunto de entrenamiento permite generalizar la solución, el de pruebas observar la respuesta del sistema a datos nuevos y el de validación confirmar la validez del modelo. Del conjunto total de datos, el 70% se han asociado a entrenamiento, el 20% a pruebas y el 10% a validación. Los datos biomecánicos han sido filtrados paso bajo a 4 Hz para eliminar artefactos de medida [20][21]. Adicionalmente, se ha procedido a una normalización respecto del tiempo de tal forma que cada captura conste de 1000 muestras.

Se han evaluado diferentes arquitecturas de PMC variando tanto el número de capas ocultas como el de neuronas en cada una de ellas. Un número de 3, 6 y 8 neuronas se han probado sobre arquitecturas con 1, 2 y 3 capas ocultas.

El coeficiente de correlación medio (C) y la media del error cuadrático medio (RMSE) según la expresión (5) han sido tomadas con el fin de validar cada una de las arquitecturas utilizadas.

$$RMSE = \overline{E\quad \theta - \theta\ ^2} \tag{5}$$

Una combinación de una media alta de coeficiente de correlación y de una baja media de error cuadrático medio indicaría que la arquitectura evaluada es una buena solución al PCI.

		fexS		abdS		rotS		fexE		pronoE		fexW	
Hidden	**Neurons**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**
1	**3**	0.99	3.87	0.89	6.55	0.96	7.81	0.97	3.19	0.94	11.19	0.79	11.93
	6	0.99	3.86	0.90	7.43	0.96	7.37	0.97	4.24	0.92	11.74	0.73	12.53
	8	0.99	3.38	0.91	6.97	0.92	8.98	0.96	4.05	0.87	12.34	0.72	13.70
2	**3**	1.00	3.92	0.89	7.77	0.95	7.55	0.97	4.12	0.92	11.26	0.78	12.34
	6	0.99	3.21	0.83	4.63	0.97	7.52	0.98	3.53	0.93	11.27	0.68	14.10
	8	1.00	3.18	0.96	4.07	0.98	7.01	0.98	3.08	0.92	11.55	0.78	12.08
3	**3**	0.96	7.23	0.90	7.12	0.95	7.59	0.84	9.41	0.84	13.55	0.74	12.70
	6	0.99	3.57	0.63	5.20	0.97	7.47	0.99	3.79	0.91	12.00	0.70	13.13
	8	1.00	2.81	0.84	4.67	0.97	7.45	0.98	3.17	0.91	11.88	0.62	14.93

Tabla 1. *Pruebas AVD 'servir agua de una jarra'*

		fexS		abdS		rotS		fexE		pronoE		fexW	
Hidden	**Neurons**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**	**C**	**RMSE**
1	**3**	0.98	9.40	0.97	10.30	0.99	12.89	0.93	3.61	0.89	12.24	0.89	11.06
	6	0.98	9.76	0.95	12.02	0.99	11.78	0.93	3.97	0.88	10.50	0.90	9.86
	8	0.99	7.96	0.97	11.75	0.97	10.75	0.88	4.32	0.76	12.62	0.87	10.55
2	**3**	0.99	10.14	0.96	12.07	0.99	12.12	0.97	3.07	0.87	10.76	0.90	10.33
	6	0.99	10.37	0.98	7.33	0.99	12.81	0.97	2.75	0.90	11.74	0.86	9.32
	8	0.99	9.77	0.98	6.03	0.99	12.79	0.96	2.60	0.89	12.55	0.88	9.02
3	**3**	0.98	11.24	0.97	11.48	0.99	12.25	0.81	7.64	0.78	13.03	0.91	10.60
	6	0.98	10.35	0.98	7.47	0.99	13.29	0.97	2.51	0.91	12.44	0.85	9.31
	8	0.99	9.22	0.98	5.77	0.99	12.51	0.96	2.97	0.90	12.68	0.84	9.37

Tabla 2. *Validación AVD 'servir agua de una jarra'*

4. Resultados y discusión

La Tabla 1 muestra los resultados de la fase de pruebas para la AVD estudiada. Se puede observar que en todos los casos tanto el coeficiente de correlación como el error cuadrático medio poseen valores prometedores que indican que la resolución del PCI utilizando PMCs puede ser una herramienta útil para su integración en un sistema de Neurorrehabilitación funcional de ES bajo el paradigma *assisted-as-needed*. El bajo error cuadrático medio indica la exactitud por muestra individual, mientras que el alto coeficiente de correlación medido expresa la similitud morfológica entre la solución real y la generada por el sistema bajo estudio en una secuencia de movimiento completa, es decir, se puede lograr una predicción biomecánica del movimiento únicamente generando una trayectoria sintética del EE.

Tras la fase de pruebas se puede llegar a la solución de que la mejor alternativa entre las evaluadas para resolver el PCI es una RNA con una única capa oculta de 3 neuronas (Figura 2). Esta decisión se debe a que esta arquitectura no sólo presenta resultados excelentes sino que también, dada su simplicidad estructural, garantiza su adecuación dentro de un entorno con requisitos de tiempo real [22].

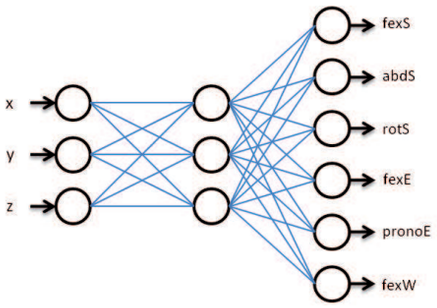


Figura 2.*Solución propuesta al PCI*

Por otro lado, la Tabla 2 muestra los resultados obtenidos para la validación de las diferentes arquitecturas. Como se puede apreciar, estos resultados soportan la decisión enunciada anteriormente.

5. Conclusiones y trabajos futuros

En el presente trabajo de investigación se propone una solución al PCI basada en la utilización de RNAs. Una arquitectura de PMC con 3 neuronas en la capa de entrada, 6 en la capa de salida y una única capa oculta de 3 neuronas resulta ser la más adecuada para resolver el problema tanto por los resultados que ofrece como por su capacidad de trabajar en tiempo real dada su simplicidad estructural.

Los trabajos futuros se enfocarán en la validación del sistema propuesto con un abanico más amplio de AVDs así como de su ampliación para resolver el PCI para un manipulador de 9 GdL.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto REHABILITA, CIN/1559/2009-PI082004).

Referencias

[1] C.J. Murray, A.D. López, A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study, The Lancet 349 (1997) 1498-1504.

[2] L.C. Álvaro, P. López-Arbeloa, R. Cozar. Hospitalizations for acute cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks in Spain: temporal stability and spatial heterogeneity, 1998-2003, Rev Calid Asist 24-1 (2009) 16-23.

[3] E.M.C. Hillman, J.C. Hebden, M. Scheiger, H. Dehghani, F.E.W. Schmidt, D.T. Delpy, S.R. Arridge, Time resolved optical tomography of the human forearm. Phys Med Biol 46 (2001) 1117-1130.

[4] T.R. Kurfess, Robotics and automation handbook (CRC, United States, 2005).

[5] Y. Kuroe, Y. Nakai, T. Mori. A new neural network learning of inverse kinematics of robot manipulator, Neural Networks 1994 IEEE World Congress on Computational Intelligence, Orlando, United States (July 1994), 2819–2824.

[6] W.J. Daunicht. Approximation of the inverse kinematics of an industrial robot by DEFAnet, 1991 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (2002), 1995–2000.

[7] S. Tejomurtula, S. Kak, Inverse kinematics in robotics using neural networks, Inform Sciences 116:2-4 (1999) 147–164.

[8] B. Karlik, S. Aydin, An improved approach to the solution of inverse kinematics problems for robot manipulators, Eng Appl Artif Intel 13:2 (2000) 159–164.

[9] A.T. Hasan, N. Ismail, A.M.S. Hamouda, I. Aris, M.H. Marhaban, H. Al-Assadi, Artificial neural network-based kinematics Jacobian solution for serial manipulator passing through singular configurations, Adv Eng Software 41:2 (2010) 359–367.

[10] BTS Bioengineering. http://www.bts.it (consultada 06/15/2010).

[11] G. Rab, K. Petuskey, A. Bagley. A method for determination of upper extremity kinematics, Gait Posture, 15-2 (2002) 113–119.

[12] E.V. Biryukova, A. Roby-Brami, A.A. Frolov, M. Mokhtari. Kinematics of human arm reconstructed from spatial tracking systems recordings, J Biomech 33 -8- (2000) 985-995.

[13] A.I. Kapandji, Articulate Physiology (Maloine, Paris, 2006).

[14] S. Haykin, Neural networks, a comprehensive foundation (Macmillan College Publishing Company, New York, 1994).

[15] B.B. Chaudhuri, U. Bhattacharya, Efficient training and improved performance of multilayer perceptron in pattern classification, Neurocomputing 34 (2000) 11-27.

[16] K.I. Funahashi, On the approximate realization of continuous mappings by neural networks, Neural Networks 2-3 (1989) 183-192.

[17] D.E. Rumelhart, G.E. Hinton, R.J. Williams, Learning Internal Representation by Error Propagation, in: W D.E. Rumelhart and J.L. McClelland, eds., Parallel Distributed Processing: Exploration in the Microstructures of Cognition (MIT Press, Cambridge, 1986).

[18] I.A. Bashee, M. Hajmeer, Artificial neural networks: fundamentals, computing, design, and application, J Microbiol Meth 43 (2000) 3-31.

[19] D. Andina, D.T. Pham, Computational Intelligence for Engineering and Manufacturing (Springer-Verlag, The Nederlands, 2007).

[20] Y. Levanon, A. Gefen, Y. Lerman, U. Givon, N.Z. Ratzon, Validity and reliability of upper extremity three-dimensional kinematics during a typing task, Gait Posture 32-4 (2010), 469-474.

[21] C. Casellato, S. Ferrante, M. Gandolla, N. Volonterio, G. Ferrigno, G. Baselli. T. Frattini, A. Martegiani, F. Molteni, A. Pedrocchi, Simultaneous measurements of kinematics and fMRI: compatibility assessment and case report on recovery evaluation of one stroke patient, J Neuroeng Rehabil 7-1 (2010), 49-66.

[22] G. Cybenko, Approximation by superposition of a sigmoidal function, Math Control Signals Systems 2 (1989) 303-314.

Minería de Datos usando Metaplasticidad Artificial en la Rehabilitación Cognitiva de Pacientes con Daño Cerebral

A. Marcano-Cedeño[1,2], P. Chausa[1,2], C. Cáceres,[1,2], A. García[3], R. López[3], A. García[3], T. Roig[3], J.M. Tormos[3], E.J. Goméz[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina. ETSIT- Universidad Politécnica de Madrid, España. {amarcano,pchausa,ccaceres,egomez}@gtb.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid,

[3] Departamento de Investigación, Institut Guttmann, Badalona, España, {agarcia, rlopez,agarciam,troig,jmtormos}@guttmann.com

Resumen

El propósito principal de esta investigación es la aplicación de la Metaplasticidad Artificial en un Perceptrón Multicapa (AMMLP) como una herramienta de minería de datos para la predicción y extracción explícita de conocimiento del proceso de rehabilitación cognitiva en pacientes con daño cerebral adquirido. Los resultados obtenidos por el AMMLP junto con el posterior análisis de la base de datos ayudarían a los terapeutas a conocer las características de los pacientes que mejoran y los programas de rehabilitación que han seguido. Esto incrementaría el conocimiento del proceso de rehabilitación y facilitaría la elaboración de hipótesis terapéuticas permitiendo la optimización y personalización de las terapias. La evaluación del AMMLP se ha realizado con datos proporcionados por el Institut Guttmann. Los resultados del AMMLP fueron comparados con los obtenidos con una red neuronal de retropropagación y con árboles de decisión. La exactitud en la predicción obtenida por el AMMLP en la subfunción cognitiva memoria verbal-visual fue de 90.71 %, resultado muy superior a los obtenidos por los demás algoritmos.

1. Introducción

El daño cerebral adquirido (DCA) es una lesión del cerebro causada por un evento después del nacimiento y afecta a l as funciones cognitivas, físicas, emocionales, etc., de la persona que lo sufre. En la actualidad es uno de los problemas de salud pública más importantes siendo la causa principal de discapacidad a nivel mundial.

Las personas con DCA pasan por un proceso de rehabilitación que suele centrarse en áreas específicas (rehabilitación de funciones cognitivas, motoras, sensoriales, etc.). La rehabilitación de las funciones cognitivas tiene el objetivo de aumentar la autonomía y la calidad de vida de los pacientes (minimizar y/o compensar alteraciones funcionales) y de sus familiares [1]. El rápido crecimiento del número de casos de DCA y la importancia de las funciones cognitivas en las actividades de vida diaria demandan programas de rehabilitación cognitiva más eficientes.

La reciente introducción de sistemas automatizados para la rehabilitación cognitiva genera grandes cantidades de datos [2] que, correctamente analizados, nos permitirían obtener nuevo conocimiento para evaluar y mejorar la eficacia del proceso de rehabilitación. Diferentes métodos estadísticos y de minería de datos se han aplicado para predecir los resultados clínicos de la rehabilitación de pacientes con DCA. Los métodos más utilizados son los árboles de decisión (DT) y las redes neuronales artificiales (ANN) [3]. Encontramos en la literatura diversos estudios que tienen como objetivo comparar estas técnicas con otros métodos predictivos como los modelos de regresión múltiple y logística, AdaBoost o máquina de vectores soporte (SVM) [3, 4, 5]. Siguiendo esta línea y centrándonos específicamente en el área de la rehabilitación cognitiva, este artículo presenta los resultados obtenidos al analizar datos capturados por la plataforma de Telerrehabilitación Cognitiva PREVIRNEC mediante diferentes técnicas de minería de datos. El objetivo principal de este estudio es la aplicación de la metaplasticidad artificial en un perceptrón multicapa (AMMLP), para la predicción y la extracción de conocimiento del proceso de rehabilitación cognitiva. Para evaluar la precisión del algoritmo, los resultados se compararon con una red neuronal de retropropagación (BPNN) y con árboles de decisión.

2. Metaplasticidad Artificial: AMMLP

El concepto biológico de la metaplasticidad fue definido por W.C. Abraham y actualmente es ampliamente usado en áreas tales como la biología, neurociencia, psicología y neurología entre otras [6]. La metaplasticidad se define como la inducción de cambios sinápticos dependientes de la actividad sináptica previa [6]. Recientemente investigadores como Marcano-Cedeño [7], y Andina [8] han introducido y modelado la propiedad biológica de la metaplasticidad en el campo de las redes neuronales obteniendo excelentes resultados.

El perceptrón multicapa (MLP) ha sido utilizado con éxito en muchos problemas de clasificación y reconocimiento de patrones y en particular para el DCA [4]. La funcionalidad de la topología del MLP está determinada por un algoritmo de aprendizaje. El algoritmo de retropropagación es el más usado para entrenar a los MLP pero sufre de algunas limitaciones y problemas de lentitud, convergencia y exactitud durante el entrenamiento. Proponemos un algoritmo de entrenamiento basado en la metaplasticidad biológica. La metaplasticidad artificial se modela como la capacidad de cambiar la eficiencia de la plasticidad dando más relevancia a los patrones con menos frecuencia y restando relevancia a los patrones frecuentes [7,8]. Modelamos el entrenamiento del MLP con la siguiente función de peso

$$f_X^*(x) = \frac{A}{\sqrt{2\pi}.\, e^{B\,\Sigma_{i=1}^{N} x_i^2}}$$

donde A y B son parámetros que se estiman empíricamente. Nótese que se ha supuesto que las probabilidades *a posteriori* siguen una distribución Gaussiana. Si esto no se corresponde con la realidad, puede no converger.

3. Materiales y métodos

3.1. Descripción de los datos

El Institut Guttmann (IG) es un hospital especializado en la rehabilitación integral y el tratamiento médico/quirúrgico de las personas que sufren lesiones de la médula espinal, DCA y otras discapacidades físicas graves de origen neurológico. Una de las áreas de experiencia del IG es la rehabilitación cognitiva de pacientes con DCA.

El primer paso del proceso de rehabilitación cognitiva es aplicar a los pacientes una batería de tests neuropsicológicos (BTN) para evaluar el estado de sus funciones cognitivas. La BTN utilizada por el IG consta de 27 tests que cubren los principales dominios cognitivos (atención, memoria y función ejecutiva). Todos los tests BTN se normalizaron en una escala de 0 a 4 donde 0= normalidad, 1 = afectación leve, 2 = afectación moderada, 3 = afectación grave, 4 = afectación muy grave. Después de la valoración inicial, los pacientes comienzan un programa de rehabilitación mediante el uso de la plataforma PREVIRNEC. El tratamiento tiene una duración de 3 a 5 meses y durante el mismo los pacientes realizan tareas adaptadas a su nivel de afectación. Una vez finalizado el programa de rehabilitación, los pacientes son valorados nuevamente con la misma BTN. La diferencia entre las valoraciones pre-tratamiento y post-tratamiento nos indican la evolución del paciente en las distintas funciones cognitivas. Esta evolución se puede clasificar como: mejora, empeora, normal, NEMS (no evoluciona de manera significativa).

En este estudio se han incluido 123 pacientes con una afectación cognitiva de moderada a muy grave que se sometieron al tratamiento de rehabilitación con la plataforma PREVIRNEC. La edad media de los pacientes es de 36,56 ±6,5 años, con un rango de edad de 18 a 56 años. La muestra está constituida por 91 hombres y 32 mujeres. El estudio se centra en los resultados de una de las 180 tareas que realizaron los pacientes durante su tratamiento con la plataforma PREVIRNEC, enfocada a mejorar la memoria visual-verbal de los pacientes (tarea "Memory").

La base de datos consta de 3396 registros (número de ejecuciones de la tarea "Memory"), de los cuales 1702 (50.12%) corresponden a pacientes clasificados como "MEJORA" y 1694 (49.88%) a pacientes "NO MEJORA" (que englobaría "empeora" y "NEMS"). Para evaluar comparativamente el desempeño de los diferentes métodos presentados en este estudio, todos ellos fueron entrenados con los mismos datos del conjunto de entrenamiento y prueba. Los métodos fueron entrenados con el 60% de los datos (2021 muestras), de los cuales 1010 pertenecen a la clase mejora y el resto a la clase no mejora. El conjunto de pruebas está compuesto por el 40% restante de los datos (1375 muestras): 692 muestras de mejora y 683 de no mejora. Cada muestra consta de los siguientes atributos:

- Edad: [grupo 1 (17-30 años), grupo 2 (31-56 años), grupo 3 (> 56 años)]
- Nivel educativo: [grupo 1 (estudios primarios), grupo 2 (secundarios) y grupo 3 (universitarios)]
- Resultado de la ejecución de la tarea "Memory": [0-100]
- Resultados de los tests SPAN, RAVL075, RAVL015, RAVL015TR: [0 (normal), 1 (afectación leve), 2 (afectación moderada), 3 (afectación grave), 4 (afectación muy grave)]. SPAN es un test neuropsicológico para medir la inteligencia en adultos y adolescentes. RAVL075, RAVL015, RAVL015TR son tests neuropsicológicos para evaluar el aprendizaje verbal y la memoria.
- Cada muestra se asocia a una etiqueta de clase "MEJORA" o "NO MEJORA", refiriéndose a la evolución del paciente en la subfunción verbal-visual de la función cognitiva de memoria.

3.2. Métodos y software empleado

3.2.1 AMMLP desarrollado en Matlab

Un MLP presenta una función de activación sigmoidea con salida escalar, por lo general en el rango (0.1). Esta propiedad se cumple para todas las neuronas de la red. Se generaron 100 AMMLPs con pesos inicializados aleatoriamente con una distribución normal (media de 0 y varianza de 1). En cada experimento, se entrenaron 100 redes para lograr un resultado medio que fuese independiente de los valores aleatorios iniciales de la ANN. El entrenamiento se detuvo cuando se alcanzó un error de 0.001 y se llevó a cabo con diferentes números de épocas, 1000, 2000 y 3000. La tasa de aprendizaje (LR) fue de 0.2, 0.5 y 1.0, respectivamente. Todos los AMMLP fueron entrenados y evaluados con los mismos conjuntos de datos.

El algoritmo AMMLP fue desarrollado en MATLAB (MATLAB versión 7.6.0.324, R2008a) y en un ordenador Pentium IV de 3.4 GHz con 2 GB de RAM.

3.2.2 BPNN y J48 proporcionados en Weka

Weka es una plataforma de software libre basada en Java que cuenta con gran variedad de algoritmos de minería de datos. En este estudio utilizamos los métodos BPNN y J48, siendo este último una implementación del árbol de decisión C4.5 incluida en Weka.

En el clasificador J48 de Weka, la reducción del factor de confianza disminuye la exactitud en los resultados de la predicción. Para esta investigación se utilizaron tres factores de confianza diferentes (0.25, 0.3 y 0.5) y se obtuvieron tres árboles de decisión diferentes: DT1, DT2 y DT3. Para el BPNN, se utilizó la misma estructura de la red que se aplicó al AMMLP.

4. Resultados

La evaluación del rendimiento de predicción de los modelos utilizados en la rehabilitación cognitiva del paciente con DCA se ha dividido en dos partes. En primer lugar se ha determinado la mejor estructura de red y los parámetros óptimos para AMMLP, BPNN y DT. Posteriormente se han aplicado cuatro medidas de rendimiento: el análisis de la especificidad, sensibilidad, y exactitud de la predicción total y la matriz de confusión.

4.1.1 Selección de la estructura de red

Para determinar la mejor estructura de red y los parámetros iniciales de la metaplasticidad (ver A y B en la Tabla 1), se utilizaron los parámetros de red recientemente aplicados en otros estudios [7,8]. El algoritmo AMMLP1 presenta la mejor configuración.

Algoritmo	Estructura de red I	HL	O	Parámetros Metaplasticidad A	B	MSE	LR	Épocas
AMMLP1	**4**	**4**	**1**	**37**	**0.05**	**0.001**	**1**	**2000**
AMMLP2	4	5	1	36	0.4	0.001	0.5	1000
AMMLP3	4	5	1	38	0.5	0.001	0.2	3000

Tabla 1. *Estructuras de red y parámetros de metaplasticidad para el AMMLP*

Para poder comparar el rendimiento del AMMLP y el BPNN se utilizó la misma estructura de red en ambos.

Algoritmo	Estructura de red I	HL	O	MSE	LR	Épocas
BPNN1	**4**	**4**	**1**	**0.001**	**1**	**2000**
BPNN 2	4	5	1	0.001	0.5	1000
BPNN 3	4	5	1	0.001	0.2	3000

Tabla 2. *Estructura de la red para el BPNN.*

Para determinar el DT óptimo, se generaron tres DTs diferentes variando el factor de confianza en Weka. El mejor resultado fue el obtenido con DT3 (ver Tabla 3).

Algoritmo	Factor de confianza	Número mínimo de objetos
DTs1	0.5	2
DTs 2	0.3	2
DTs 3	**0.20**	**2**

Tabla 3. *Parámetros para el DT.*

4.1.2 Medidas de rendimiento

Después de seleccionar la mejor estructura de red y los parámetros óptimos para cada uno de los algoritmos, se aplicó una medida de desempeño para determinar el rendimiento de los algoritmos utilizados. La Tabla 4 muestra la exactitud de la predicción utilizando las diferentes estructuras de AMMLP, BPNN y DT. Tal y como se puede observar en la tabla, los atributos de las muestras que representan el resultado obtenido en 4 de los tests que forman la batería de evaluación neuropsicológica inicial se han tomado de forma independiente. Esto nos permite analizar el nivel de predicción que nos proporciona cada uno de ellos.

La Tabla 5 muestra la matriz de confusión obtenida por los clasificadores para el atributo SPAN (mejor clasificación obtenida).

Algoritmo		Predicción	
		Mejora	No Mejora
AMMLP	Mejora	635	57
	No Mejora	52	631
BPNN	Mejora	612	80
	No Mejora	180	503
DT	Mejora	628	64
	No Mejora	69	614

Tabla 5. *Matriz de confusión obtenida de la mejor clasificación alcanzada por los algoritmos usados en este estudio*

La Tabla 6 muestra la especificidad, sensibilidad y exactitud en la precisión obtenida por los clasificadores utilizando el atributo SPAN.

Algoritmo	Predicción		
	Especificidad	Sensibilidad	Exactitud
AMMLPs	92.38%	91.76%	92.07%
BPNNs	88.43%	73.64%	81.09%
DT	90.75%	89.90%	90.33%

Tabla 6. *Análisis de la predicción obtenida por el AMMLP, BPNN y DT respectivamente.*

La Tabla 7 muestra algunos de los datos usados para el análisis del ítem SPAN

Función Memoria: Subfunción Memoria Verbal-Visual				
Edad	Nivel-Edu	Span	Result	Mejora
3	3	4	15	NO
3	3	4	57	SI
3	3	4	75	SI
3	3	4	22	NO
3	3	4	11	NO
3	3	4	68	SI
3	3	4	54	SI
3	3	4	53	NO

Tabla 7. *Datos del ítem SPAN tomados de la plataforma PREVIRNEC.*

5. Discusión

Los resultados obtenidos por el AMMLP son claramente superiores a los obtenidos por el BPNN y DT en términos de predicción, especificidad, sensibilidad y precisión. El buen resultado obtenido por el AMMLP permite predecir la probabilidad de que un paciente con DCA mejore a

ALGORITMOS	SPAN	RAVL075	RAVL015	MRAVL015TR	PROMEDIO	PROMEDIO del ALGORITMO
AMMLP1	**92.07 %**	**91.78 %**	**90.54 %**	**91.88 %**	**91.56 %**	
AMMLP2	91.18 %	90.50 %	89.78 %	90.15 %	90.40 %	**90.71 %**
AMMLP3	90.08 %	90.47 %	89.83 %	90.26 %	90.16 %	
BPNN1	**81.09 %**	**80.25 %**	**79.35 %**	**80.02 %**	**80.18 %**	
BPNN2	80.40 %	78.50 %	67.60 %	76.30 %	75.70 %	**77.98 %**
BPNN3	80.86 %	77.75 %	75.26 %	78.40 %	78.07 %	
DT1	*88.24* %	88.67 %	86.47 %	88.48 %	87.97 %	
DT2	89.24 %	89.75 %	89.32 %	88.60 %	89.23 %	**89.04 %**
DT3	**90.33 %**	**90.80 %**	**89.47 %**	**89.05 %**	**89.91 %**	

Tabla 4. *Exactitud en la predicción obtenida por los clasificadores usando diferentes estructuras de red*

partir de su perfil de afectación inicial y del resultado obtenido en la ejecución de una tarea concreta de Rehabilitación (tarea "Memory" de la plataforma PREVIRNEC). El análisis de los resultados de predicción junto con la base de datos nos permite además conocer las características de los pacientes y su evolución. Por ejemplo, si analizamos los resultados del ítem SPAN, se puede decir que un paciente que cumple con la siguiente combinación de resultados: SPAN - 4; Nivel educativo - 3; Grupo edad – 3; Resultado ≥ 54, tiene una probabilidad de mejorar de 92.07%. El mismo análisis se puede hacer para cada uno de los ítems usados en esta investigación.

A partir de este estudio se podría analizar la posible relación entre el resultado de ejecución de cada tarea y la mejora del paciente con el fin de obtener el rango terapéutico de forma automática (nivel mínimo de éxito que debe tener el paciente en la ejecución de una tarea para considerar que la rehabilitación está funcionando o que ha obtenido la respuesta clínica deseada). Actualmente, el rango terapéutico se define de manera empírica.

En este estudio se ha considerado cada ejecución de la tarea "Memory" de forma independiente sin tener en cuenta factores temporales. Tampoco se ha incluido la posible influencia de la realización de otras tareas de rehabilitación en la subfunción cognitiva analizada.

6. Conclusiones

Esta investigación propone un modelo para predecir la mejora de las funciones cognitivas de pacientes con DCA que siguen un proceso de rehabilitación mediante la plataforma PREVIRNEC. La contribución más importante es la aplicación del AMMLP como una herramienta de minería de datos para la extracción de conocimiento explícito del proceso de rehabilitación cognitiva. La base de datos del Institut Guttmann se utilizó para probar el AMMLP. La exactitud de la predicción obtenida por el AMMLP en la subfunción verbal-visual de la función cognitiva memoria fue de 90.71%, muy superior a la obtenida por el resto de métodos con los que fue comparado. El análisis de los resultados obtenidos por el AMMLP junto con la base de datos permite a los terapeutas conocer las características de los pacientes que mejoran y los programas de rehabilitación que han seguido. Esto aumenta el conocimiento sobre el proceso de rehabilitación y facilita la elaboración de hipótesis sobre el tipo de programa que está relacionado con la mejora de un determinado tipo de paciente.

Referencias

[1] Fundació Institut Guttmann. Tecnologías Aplicadas al Proceso Neurorrehabilitador: estrategias para valorar su eficacia, pp. 446. Fundación Institut Guttmann. Badalona (2008).

[2] Tormos JM, García-Molina A, García-Rudolph A and Roig T. Information and communication technology in learning development and rehabilitation, *International Journal of Integrated Care*, Vol. 9(5), (2009) ISSN 1568-4156

[3] Rughani AI, Dumont TM, Lu Z, Josh Bongar MS, Horgan MA, Penar PL, Tranmer BI. Use of a n artificial neural network to predict head injury outcome, *J Neurosurg.* Vol. 113(3), 2010, pp. 585-590. doi:10.3171/2009.11.JNS09857

[4] Andrews PJ, Sleeman DH, Statham PF, McQuatt A, Corruble V, Jones PA, Howells TP, Macmillan CS. Predicting Recovery in Patients Suffering from Traumatic Brain Injury by using Admission Variables and Physiological Data: A Comparison between Decision Tree Analysis and Logistic Regression, *J Neurosurg*. Vol. 97, 2002, pp. 326-336. doi:10.3171/jns.2002.97.2.0326

[5] Ji SY, Smith R, Huynh T, Najarian K. A comparative analysis of m ulti-level computer-assisted decision making systems for t raumatic injuries, *Medical Informatics and Decision Making.* Vol 9(2), 2009. doi:10.1186/1472-6947-9-2.

[6] Abraham WC. Activity-dependent regulation of synaptic plasticity (metaplasticity) in the hippocampus, In: N. Kato (Ed), The Hippocampus: Functions and Clinical Relevance, pp. 15-26. Elsevier Science, Amsterdam (1996)

[7] Marcano-Cedeño A, Quintanilla-Domínguez J, Andina D. Breast cancer classification applying artificial metaplasticity algorithm. *Neurocomputing*. Vol. 38(8), 2011, pp. 9573-9579. doi:10.1016/j.neucom.2010.07.019

[8] Andina D, Álvarez-Vellisco A, Jevtíc A, Fombellida J. Artificial metaplasticity can improve artificial neural network learning, Automation and Soft Computing, Vol. 15(4), pp. 681-649. USA (2009). ISSN: 1079-858

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Cirugía Guiada por Imagen

Moderadores: Enrique J. Gómez, Manuel Doblaré
Aula C: HP

Hewlett-Packard

HP es una empresa tecnológica que opera en más de 170 países de todo el mundo. Exploramos de qué manera pueden ayudar la tecnología y los servicios a las personas y a las empresas a afrontar sus problemas y desafíos y a hacer realidad sus posibilidades, aspiraciones y sueños. Aplicamos nuevos conocimientos e ideas con el fin de crear experiencias tecnológicas más sencillas, valiosas y de confianza, mejorando al mismo tiempo de manera continua el modo en que nuestros clientes viven y trabajan.

Datos breves sobre HP:

- HP se constituyó en 1939.
- Corporate headquarters are in Palo Alto, Calif.
- Meg Whitman es consejera delegada y presidente.
- HP es la mayor compañía de TI del mundo, con un total de ingresos de 126.000 millones de dólares en el año fiscal 2010.
- Clasificación de HP en la lista Fortune 500 de 2010: No. 10.
- HP cuenta aproximadamente con 324.600 empleados en todo el mundo.

¿SABÍA QUE?

- Entregamos más de 1 millón de impresoras a la semana.
- En 2010 entregamos 64 millones de PCs, el equivalente a 2 PCs por segundo.
- Uno de cada tres servidores entregados en todo el mundo es de HP.
- HP Software permite realizar llamadas en más de 300 millones de teléfonos móviles a clientes de todo el mundo.
- HP ayuda a 50 millones de clientes a almacenar más de 4.000 millones de fotos en línea.
- HP Enterprise Services opera 5,8 millones de cuentas comerciales y procesa 78 millones de transacciones anuales, lo que supone 21 billones de dólares al año.

Copyright © 2011 Hewlett-Packard Development Company, L.P. T

THEMIS: sistema de navegación quirúrgica en cirugía laparoscópica del hígado

P. Sánchez-González[1,2], I. Oropesa García[1,2], M. Doblaré[2,3], J.L. Peris[2,4], F.M. Sánchez-Margallo[5], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {psanchez,ioropesa,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3] Grupo de Mecánica Estructural y Modelado, Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, Zaragoza, España, mdoblare@unizar.es

[4] Grupo de Tecnología Sanitaria, Instituto de Biomecánica de Valencia, Valencia, España, joseluis.peris@ibv.upv.es

[5] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, msanchez@ccmijesususon.com

Resumen

La introducción de los sistemas de navegación quirúrgicos supone un cambio de paradigma en la realización de las cirugías de mínima invasión, ya que permiten transferir de forma directa los estudios preoperatorios, imágenes y decisiones al propio quirófano. En cirugías de tejidos blandos surgen retos científico-tecnológicos que hay que resolver para la incorporación de estos sistemas a rutina clínica. El presente trabajo de investigación sienta las bases de desarrollo del sistema de navegación quirúrgico THEMIS, diseñado para las intervenciones de resección hepática.

1. Introducción

La cirugía guiada por imagen (CGI) permite desarrollar y suministrar nuevas técnicas y sistemas quirúrgicos que ayuden al especialista en las principales fases del procedimiento (diagnóstico, planificación, y ejecución de la técnica) [1]. Estos sistemas de guiado permiten transferir los estudios preoperatorios, imágenes y decisiones al propio quirófano. Durante la intervención proporcionan al cirujano información de utilidad acerca de la ruta a seguir, de los márgenes de seguridad a respetar, o de las estructuras que se deben preservar o extraer durante la operación [2]-[5].De esta forma, los sistemas de navegación y CGI se introducen en los quirófanos con el objetivo de ayudar a solventar las limitaciones a las que deben hacer frente los cirujanos al intervenir mediante abordajes de mínima invasión [6]-[8].

El uso de los sistemas de guiado se halla consolidado en rutina clínica en especialidades como la neurocirugía, donde el cerebro presenta una posición relativamente estable respecto al cráneo [1]. Sin embargo, en las cirugías de tejidos blandos es mucho más complejo su desarrollo, debido a los cambios de posición y deformaciones de los órganos provocados por la respiración del paciente, los latidos del corazón y la manipulación de la cavidad abdominal por parte del cirujano [9]. Tal es el caso de las intervenciones centradas en el hígado, donde la localización de lesiones profundas es complicada debido a (1) la imposibilidad de palpar el hígado; y (2) el desconocimiento de la disposición de los conductos vasculares que discurren por el interior del órgano e intersecan el plano de resección [10].

Los navegadores hepáticos se basan, en gran medida, en la introducción en quirófano de sistemas de imagen (TC, LUS) y de seguimiento por sensores (basados en sensores mecánicos, electromagnéticos, acústicos y ópticos [11]) [9]. Su manejo interrumpe en ocasiones el flujo de trabajo de los cirujanos, modifican la ergonomía del instrumental, y ocupan un valioso espacio dentro del quirófano. En este trabajo de investigación se presenta un nuevo paradigma de navegación quirúrgica aplicada a las intervenciones de resección hepática, el navegador quirúrgico THEMIS. El presente sistema explota la información del vídeo endoscópico y el modelado biomecánico de los órganos para localizar y seguir los elementos presentes en la escena quirúrgica: estructuras anatómicas, instrumental quirúrgico y la óptica laparoscópica.

2. Materiales y métodos

El sistema de navegación THEMIS se fundamenta en los componentes mostrados en la Figura 1, para la correcta realización del sistema de navegación y estandarización del flujo de trabajo a llevar a cabo

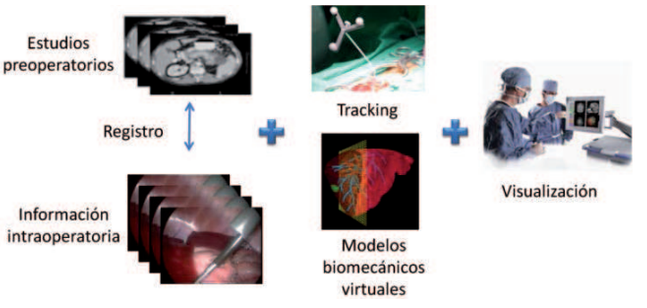


Figura 1.*Componentes clave del navegador THEMIS*

2.1. Estudios preoperatorios

Los estudios preoperatorios reflejan la situación clínica del paciente antes de la intervención quirúrgica, y sirven de ayuda al cirujano a la hora de planificar la operación.

Asimismo, facilitan la creación de un modelo virtual donde se identifican las principales estructuras existentes, que permita la planificación preoperatoria de la intervención. En el caso del navegador quirúrgico THEMIS se plantea el uso de estudios TC con contraste y RM, modalidades preoperatorias de referencia a la hora de enfrentarse a una resección hepática.

2.2. Estudios intraoperatorios

Tras la creación del neumoperitoneo se producen cambios estructurales en la anatomía del paciente. Con el fin de caracterizar la posición de los órganos en la cavidad abdominal en el instante de comenzar la intervención, se plantea la adquisición de imágenes de ultrasonidos laparoscópicos.

2.3. Registro intraoperatorio

Dada las técnicas quirúrgicas con las que se trabajan (cirugías de trabajos blandos) se requieren complejos algoritmos de registro no rígido [12]. Con el fin de alinear los modelos virtuales con los estudios intraoperatorios, se investiga llevar a cabo un registro basado en la información proveniente del vídeo laparoscópico.

2.4. Seguimiento de los elementos de la escena

Un requisito fundamental de los sistemas de navegación quirúrgicos es la localización, en tiempo real, de los diferentes elementos de la escena: instrumental quirúrgico y órganos de la cavidad. Dadas las limitaciones e inconvenientes de los métodos actuales de los sistemas de seguimiento [11] el trabajo de investigación propone el análisis del vídeo endoscópico de manera intraoperatoria [13]. Así, el seguimiento del instrumental quirúrgico a partir del procesamiento del vídeo obtiene la posición y orientación del instrumental en el espacio mediante el análisis de la geometría cilíndrica del instrumental, y su proyección en la imagen [14]. Por otra parte, el seguimiento de las estructuras anatómicas y reconstrucción tridimensional de la escena hace uso de la información de iluminación de la escena, fundamentalmente [15], mientras que el seguimiento de la óptica se basa en la localización espacial de los trócares a lo largo de la intervención quirúrgica [16].

2.5. Modelos biomecánicos

Los modelos biomecánicos ofrecen nuevas posibilidades de compensar los movimientos de las estructuras anatómicas que se producen durante la intervención quirúrgica: a partir de los cambios en las posiciones de la superficie del órgano caracterizan y predicen los desplazamientos y deformaciones de las estructuras internas (tumores, vasos sanguíneos, etc.). Los modelos virtuales se construyen a partir de (1) una reconstrucción geométrica del hígado del paciente a partir de los estudios preoperatorios y (2) de un modelado biomecánico de las propiedades del hígado.

2.6. Visualización

La introducción de nuevos sistemas de navegación quirúrgicos dentro del quirófano ha de garantizar la correcta interacción y visualización de los elementos del navegador, sin perturbar al cirujano durante la realización de la intervención [17]. Así, la información debe presentarse al cirujano de forma clara e intuitiva mediante una interfaz de usuario sencilla y que a su vez permita un alto grado de interacción.

En el presente trabajo de investigación se plantea la visualización del navegador en una segunda pantalla dentro del quirófano. Así, la imagen captada por el endoscopio no queda alterada y sólo en el caso en que el cirujano lo requiera, podrá consultar la pantalla auxiliar donde se visualiza la información adicional del navegador.

3. Interfaz de usuario

En la etapa de diseño del navegador quirúrgico se han tenido en cuenta siempre los criterios fundamentales de usabilidad en el diseño de aplicaciones médicas: se ha potenciado la simplicidad mediante el uso de metáforas gráficas y una cuidada disposición de los elementos y colores de la interfaz, sin renunciar a n inguna de las funcionalidades demandadas por los usuarios (diseño centrado en el usuario desde la fase inicial del desarrollo).

El navegador quirúrgico THEMIS consta de tres vistas (externa, interna y 2D) que podrán ser seleccionadas por el usuario según las necesidades concretas (figura 2):

- Vista externa: se visualiza el modelo completo del órgano del paciente y el plano de resección previamente planificado para la intervención.
- Vista interna: se visualizan únicamente las estructuras contenidas en el plano por donde se está realizando la resección.
- Vista 2D: se visualiza la información 2D obtenida del estudio preoperatorio realizado al paciente.

La vista externa incorpora funcionalidades que permiten al usuario adecuar el modelo preoperatorio a la situación intraoperatoria. Al tratarse de un modelo virtual preoperatorio éste no refleja fielmente la forma de la superficie del órgano ni de sus estructuras internas durante la intervención, debido a la aplicación del neumoperitoneo y diferente colocación del paciente frente a la situación preoperatoria. Es por ello, por lo que se aplican técnicas de registro. Por otra parte, en esta vista externa se permite la modificación del plano de resección previamente planificado, así como la manipulación del modelo para la mejor visualización de las estructuras que contiene.

Por otra parte, la vista interna es la pantalla en la que se recoge la mayor parte de la información de utilidad durante la intervención quirúrgica. En este caso, los modelos presentados adaptan su forma y posición a las condiciones intraoperatorias, según lo marcado por el vídeo endoscópico y los modelos biomecánicos. De manera análoga a l a vista externa, se permite la interacción con los modelos virtuales por parte del usuario.

El navegador quirúrgico THEMIS cuenta con una última vista que contiene la información 2D obtenida a través de

los estudios preoperatorios realizados al paciente (TC o RM), con capacidad de navegación por las imágenes.

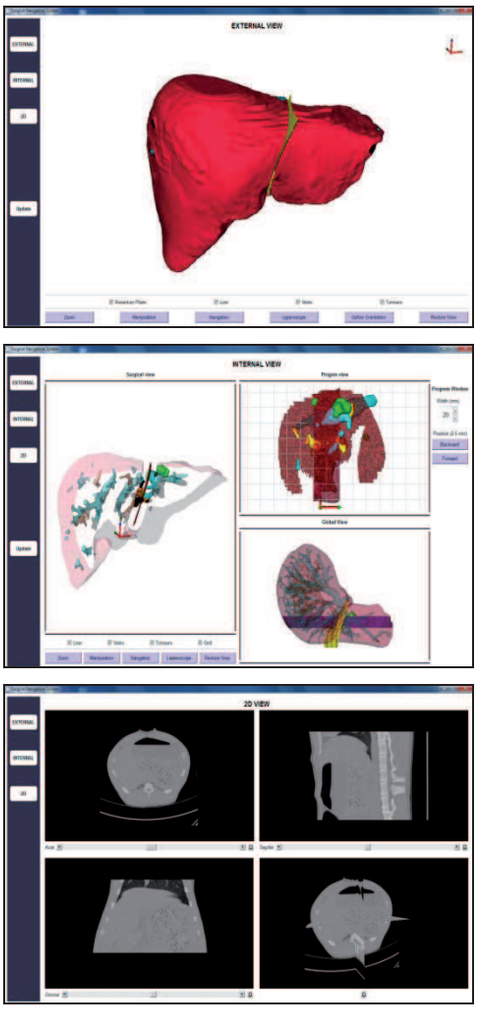


Figura 2. *Vistas del sistema de navegación THEMIS: (de arriba a abajo) externa, interna y 2D*

La interacción con el sistema de navegación se lleva a cabo actualmente con teclado y ratón, si bien se plantea el empleo de tecnología táctil en futuros desarrollos del navegador.

4. Discusión

La incorporación en rutina clínica de la cirugía de mínima invasión ha supuesto para el cirujano la necesidad de adquirir nuevas habilidades quirúrgicas y la adaptación a un nuevo, y más complejo, entorno de trabajo. Es en estas técnicas quirúrgicas donde los sistemas de planificación, navegación y cirugía guiada por imagen se introducen en la rutina clínica con el objetivo de ayudar a solventar sus limitaciones: se persigue la ayuda al cirujano en las fases del procedimiento quirúrgico (diagnóstico, planificación y ejecución de la operación).

Los sistemas de navegación ayudan al cirujano a transferir la información previamente planificada al quirófano de manera precisa y segura, alcanzándose así una mayor seguridad del paciente, gracias a la mejora en precisión, evitándose numerosas complicaciones intraoperatorias. Durante las últimas décadas, las intervenciones quirúrgicas de anatomías rígidas del paciente se realizan bajo guiado de sistemas de navegación. Es en las cirugías de tejidos blandos donde aparecen las principales complicaciones y donde los retos tecnológicos a solventar todavía son numerosos.

Las variaciones de los elementos intraoperatorios frente a la situación preoperatoria de partida hace imprescindible la incorporación de técnicas de registro. Dado que la presencia de marcas anatómicas que faciliten el registro no es evidente en cirugía laparoscópica, muchos autores emplean marcadores artificiales fácilmente identificables en la imagen. Sin embargo, esto implica la colocación de los marcadores sobre el tejido de interés antes de realizar el estudio preoperatorio y de nuevo, antes de su intervención. Otra desventaja es que estos marcadores pueden moverse, produciendo una fuente de error. Además, la mayoría de los investigadores los utilizan para realizar un registro inicial que no resuelve por completo el modelado del movimiento y la deformación de los tejidos durante toda la intervención. Un método alternativo al registro inicial que ofrece mejor precisión es la realización de un registro no rígido periódico entre las imágenes pre e intraoperatorias. Sin embargo, la implementación de estos métodos es compleja y hoy en día no es viable su introducción en un quirófano puesto que la carga computacional es muy elevada.

Con el fin de manejar y corregir las desviaciones de los datos preoperatorios, se ha de proporcionar de forma periódica información intraoperatoria con el fin de poder actualizar los modelos virtuales de navegación. El análisis de la imagen de vídeo endoscópico es la principal fuente de información intraoperatoria sobre la que trabaja THEMIS, y es esencial para la extracción de información tridimensional del entorno de trabajo. Así, el vídeo captado por el endoscopio puede llegar a reemplazar el uso de otros sistemas de imagen dentro del quirófano. Las principales ventajas del empleo de vídeo endoscópico son: (1) ser una fuente de información que siempre está presente en las intervenciones de CMI y que no supone un cambio del flujo de operaciones dentro del quirófano y (2) ser un elemento transparente al cirujano que no introduce elementos adicionales en el quirófano que pudieran modificar la ergonomía de los equipos o perturbar el trabajo del cirujano. Sin embargo, el desarrollo actual de la tecnología no está exento de limitaciones. Por una parte, se ha de alcanzar una precisión y robustez suficientes para su uso en CGI. Finalmente, se han de alcanzar métodos capaces de trabajar en tiempo real, para el correcto guiado del cirujano durante la intervención, aspecto éste que a día de hoy no se halla del todo resuelto.

Las dificultades de desarrollar modelos capaces de predecir la localización de las estructuras críticas del hígado (tumor y vasos principales) debajo de la superficie visible del hígado y del plano de resección son numerosas. El reto estriba en conseguir simular el mapa de deformación en el volumen del hígado cuando sólo es posible observar una parte limitada de su superficie y cuando la resección ha comenzado, lo que provoca cambios topológicos en el mallado del órgano. El desarrollo de modelos biomecánicos estables, realistas y

que den la respuesta del mapa de deformación en tiempo real es todavía un objetivo no del todo alcanzado. Sin embargo, es necesario cuestionarse si en estos sistemas de guiado se precisa el realismo completo: quizás una estimación del mapa de deformación para predecir la localización de estructuras ocultas es suficiente para los cirujanos. Una cuestión similar se puede hacer en relación con la velocidad de procesamiento requerida, valorando la necesidad de tiempo real para una aplicación concreta.

Finalmente, la incorporación de los navegadores quirúrgicos en rutina clínica requiere su introducción de forma eficiente en el quirófano, sin la modificación de los flujos de trabajo de los cirujanos y con una sencilla interacción con sus elementos. En este sentido, se deben llevar a cabo nuevos estudios de ergonomía que caractericen la posición y uso óptimo de este nuevo equipamiento quirúrgico. Por otra parte, se está investigando en el empleo de nuevas tecnologías de interacción (empleadas en otros sectores como el entretenimiento) con los sistemas de navegación quirúrgicos tales como los mandos (Wiimote) de la Nintendo Wii (Nintendo) o el sistema Kinect de Xbox360 (Microsoft).

5. Conclusiones

La introducción de nuevos sistemas de navegación en el quirófano persigue compensar algunas de las limitaciones a las que debe enfrentarse un cirujano al llevar a cabo un abordaje de mínima invasión. A pesar del potencial que presentan estos sistemas, su uso no se halla muy extendido en cirugías de tejidos blandos por las dificultades que conlleva su desarrollo.

El sistema THEMIS propone un nuevo paradigma para la navegación hepática, basada en el seguimiento de estructuras basado en vídeo (y por tanto transparente al cirujano) y en el modelado biomecánico del hígado, que permitan estimar con precisión la situación intraoperatoria de sus elementos en cada momento. La futura validación del navegador deberá mostrar la ventaja de emplear este tipo de sistemas en la práctica clínica diaria.

Agradecimientos

El trabajo de investigación ha sido parcialmente financiado por el proyecto intramural del CIBER-BBN THEMIS.

Referencias

[1] Peters TM. Image-guidance for surgical procedures. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, no. 14, 2006, pp. R505-540.

[2] Feuerstein M, Mussack T, Heining SM, Navab N. Intraoperative laparoscope augmentation for port placement and resection planning in minimally invasive liver resection. *IEEE Transactions on Medical Imaging,* vol. 27(3), 2008, pp. 355-369.

[3] Beller S, Nerbein M, Eulenstein S, Lange T, Schlag PM. Feasibility of navigated resection of liver tumors using multiplanar visualization of intraoperative 3-dimensional ultrasound data. *Annals of Surgery*, vol. 246(2), 2007, pp 288-294.

[4] San Jose Estepar R, Stylopoulos N, Ellis, et al. Towards scarless surgery: an endoscopic-ultrasound navigation system for transgastric access procedures. *MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, vol. 9, 2006, pp. 445-453.

[5] Lamata P, Jalote-Parmar A, Lamata F, Declerck J. The Resection Map, a proposal for intraoperative hepatectomy guidance. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol.* 3(3-4), 2008, pp 299-306.

[6] Usón J, Sánchez-Margallo FM, Pascual S, Climent S. Formación en Cirugía Laparoscópica Paso a Paso. 4th ed. *Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Usón eds*, 2010.

[7] Marvik R, Lango T, Tangen GA, Lindesth F, Yavuz Y, Nagelhus Hernes TA. Image-guided laparoscopic surgery: review and current status. *Minerva Chirurgica*, vol. 60, 2005, pp. 305-25.

[8] Cleary K, Peters TM. Image-Guided Interventions: Technology Review and Clinical Applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 12, 2010, pp. 119–42.

[9] Baumhauer M, Feuerstein M, Meinzer HP, Rassweiler J. Navigation in endoscopic soft tissue surgery: perspectives and limitations. *Journal of Endourology*, vol. 22(4), 2008, pp. 751-66.

[10] Cugat-Andorrà E, García-Domingo MI, Bretcha-Boix P, Rodríguez-Campos A, Marco-Molina C. Laparoscopia y cirugía hepática: técnica e indicaciones. *Cirugía Española*, vol. 75 (1), 2004, pp.23-8.

[11] Chmarra MK, Grimbergen CA, Dankelman J. Systems for tracking minimally invasive surgical instruments. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, vol. 16 (6), 2007, pp. 328 – 340.

[12] Heldmann S, Beuthien B, Olesch J, Papenberg N, Fischer B. Improved Minimal-Invasive Laparoscopic Liver Surgery by Registration of 3D CT and 2D Ultrasound Slices. BMT 2010.

[13] Sánchez-González P, Cano AM, Oropesa I, Sánchez-Margallo FM, del Pozo F, Lamata P, Gómez EJ. Laparoscopic Video Analysis for Training and Image Guided Surgery. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies*, 2010 (In press).

[14] Cano AM, Vara I, Sánchez-González P, Gómez EJ. Laparoscopic image analysis for automatic tracking of surgical tools. *Proceedings of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2008)*, vol.3 suppl. 1, 2008, pp. S279.

[15] Sánchez-González P, Gayá F, Cano AM, Gómez EJ. Segmentation and 3D reconstruction approaches for the design of laparoscopic augmented reality environments. *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 5104, 2008, pp.127-134.

[16] Sánchez-González P, Lamata de la Orden P, Oropesa García I, Gayá Moreno F, Sánchez-Margallo J, Sánchez-Margallo FM, Gómez Aguilera EJ. Localización del punto de trócar basada en análisis de vídeo laparoscópico. *Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB2010*), 2010.

[17] Kiefer N, Hoeft A. Display of information in the operating room. *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 23 (6), 2010, pp. 772–777.

Implementation of a cooperative human-robot system for transpedicular fixation surgery

A. Bertelsen Simonetti, J. Melo Uribe, E. Sánchez Tapia, D. Borro Yágüez

CEIT and Tecnun (University of Navarra), San Sebastián, Spain, {abertelsen,jmelo,dborro,esanchez}@ceit.es

Abstract

This work proposes a new cooperative human-robot system for transpedicular fixation, a type of spine surgery consisting in the immobilisation of two or more vertebrae by means of screws and metal bars. Using it, the surgeon receives help from a robotic arm that holds the instrumental in its desired positions but prevents contact with surrounding critical areas. In addition, surgical tools are tracked in real time and displayed in a virtual three-dimensional representation of the surgical scenario, informing the surgeon about the operation's state in every moment. The proposed system should increase precision in screw insertion and make interventions safer, reducing radiation doses, invasiveness and probabilities of error. Differing from other existing systems, the one proposed in this work offers a larger workspace and a degree of versatility that permits its adaptation to different types of surgeries.

1. Introduction

This work proposes a robotic assistant for transpedicular fixation, a particular type of spine surgery which consists on the immobilisation of multiple vertebrae by means of screws inserted into their pedicles, which are connected by metal bars. Usually, transpedicular fixation –also known as inter-body fusion- is done to prevent further damage on a vertebra affected by fracture, disc problems or tumours. This surgery demands high levels of precision, as a badly inserted screw can damage the spinal cord, the surrounding blood vessels or the pedicle itself. Misplacement of screws is not uncommon: figures vary between studies but can reach values up to 30%, which can be effectively lowered by the use of Computer Assisted Surgery (CAS) systems [1]. However, further improvement could be obtained by means of a robotic assistant like the one we propose in this work, which would cooperate with the surgeon steadily holding the instrumental on precise locations. In this way, the surgeon would always remain in charge of the intervention, while the robot performs tasks which are either repetitive or demand too much precision.

Conventional transpedicular fixation has four main problems. In first place, it is an invasive procedure, as large incisions are required to expose the spine section to be operated, increasing the post-operative pain experienced by the patient. Besides, it exposes the patient, surgeon and clinical staff to considerable levels of radiation, as multiple x-ray images need to be acquired to track the insertion of surgical tools into the pedicles. Furthermore, the surgeon needs to estimate the instrumental location with respect to the pedicle translating the information displayed in the bi-dimensional radiographs into the three-dimensional (3D) scenario, which is a mentally demanding task. Finally, perforation and screw insertion is performed manually, so accuracy is subject to fatigue and hand tremor.

To solve the aforementioned problems, we propose a solution based on a robotic arm which would be able to place a tool guide on precise locations over the pedicles, allowing the surgeon to insert the instrumental through it. The solution would consist on three different parts: a planning software, a CAS system and a robotic system. The surgeon should plan the surgery in advance with the software, determining the location of screws based on pre-operative images of the patient. Inside the operating room (OR), the CAS system should bring the pre-operative plan in geometrical alignment with the patient's actual position, obtained from a reduced set of radiographs. Once the alignment is known, it should be transmitted to the robot, giving the latter a representation of the surgical scenario which would allow it to move to the vertebrae's surroundings with high precision and avoiding any neighbouring critical structures.

The proposed solution would allow the use of minimally-invasive surgery techniques and reduce the number of radiographs required in the operating room. Furthermore, it would render the vertebrae and surgical tools in a 3D scene in real time, relieving the surgeon from the demanding task of inferring the tools positions from the radiographs. In addition, the use of the robotic arm would provide guidance of the surgical tool in a stable manner, unaffected by fatigue or tremor and with levels of precision not achievable by humans, minimising the possibilities of patient damage during the intervention.

2. State of the art

Among the existing types of spine surgery, lumbar inter-body fusion has benefited greatly from the appearance of CAS technology, which has managed to lower rates of misplaced screws from 20-30% down to 0-4% and considerably reduce the radiation exposure on surgeons and clinical staff [2]. The reduction of radiation doses on patients is less clear, as they must usually undergo a Computerised Axial Tomography (CAT) scan before intervention. In the recent years, 3D fluoroscopy technologies have been developed which allow acquisitions of three-dimensional images inside the OR,

alleviating the need of a pre-operative CAT scan. Image guided surgeries performed with 3D fluoroscopy have lower radiation doses on the patient but their levels of accuracy are similar to other existing techniques [2].

The development of CAS technologies opened the path for robotics surgery on the spine. One of the first proposed systems of this kind was presented in 1995 by Santos-Munné et al. [3], which consisted on an industrial robot with a c-arm imager, but suffered from a poor interaction between surgeon and robot. On 2003, a manually controlled robotic assistant was presented under the name ModiCAS [4], which could restrict the surgeon's motion according to a set of virtual fixtures defined on the surgical plan. Ortmaier et al. [5] presented in 2006 the KineMedic, a robotic assistant manually controlled by the surgeon composed by a robotic arm and a VectorVision navigator (Brainlab, Feldkirchen, Germany). The latter uses optical markers to perform the tracking, which makes x-ray imaging unnecessary, but at a cost of increased invasiveness as larger incisions are required to expose the spine.

A different line of research aims to develop fully autonomous robots for spine surgery, which should be able to drill and insert screws into the vertebrae without the manual cooperation of the surgeon. Among this line, the work made by Korean researchers who proposed the Cooperative Robot Assistant (CoRA) should be highlighted [6]. This was as upgraded version of an existing robot, adding tele-operated screw insertion to its capabilities which previously included automated drilling. However, CoRA requires a large space for installation in the OR, which hinders the accessibility of medical staff and makes it incompatible with other medical equipment.

To the present day, there is only one commercially available robotic system for spine surgery, which is the SpineAssist (Mazor Robotics, Cesarea, Israel). Its approach is radically different from many others as it uses a miniature robot mounted directly on the patient's bone structure -close to the surgical area- which assists the surgeon in tool placement tasks [7]. As the robot is attached to the patient, tracking becomes unnecessary and the former's reduced size and lightness ensures the surgery's safety. Furthermore, it makes minimally-invasive surgery possible. On the other hand, the robot's size limits its range of motion, so base extensions are needed to reach locations which are left out from the robot's workspace.

Cooperative human-robot systems are conceived to interact directly with the human operator in collaborative tasks. In fact, fully autonomous robots have shown low acceptance within surgeons, who prefer to have an active role and full control over the performed surgery. In this line, we propose a system that increases stability, restricts the workspace to prevent patient damage and increases performance, but always keeping the surgeon in charge of the operation. Thus, human and robot cooperate to perform the surgical task better than any of the two doing it on its own.

3. System architecture

The proposed system is comprised of three parts -planning software, a CAS system and a robotic system- as shown on Figure 1. Each one will be described in detail in the following sections.

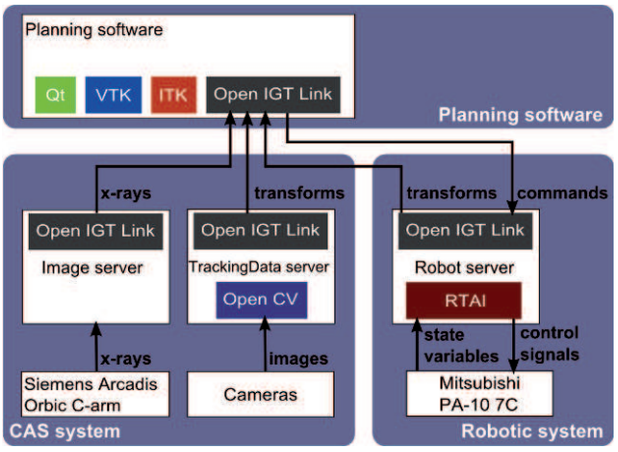


Figure 1. *System architecture, showing the data connections between the planning software, CAS system and robot. Used software libraries are also shown.*

3.1. Planning software

We developed a custom application for surgery planning, which allows the surgeons to decide the number and location of screws, which are rendered over pre-operative 3D images of the patient. As shown on Figure 2, images are displayed on six different panels: three orthogonal views and three 3D views which show the data using volume rendering. The latter are normally used to generate Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) which simulate how the spine and screws would look like in an actual x-ray image. The software also permits simulation of DRRs showing tools instead of screws, placed on the exact locations on which perforations have to be made. These DRRs can be saved and later retrieved inside the OR to be used as reference images.

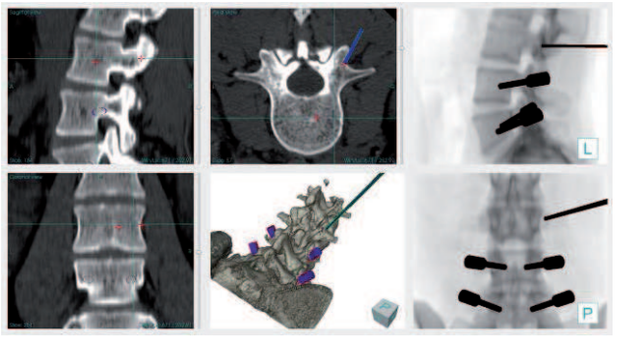


Figure 2. *Main window of the planning application showing the orthogonal and 3D views. Four screws are placed and a tool is displayed on the location corresponding to a fifth one.*

3.2. Computer assisted surgery system

Use of a CAS system is mandatory to guide the robot during surgery, as the patient's position in the OR,

calculated from intra-operative data, needs to be registered to the surgical plan. Besides, the CAS system should be able to render the vertebrae and the tracked surgical tools in real time, showing the procedure's state to the surgeon in each moment.

To achieve the minimally invasive requirements of the system, the intra-operative data required for registration must come in the form of images. Radiographies acquired with a c-arm are preferred, as they are available in most modern ORs. Registration of the 3D pre-operative images to the set of 2D x-ray images falls into the category of 2D-3D registration algorithms, among which intensity-based ones are preferred because they offer good accuracy and do not require a previous segmentation as feature-based method do [8]. To develop the required 2D-3D registration algorithms, we used a public framework which was able to handle multiple x-ray images acquired in arbitrary orientations [9].

2D-3D registration requires knowledge of the c-arm's extrinsic and intrinsic parameters, which are the device's position, focal distance and pixel size. As the values of intrinsic parameters are usually not given by commercial units, a calibration device, consisting of two parallel plates with embedded fiducials beads, must be used. For this purpose, we built a prototype and implemented a calibration algorithm based on the work made by Livyatan et al. [10]. This device is also equipped with optical markers, tracked by a set of cameras which capture the c-arm's position and orientation at the moments in which each x-ray image is acquired. The same markers are used to track the instrumental attached to the robot's end-effector.

3.3. Robotic system

The basic concept of this project is Human-Machine Collaborative System (HMCS), defined as a system that amplifies or assists the human skills, while performing tasks that require both the capacity of the human and as the accuracy of the robot. HMCSs are also called "Cobots", which is a shortening of the term "collaborative robots". Here, we propose a cobot that can be moved freely by the surgeon, who can drag it from its end-effector without feeling any resistance. However, in proximity of a critical structure, it would oppose the motion and prevent the surgeon from going any further. In addition, the robot can be ordered to move autonomously to a defined point after receiving an order from the console.

The used robot is a PA10-7C (Mitsubishi Heavy Industries Ltd., Kobe, Japan), an industrial robotic arm with 7 DoF which offers a high level of dexterity thanks to its redundant joint. In addition, its large workspace allows access to more sections of the patient's spine, which alleviates the problems experienced with other systems such as SpineAssist. In the proposed configuration, the robot is equipped with a mini45 force sensor (ATI Industial Automation, NC, USA) attached to its end-effector, which measures forces applied by the operator as well as collisions with the environment.

The chosen platform for execution of the robot control loop is the Real Time Application Interface (RTAI) extension for Linux, which permits the use of generic data-acquisition boards and high-level programming languages on 32 bit computers [11]. The core of RTAI is a nano-kernel which serves as a bridge between the hardware and Linux, keeping most of its features while allowing the execution of real-time processes.

The control architecture corresponds to an admittance loop, in which the system measures the force exerted by the user and generates a response, in form of acceleration, speed and position. The control loop is complemented by the definition of virtual fixtures, or active constraints, for both force and position. These are predefined margins, within which the robot will have its area of safe operation. Virtual fixtures are obtained directly from the surgical plan, defined as a cylinders placed around a screw's insertion point.

4. Evaluation

4.1. Evaluation of the registration algorithm

The 2D-3D registration problem was solved using an intensity-based strategy, in which the pre-operative scan is transformed and DRRs are projected onto the planes of the actual radiographs. Then, a similarity metric is computed between the simulated and real images and the transform is updated until the metric reaches a maximum.

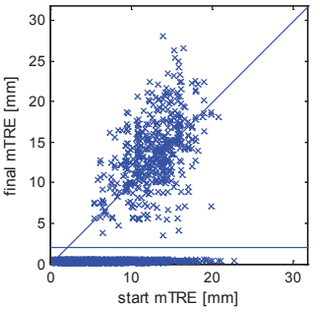


Figure 3. *Registration algorithm evaluation. Crosses represent registration results (1600 in total). Horizontal and vertical axes represent the initial and final mTRE levels respectively. Registrations with final mTRE below 2 mm are successful.*

Development of accurate and robust 2D-3D registration algorithms has been a subject of intensive research [8]. Plenty of the available methods offer good levels of accuracy –with mean Target Registration Errors (mTRE) below 0.5 mm- but robustness remains an unsolved problem. To address this issue, we developed a multi-resolution registration algorithm with four down-sampling levels, Normalised Gradient Correlation as similarity metric and the Fletch-Reeves conjugate gradient descend algorithm as optimiser. Evaluation of this algorithm with the standard protocol proposed by van der Kraats et al. [12] shows that the chosen method is successful in 70.75% of cases and has a mean mTRE of 0.3438 mm. The method's capture range, defined as the maximum deviation level to the 1 mm sub-interval in which the algorithm has a 95% success rate- was 6 mm. Therefore,

we can conclude that the method is quite accurate, which is reflected on its low mTRE, but its robustness, reflected on its capture range and success rate, could be improved although it is currently at an acceptable level. To improve this, we will consider the use of global registration algorithms or include a landmark-based registration step, which should considerably increase robustness at the expense of a minimal user input.

4.2. Systems integration

Currently, we have developed all parts of the proposed system –planning software, CAS system and robot controller- and started with their integration as shown on Figure 4. At the time of writing of this work, we have successfully completed preliminary tests of integration between the planning software and the CAS system and between the former and the robot, using OpenIGTLink for communication between applications [13].

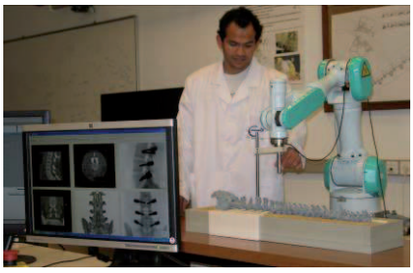


Figure 4. *An overview of the integrated system, showing the planning software and the cobot*

5. Conclusions and future work

In this work, we have presented a collaborative robotic system for transpedicular fixation, which will allow surgeons to operate with higher levels of accuracy and safety, translated into lower radiation doses, fewer incisions and lower probabilities of errors during the intervention. Differing from other robotics systems, the ones we propose has a l arge workspace –it can easily reach all sections of the spine- and can be easily removed from the operating table. Besides, the robot and software architecture are quite generic, so the proposed system could be easily adapted to other types of surgery, such orthopaedic procedures on the pelvis or femur.

The proposed system is still in its preliminary stages and additional work must be completed to continue its development. As mentioned in Section 4.1, the robustness of the 2D-3D registration algorithm must be improved. Besides, additional tests with it must be conducted using x-ray images processed with the distortion correction algorithms mentioned in Section 3.2. Integration of the CAS and robotic systems introduces the problem of calibration of the surgical tools with respect to the measures by the cameras and the robot itself. Besides, an additional registration must be made between the optical reference system and the robot base, which can be solved using a paired-point registration algorithm. Once all these individual problems are solved, additional experiments must be conducted on models and bone samples.

References

[1] Holly LT, Image-guided spinal surgery. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, vol 2, sup 1, 2006, pp 7-15 (doi: 10.1002/rcs.69)

[2] Tjardes T, Shafizadeh S, Rixen D, Paffrath T, Bouillon B, Steinhausen ES, Baethis H. Image-guided spine surgery: state of t he art and future directions. *European Spine Journal*, vol 19, sup 1, 2010, pp 25-45.

[3] Santos-Munné JJ, Peshkin MA., Mirkovic S, Stulberg SD, Kienzle III TC. A stereotactic/robotic system for pe dicle screw placement. *Proceedings of the medicine meets virtual reality III conference*, San Diego, 1995, pp 326–33.

[4] Knappe P, Gross I, Pieck S , Wahrburg J, Kuenzler S, Kerschbaumer F. Position control of a surgical robot by a navigation system. *Proceedings of the 2003 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2003)*, Las Vegas, 2003, vol 4, pp 3350–54.

[5] Ortmaier T, Weiss H, Hagn U, Grebenstein M, Nickl M, Albu-Schäffer A, Ott C, Jörg S, Konietschke R, Le-Tien L, Hirzinger G. A hands-on-robot for accurate placement of pedicle screws. *Proceedings of the 2006 IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA 2006)*, Orlando, 2006, pp 4179–86.

[6] Lee J, Hwang I, Kim K, Choi S, Chung W K, Kim YS. Cooperative robotic assistant with drill-by-wire end-effector for spinal fusion surgery. *Industrial Robot: An International Journal*, vol 36, sup 1, 2009, pp 60-72.

[7] Shoham M, Burman M, Zehavi E, Joskowicz L, Batkilin E, Kunicher Y. Bone-mounted miniature robot for surgical procedures: concept and clinical applications. *IEEE Transactions on Robotics and Automation*, vol 19, sup 5, 2003, pp 893–901.

[8] Markelj P, Tomaževič D, Likar B, Pernuš F. A review of 3D/2D registration methods for i mage-guided interventions. *Medical Image Analysis*, 2010 (doi: 10.1016/j.media.2010.03.005)

[9] Bertelsen A, Borro D. An ITK-based framework for 2D-3D registration with multiple fixed images. *The Insight Journal*, vol Jan-June, 2011 (url: http://hdl.handle.net/10380/3264)

[10] Livyatan H, Yaniv Z, Joskowicz L. Robust automatic c-arm calibration for fl uoroscopy-based navigation: a practical approach. *Proceedings of the Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention Congress (MICCAI 2002)*, Tokyo, 2002, pp 60-8 (doi: 10.1007/3-540-45787-9)

[11] Dozio L, Mantegazza P. Real time distributed control systems using RTAI. *Sixth IEEE International Symposium on Object-Oriented Real-Time Distributed Computing (ISORC'03)*, Hakodate (Japan), 2003, pp 11–8.

[12] van de Kraats EB, Penney GP, Tomaževič D, van Walsum T, Niessen WJ. Standardized evaluation methodology for 2-D-3-D registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 24, sup 9, 2005, pp 1177-89.

[13] Tokuda J, Fischer GS, Papademetris X, Yaniv Z, Ibáñez L, Cheng P, Liu H, Blevins J, Arata J, Golby Aj, Kapur T, Pieper S, Burdette EC, Fitchinger G, Tempany CM, Hata N. OpenIGTLink: an open network protocol for image-guided therapy environment. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*, vol 5, sup 4, 2009, pp 423-34.

Estudio de la Viabilidad de la Integración de un Sistema de Posicionamiento Óptico en el Entorno de la Radioterapia Intraoperatoria

V. García-Vázquez[1], E. Marinetto[2], J.A. Santos-Miranda[3], F.A. Calvo[3], A. Camacho-Márquez[2], M. Desco[1,2,4], J. Pascau[1,2,4]

[1] CIBER en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España, javier.pascau@uc3m.es

[2] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[3] Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[4] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España

Resumen

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que combina cirugía y radioterapia, que se aplica en pacientes con tumores para los que se ha indicado su resección y con alto riesgo recidivante. El oncólogo radioterapeuta planifica esta intervención sobre una imagen TAC del paciente. Sin embargo, los datos del escenario real encontrado en la sala de tratamiento (posición y orientación del aplicador respecto del paciente y energía del haz) se deben recoger de forma manual para actualizar la planificación. Esta información es muy valiosa para la documentación y posterior seguimiento del procedimiento realizado. En este trabajo se evalúa la viabilidad de la integración de un sistema de posicionamiento óptico en el entorno RIO, y su precisión para localizar el aplicador sobre la imagen de planificación.

1. Introducción

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una técnica que combina cirugía y radioterapia, que se aplica en pacientes con tumores para los que se ha indicado su resección y con alto riesgo recidivante. Consiste en la aplicación directa de una dosis única de radiación, mediante haces de electrones, sobre volúmenes anatómicos identificados como zonas de tumores irresecables o residuo tumoral postquirúrgico de alto riesgo [1]. La RIO 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). Al mismo tiempo, puede excluir los tejidos normales limitantes de dosis mediante movilización o p rotección de órganos y selección de energía, mejorando la tolerancia y posibilitando la intensificación de dosis.

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 axial computarizada (TAC), conociendo la distancia a la fuente, su energía y su localización espacial respecto al paciente. La dosis depositada se calcula por medio de algoritmos que estiman la respuesta de cada tejido a partir de los valores de la imagen de TAC (unidades Hounsfield), que representan la atenuación a los rayos X. Sin embargo, en RIO no se planifica la intervención previamente como en radioterapia externa por varias razones: el haz de electrones tiene mucha menos profundidad de penetración y el aplicador se sitúa directamente sobre el lecho tumoral o sobre tumor irresecable. Los cálculos dosimétricos se realizan en tiempo real en el momento previo a l a administración del tratamiento y sin ayuda de técnicas de imagen. El oncólogo radioterapeuta es el que decide los parámetros del procedimiento basándose en su experiencia y conocimientos previos [2]. Actualmente, se está evaluando a nivel multicéntrico la viabilidad de la utilización clínica de un planificador de RIO denominado *radiance* [3], desarrollado por la empresa GMV (Madrid, España) en colaboración con el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Este planificador virtual permite realizar estimaciones de la dosis aplicada y su distribución, así como su repercusión sobre los tejidos (volumen de interés a radiar y órganos de riesgo). Además, la valoración de parámetros como la elección del diámetro, ángulo del bisel del aplicador que se inserta en la cabeza del acelerador de electrones o la energía del haz posibilita el análisis comparativo entre tratamientos alternativos. De este modo, el oncólogo radioterapeuta, en colaboración con el cirujano, puede elegir un tratamiento óptimo antes de la intervención. *Radiance* emplea imágenes preoperatorias para planificar y optimizar la intervención, y postoperatorias para realizar el seguimiento y comparación posteriores al tratamiento. Sin embargo, los datos del escenario real encontrado en la sala de tratamiento (posición y orientación del aplicador respecto del paciente y energía del haz) se deben recoger de forma manual. Esta información es imprescindible en la documentación y posterior seguimiento del procedimiento realizado.

Los sistemas de seguimiento (electromagnéticos y ópticos) permiten conocer la localización tridimensional de los objetos presentes en un escenario. El sistema *OptiTrack* (NaturalPoint Inc., Oregon, EEUU) es capaz de proporcionar la posición y orientación de una

determinada configuración espacial de marcadores ópticos retrorreflectantes de luz, denominada cuerpo rígido o *rigid body*. Los LEDs situados en cada una de las cámaras del sistema *OptiTrack* iluminan el escenario en la banda del infrarrojo cercano (longitud de onda 850 nm). A partir del conjunto de imágenes que recogen las diversas cámaras, tras un filtrado paso banda que elimina la luz ambiente del infrarrojo, se detectan los marcadores ópticos. La disposición de estas cámaras debe permitir la línea visual directa entre el *rigid body* y al menos tres de ellas para lograr la localización de un determinado objeto, como por ejemplo el aplicador o el paciente.

La información que proporcionan este tipo de sistemas de seguimiento se puede combinar con el planificador *radiance* para conocer con más precisión el tratamiento realizado al paciente. Para ello es necesario establecer concordancia espacial entre la posición del paciente en la sala de tratamiento y la imagen de TAC adquirida previamente a la intervención (registro imagen-paciente). Conociendo la posición real del aplicador en el escenario RIO, e integrándola en el planificador, se podría proporcionar al oncólogo radioterapeuta una herramienta de planificación durante el tratamiento. Además, estos datos complementarían el posterior seguimiento y comparación de los procedimientos RIO.

El objetivo de este trabajo consiste en evaluar la viabilidad de la integración del sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* en el entorno RIO, y estimar la precisión de la localización final del aplicador en el sistema de planificación.

2. Material y Métodos

A continuación se detallan los pasos que se han llevado a cabo para la integración del sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* con el planificador de RIO y su evaluación en un caso ideal de RIO. Para ello se colocó el aplicador sobre un maniquí y se midió la diferencia entre la posición y orientación reales del aplicador (información obtenida de una imagen de TAC del aplicador situado sobre el maniquí) y las obtenidas con el sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack*.

2.1. Sistema de Posicionamiento Óptico *OptiTrack*

El sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* utilizado estaba formado por ocho cámaras modelo V100:R2 (NaturalPoint) de resolución 640x480 píxeles (VGA) y frecuencia máxima de muestreo de 100 imágenes por segundo. Las cámaras se colocaron a una altura media de 2.65 m en configuración '*U*' alrededor de la camilla de un sistema TAC para humano (Figura 1, área 9.5 m^2) con una distancia media entre cámaras de 1.1 m. Se fijaron los siguientes parámetros de las cámaras (software Tracking Tools, NaturalPoint): iluminación 9, exposición 20 y umbral 245 (de acuerdo a la propia iluminación de la sala). Los parámetros intrínsecos de las cámaras y sus posiciones se calibraron con la herramienta de calibración de *OptiTrack* de 400 mm (Figura 1) siguiendo el procedimiento de calibración de *OptiTrack* de tres marcadores ópticos del software *Tracking Tools*. El origen de coordenadas y ejes del sistema de posicionamiento óptico se definieron con tres marcadores ópticos situados en los vértices de un triángulo rectángulo escaleno (Figura 1).

2.2. Puntero

El puntero es una herramienta de posicionamiento óptico fabricada en Polioximetileno (POM), compuesta por un *rigid body* de seis marcadores ópticos (Figura 2) y diseñada específicamente para este estudio. Su extremo inferior, acabado en punta de 1 mm de diámetro, permite al usuario localizar posiciones el espacio.

La posición espacial de la punta del puntero $\mathbf{t}_{punta}$ se obtiene al aplicar la transformación $\mathbf{t}_{offset}$ a la posición del centro de masas $\mathbf{t}$ y orientación $\mathbf{R}$ del *rigid body* proporcionadas por el software Tracking Tools de *OptiTrack* (NaturalPoint): $\mathbf{t}_{punta} = \mathbf{R}\mathbf{t}_{offset} + \mathbf{t}$

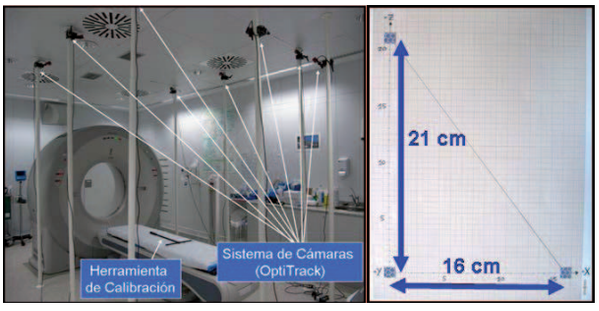


Figura 1. *Sistema de cámaras y herramienta de calibración (izquierda) y marcadores ópticos que definen el origen de coordenadas y ejes del sistema de posicionamiento óptico (derecha).*

El proceso de calibración del puntero (obtención de la transformación $\mathbf{t}_{offset}$) consiste en identificar la posición más invariante $\mathbf{t}_{punta}$ (desde el punto de vista de mínimos cuadrados) mientras se pivota el puntero sobre una posición fija [4].

2.3. Aplicador

El aplicador de RIO es un tubo de metacrilato de 70 mm de diámetro con 45º de ángulo del bisel (Figura 2) al que se fijó un *rigid body* planar de 4 m arcadores ópticos. Además, se adhirieron filamentos metálicos de grosor 0.8 mm (*Suremark*, utilizados en TAC para la identificación anatómica), tanto al eje principal del aplicador como al contorno del bisel. Se fijó la posición del aplicador con un brazo articulado fabricado en POM (Figura 2). El triedro que caracteriza al aplicador está definido por el centro del bisel y su extremo (eje **y**), y el eje longitudinal del mismo (eje **z**) (Figura 2). Para representar el aplicador en el planificador *radiance* es necesario relacionar este triedro con origen en el centro del bisel con la posición del centro de masas y orientación del *rigid body* fijado al mismo (procedimiento de calibración del aplicador).

2.4. Maniquí

Se empleó un esqueleto de plástico para representar al paciente, dado que es visible en imagen de TAC y permite

reproducir las localizaciones anatómicas de la técnica RIO.

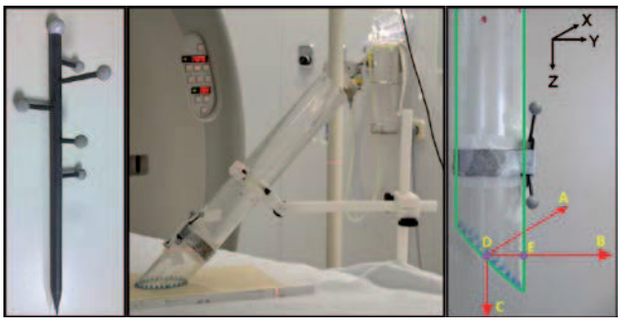


Figura 2. *Puntero (izquierda), aplicador (centro) y triedro de definición del aplicador (derecha). Eje* ***x*** *definido por los puntos D (centro de la elipse del bisel) y A. Eje* ***y*** *definido por los puntos D y E (extremo del bisel). Eje* ***z*** *longitudinal al aplicador y definido por los puntos D y C.*

2.5. Protocolo

A continuación se describe el protocolo seguido en tres escenarios típicos de RIO: recto, mama y abdomen (Figura 3).

Figura 3. *Flujo de trabajo del experimento.*

1. Colocación del aplicador según el caso de uso y fijación de 5 o 6 marcadores esféricos radiopacos de diámetro 1.5 mm (*Suremark* utilizados típicamente en TAC para la identificación anatómica en la imagen), en la superficie del maniquí y alrededor de la zona de interés de cada escenario.
2. Localización de los marcadores radiopacos en el espacio con el sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* y con ayuda del puntero previamente calibrado ($P_{pre\text{-}imagen}$). Repetición de este paso 3 veces con diferentes usuarios.
3. Localización del *rigid body* del aplicador con el sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* y obtención del centro del bisel y orientación de los ejes **y** y **z** del aplicador (triedro de definición).
4. Adquisición de imagen de TAC (máquina Toshiba, voltaje 120 KV, corriente 40 µA, tamaño de vóxel 1.3 x 1.3 x 2 mm^3) que abarcó la zona del maniquí bajo estudio e incluye tanto los marcadores radiopacos como el aplicador.
5. Tras la adquisición, se procede a la localización de cada uno de los marcadores radiopacos con el sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* y con ayuda del puntero ($P_{post\text{-}imagen}$). Repetición de este paso 3 veces con diferentes usuarios.
6. Localización de cada uno de los marcadores radiopacos en la imagen de TAC con ayuda del visor 3D en *radiance* (P_{imagen}).
7. Registro rígido mediante pares de puntos [5] de la posición de los marcadores radiopacos recogida por el sistema óptico *OptiTrack* (paso 2 y 5) y la posición de los mismos en el espacio de la imagen de TAC (paso 6). Con 3 m edidas de posición previas a la adquisición de la imagen de TAC y otras 3 adquiridas tras la misma, se calculan 6 matrices de transformación entre las coordenadas del sistema óptico *OptiTrack* y las de la imagen de TAC.
8. Transformación de la posición del centro del bisel y del triedro de definición del aplicador (paso 3) con cada uno de los registros anteriores. Estos datos proporcionan la situación del aplicador en el espacio de la imagen de TAC o *aplicador virtual*.
9. Segmentación de los filamentos metálicos del bisel y del eje principal del aplicador en la imagen de TAC mediante técnicas basadas en umbralización del histograma. A continuación, el filamento correspondiente al eje principal se ajusta, mediante PCA ("Principal Component Analysis") a una recta (eje **z**). Por otro lado, el filamento del bisel se ajusta a una elipse mediante el método de mínimos cuadrados en cuya función de coste se fija la posición relativa entre el eje principal y la elipse. De esta forma, se obtienen el centro del bisel y el triedro de definición del aplicador en la imagen de TAC o *aplicador gold standard*.

2.6. Evaluación

La evaluación de la integración del sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* en el entorno de RIO consistió en analizar la diferencia de posición y orientación entre el *aplicador gold standard* y el *aplicador virtual* en cada uno de los tres casos de uso y para uno de los seis registros realizados. La diferencia de posición se midió como la distancia euclídea del centro del bisel del *aplicador gold standard* y del *aplicador virtual*. La diferencia de orientación se estimó como la diferencia, medida en grados, entre el eje **y** (eje **z**) del *aplicador gold standard* y el del *aplicador virtual*.

3. Resultados

El resultado del calibrado de las cámaras fue de categoría *excepcional* (dato proporcionado por el software Tracking Tools) con un error de retroproyección de 0.072 ± 0.018 píxeles y un error de calibración de 0.173 ± 0.024 mm.

Se ajustaron los filamentos metálicos del eje principal del aplicador y del contorno del bisel con un error RMS de 1.1 ± 0.1 mm. En la Figura 4, se puede observar la

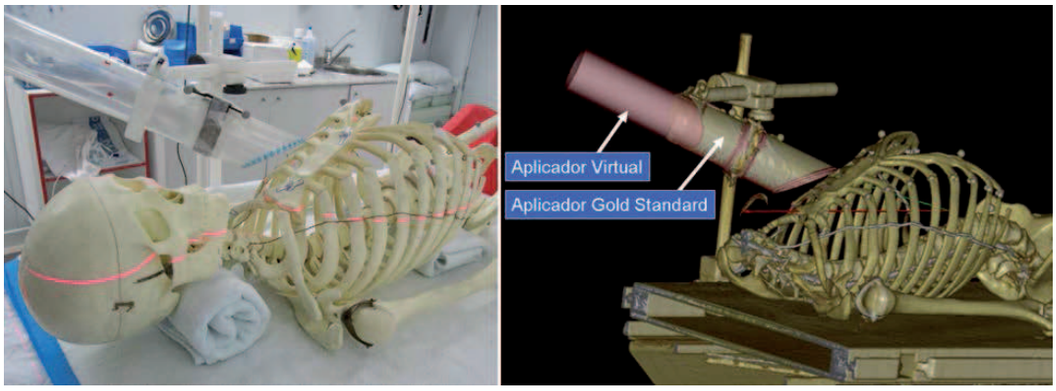


Figura 4. *Escenario mama. Posición y orientación del aplicador en el paciente (izquierda), aplicador gold Standard y aplicador virtual (rojo) en la imagen de TAC (derecha)*

posición y orientación del aplicador *gold Standard* y *aplicador virtual* en el planificador *radiance* para el escenario de mama. Las diferencias de posición (centro de bisel) y de orientación (eje **y** y eje **z**) del *aplicador gold standard* y del *aplicador virtual* de cada caso de uso se muestran en la Tabla 1.

	Posición (mm)	*Eje **y** (grados)*	*Eje **z** (grados)*
Recto	2.0 ± 0.4	3.5 ± 0.2	0.8 ± 0.2
Mama	2.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2
Abdomen	3.0 ± 0.5	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1
RIO	2.6 ± 0.6	1.7 ± 1.3	0.8 ± 0.3

Tabla 1. *Media ± desviación típica de las diferencias de posición y orientación entre el aplicador gold standard y el aplicador virtual en cada escenario del experimento y al agrupar todos los escenarios (RIO).*

4. Discusión

Se ha integrado el sistema de posicionamiento óptico *OptiTrack* en el entorno RIO y se ha analizado la viabilidad de la integración para localizar el aplicador en el planificador *radiance*.

Los resultados de la evaluación de la localización del aplicador por el sistema óptico *OptiTrack* muestran un error de posición medio de 2.6 mm y de angulación de 1.7º y 0.8º en el eje **y** y el eje **z**, respectivamente. Estos datos proporcionan una cota mínima de error en la localización ya que, durante el protocolo, no se han tenido en cuenta movimientos del sujeto (debidos, por ejemplo, a la respiración) ni la diferencia entre su imagen preoperatoria e intraoperatoria (debida a l as modificaciones quirúrgicas). Los errores del proceso de calibración tanto del sistema *OptiTrack* como del puntero y del aplicador se propagan a las medidas de la localización del aplicador. Por lo tanto, una caracterización de fábrica de la relación espacial entre el puntero (aplicador) y su correspondiente *ridig body* podría reducir los errores obtenidos en la localización del aplicador.

La precisión lograda en la localización del aplicador puede ser suficiente en el entorno RIO. El oncólogo radioterapeuta se puede beneficiar de esta información durante la intervención y así poder aproximarse al tratamiento óptimo. Además, estos datos complementan el posterior seguimiento y comparación de tratamientos RIO.

Como línea futura se propone evaluar la viabilidad de la integración del sistema de posicionamiento óptico en un tratamiento real de RIO con un puntero y aplicador caracterizados de fábrica. El sistema de cámaras se fijaría, por ejemplo, al techo de la sala para no entorpecer la intervención y así disminuir el error de calibración provocado por un posible cambio en la configuración espacial de las cámaras.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (PI09/90568 IPT-300000-2010-3, TEC2010-21619-C04-01), la Comunidad de Madrid (ARTEMIS S2009/DPI-1802) y fondos FEDER.

Referencias

[1] Calvo FA, Santos JA, Lozano MA, Herranz R, López MA, Jiménez R, Gálvez M, García Jl, Navia J. Radioterapia intraoperatoria: desarrollo metodológico y experiencia clínica inicial. *Oncología (Barcelona)*, vol 20, sup 7, 1997, pp 435-43 (ISSN: 0378-4835).

[2] Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, Morganti AG, De Giorgi U, Fiorentini G, Intraoperative radiotherapy: current thinking. *European Journal of Surgical Oncology*, vol 28, sup 2, 2002, pp 180-5 (ISSN: 0748-7983).

[3] Pascau J, Calvo F, Illana C, Valdivieso M, Desco M. A dosimetry planning tool for intraoperative radiotherapy. *Revisiones en Cáncer*, vol 22, pp 11-2, 2008 (ISSN: 0213-8573).

[4] Cleary K., Cheng P., Enquobahrie A., Yaniv Z. IGSTK: The book. http://www.igstk.org (Consultada: Agosto 2011), 2009.

[5] Arun KS, Huang TS, Blostein SD. Least-squares fitting of two 3-D point sets. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol 9, sup 5, 1987, pp 698-700 (ISSN: 0162-8828).

Plataforma de navegación quirúrgica basada en realidad virtual para el guiado de cateterismos aórticos

B. Rodríguez Vila[1,2], P. Fontanilla Arranz[1,2], V. Meiser[3], D. Seatovic[3], H. Fontenelle[4], M.M. Sette[5], P. Sánchez-González[1,2], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, E.T.S.I. de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {brvila,pfontanilla,jtarjuelo,psanchez,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina CIBER-BBN, España

[3] Institute of Mechatronic Systems, Zurich University of Applied Sciences, Zurich, Switzerland, {vincent.meiser,dejan.seatovic}@zhaw.ch

[4] The Intervention Centre, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, hugues.fontenelle@rr-research.no

[5] Robotic Assisted Surgery Group, Mechannical Engineering Department, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium, Mauro.Sette@mech.kuleuven.be

Resumen

La fluoroscopia es el método de visualización de elección para muchos tratamientos de cateterismo llevados a cabo en la aorta. Sin embargo, grandes esfuerzos se están aplicando en la actualidad para la creación de plataformas de navegación quirúrgica que eviten el uso de radiación ionizante. Uno de los mayores retos en estos casos es adaptar el modelo preoperatorio, en tiempo real, a la realidad intraoperatoria teniendo en cuenta que el entorno es deformable. En este trabajo de investigación se presenta el diseño de una plataforma de navegación quirúrgica para el guiado del catéter en intervenciones en la aorta que integra distintos tipos de información intraoperatoria en un entorno de realidad virtual.

1. Motivación clínica

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son aquellas relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos, y son la primera causa de muerte en le UE, suponiendo el 42% de toda la mortalidad en la UE[1]. Los procedimientos de cateterismo son aceptados en la actualidad como el tratamiento de elección en muchas enfermedades cardiovasculares, ya que conllevan un menor trauma al paciente y un menor tiempo de hospitalización lo que conlleva una reducción del coste sanitario total 0. Sin embargo, la introducción de estas técnicas de mínima invasión aumenta la complejidad de las tareas, desde el punto de vista del intervencionista, ya que pierde la visión directa y el acceso al órgano.

Diversas intervenciones de cateterismo (ej. colocación de *stents* o implantación transaórtica de la válvula aórtica) que se llevan a cabo en la aorta requieren de visualización en tiempo real del entorno operatorio, tanto para el guiado del catéter como para la monitorización de la operación. La fluoroscopia es uno de los métodos directos de visualización en tiempo real usado en este tipo de intervenciones. Su empleo no está libre de inconvenientes, principalmente debidos al uso de radiación ionizante potencialmente perjudicial [2]. Por ello algunos grupos de investigación han estudiado la posibilidad de integrar estas metodologías de visualización clásicas con plataformas de navegación modernos 0-[6], con el objetivo de reducir la dosis de radiación al paciente y el coste relacionado al procedimiento.

Las plataformas de navegación quirúrgica están compuestos por un modelo anatómico preoperatorio que representa el entorno quirúrgico, y una plataforma de seguimiento, cuya función es determinar la posición del objeto seguido, que puede ser el catéter o u n punto anatómico. Uno de los retos más importantes en el diseño de estas plataformas de navegación es la formulación de un algoritmo de registro eficiente [7]. En el caso de plataformas orientadas a cirugía craneal, sinusal o a implantes en huesos, el registro rígido entre el sistema de referencia del paciente y el sistema de referencia del modelo preoperatorio se aplica en la actualidad con éxito en sistemas comerciales como el InstaTrak™. Sin embargo, la configuración y el diámetro de la aorta pueden cambiar durante el ciclo cardiaco y el ciclo respiratorio [8]. Por esta razón, en plataformas de navegación en estructuras vasculares, es necesario emplear aproximaciones no-rígidas para la adaptación del modelo preoperatorio a la situación intraoperatoria.

En este trabajo de investigación se presenta una plataforma de navegación quirúrgica, basado en un entorno de realidad virtual, que permite la adaptación en tiempo real del modelo preoperatorio del paciente, utilizando distintos tipos de información intraoperatoria, y la correcta visualización de un entorno intraoperatorio, variable a l o largo de la intervención. Debido a l a complejidad del sistema, este trabajo pretende ofrecer una visión global de la configuración del mismo, analizando en profundidad dos de las funcionalidades de la plataforma: visualización y navegación.

[1] European cardiovascular disease statistics 2008, published by the European Heart Network, Feb. 2008.

2. Diseño general de la plataforma de navegación asistida

En esta sección se explica brevemente cada uno de los componentes (hardware y software) del sistema y el esquema general de integración de toda la plataforma de navegación.

2.1. Modelo preoperatorio del paciente

Las plataformas de navegación quirúrgica se basan en el uso de un modelo geométrico del paciente obtenido a partir de estudios de imagen (CT, MR) preoperatorios. Estos modelos habitualmente son superficies de alta resolución que describen la anatomía del órgano del paciente o mallados de elementos finitos de órganos genéricos que describen también la fisiología general del órgano[9]. Sin embargo, estas superficies no pueden ser deformadas en tiempo real debido a su alta complejidad. Para solucionar este problema, sin perder resolución en la definición del órgano, se ha optado por el uso de unos modelos preoperatorios basados en una técnica de animación por ordenador llamada animación esquelética [10]. Esta técnica consiste en la asociación de la superficie que define el modelo geométrico y un esqueleto que define las posibilidades de deformación (Figura 1). Dado que distintos esqueletos conllevan distintas deformaciones para un mismo modelo, se ha desarrollado un algoritmo para la definición automática del esqueleto a p artir del estudio preoperatorio. Este algoritmo está basado en el cálculo de la línea central del modelo y su aproximación mediante segmentos rectos.

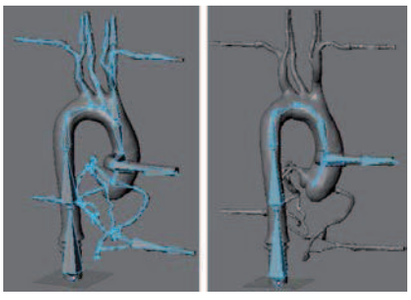


Figura 1. *Animación esquelética utilizando dos esqueletos diferentes para un mismo modelo geométrico.*

2.2. Información intraoperatoria

Para que el modelo preoperatorio pueda ser utilizado durante la intervención, éste tiene que ser adaptado a la realidad intraoperatoria. Existen diversos métodos indirectos de adquisición de información intraoperatoria en tiempo real que permiten su uso durante las intervenciones de cateterismo. Estos pueden ser divididos en dos grandes grupos:

2.2.1 Tracking del instrumental

En la actualidad existen diversas tecnologías comerciales para el seguimiento de instrumentos quirúrgicos, entre las que podemos destacar:

- Tracking acústico, basado en ultrasonidos [11], que ofrece imágenes 2D.
- Tracking inercial, (ej. Intersense Inertiacube2+), basado en el uso de acelerómetros y giróscopos para ofrecer información 3D.
- Tracking eléctrico (ej. Localisa de Medtronic y Ensite NavX de St. JudeTM), basado en el seguimiento de unos electrodos localizados en la punta del catéter y que ofrecen la posición 3D relativa dentro de un volumen sin calibrar.
- Tracking electromagnético (ej. AuroraTM de NDI y Flock of BirdsTM de AscensionTM), que tiene unos fundamentos similares al tracking eléctrico. Sin embargo, la precisión de estos sistemas se reduce considerablemente cuando se introducen materiales ferromagnéticos en el volumen de medida [12].

En el presente trabajo de investigación, se ha seleccionado el tracking electromagnético Aurora (Figura 2), que permite la localización y el seguimiento de hasta 8 sensores, que se emplean para la localización del tramo final del catéter.

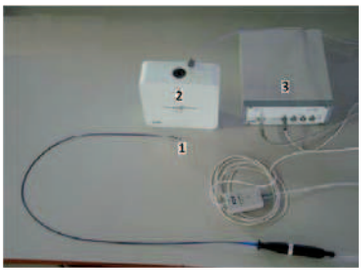


Figura 2. *Montaje experimental para el seguimiento del catéter: 1) Catéter integrando las sondas de seguimiento Aurora, 2)Antena del sistema Aurora, 3) Unidad de procesamiento Aurora.*

2.2.2 Imagen intraoperatoria

El proceso de obtener imágenes del entorno local alrededor del catéter no es tan sencillo como en otras intervenciones de CMI debido a l a presencia de sangre, que imposibilita el uso de cámaras convencionales. La adquisición de imágenes intraoperatorias se puede llevar a cabo mediante el uso de [13]:

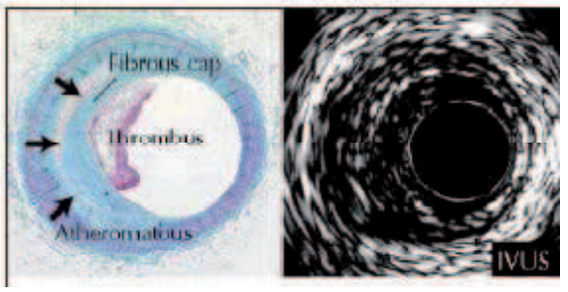


Figura 3. *Histología (izq) e IVUS (der) de una arteria con trombo y placa de ateroma.*

- Cámaras infrarrojas: Honda et al [13] proponen en uso de cámaras infrarrojas para solucionar el problema de la sangre.
- Ultrasonidos intravasculares -IVUS-, incorporando un transductor de ultrasonidos en la punta del catéter.

- Tomografía por coherencia óptica intravascular, que ofrece una gran resolución espacial pero tiene una pobre penetración en sangre y tejidos.
- IRM intravascular (desarrollada por TopSpin Medical), que usa una sonda miniaturizada ajustada alrededor de la guía del catéter.

En nuestro caso se ha seleccionado la tecnología de ultrasonidos intravascular (Figura 3, disponiendo de sistemas comerciales como el catéter Ultra ICE™ del sistema VOLCANO™ y/o AcuNav™ integrado en Carto™).

2.3. Registro intraoperatorio en tiempo real

Como ya se ha comentado anteriormente, el registro entre el modelo preoperatorio y la realidad intraoperatoria es uno de los problemas más delicados en las plataformas de navegación quirúrgica. El algoritmo de registro del sistema propuesto está dividido en dos bloques: un registro rígido inicial, que permite poner el modelo preoperatorio y los datos intraoperatorios en un mismo sistema de coordenadas, y un segundo registro, que permite modelar las deformaciones del órgano.

Para la realización del registro rígido inicial se hace uso de marcadores fiduciales multimodalidad. Éstos se fijan en el paciente antes del estudio de imagen preoperatorio y no se retiran hasta después de la operación.

El algoritmo de registro no-rígido alinea la línea central del modelo preoperatorio con la línea central de la aorta que se calcula con la información intraoperatoria. De esta manera se calcula en tiempo real la forma de la aorta en cada instante de la intervención. Las deformaciones debidas a l as pulsaciones de la arteria no pueden ser modeladas con este algoritmo, pero los desplazamientos que éstas introducen son despreciables frente a l os desplazamientos originados por los ciclos cardiaco y respiratorio.

2.4. Entorno de Realidad Virtual

La visualización de la información intraoperatoria, tanto del instrumental como de su entorno, es de vital importancia para una correcta navegación quirúrgica. En nuestro caso, y dentro de la interfaz gráfica de la plataforma (Figura 4), esta información se presenta en un entorno de realidad virtual que permite visualizar de distintas maneras el catéter (o los catéteres) y el entorno quirúrgico, consistente en un modelo 3D de la aorta del paciente.

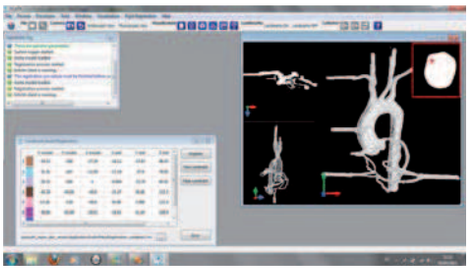


Figura 4. *Interfaz gráfica de la plataforma de navegación asistida.*

Para la representación del modelo 3D del paciente en la plataforma se ha hecho uso de un motor gráfico open-source multiplataforma llamado Irrlicht [14]. Las principales funcionalidades del entorno de realidad virtual son: importar el modelo preoperatorio en el formato DirectX, cargar diferentes texturas, aplicar la animación esquelética en tiempo real al modelo, el cálculo de colisiones entre el modelo de la aorta y el modelo del catéter y la navegación libre alrededor del objeto 3D.

2.5. Integración del sistema

El navegador quirúrgico está compuesto por dos ordenadores conectados entre sí mediante una conexión TCP/IP. Uno de los ordenadores (CCC en la Figura 5) se usa para la obtención de información intraoperatoria, tanto del instrumental, mediante el sistema Aurora, como del entorno quirúrgico alrededor del catéter, mediante IVUS. Esta información se envía mediante la conexión TCP/IP al otro ordenador (ECC en la Figura. 5), que es el encargado de de realizar el registro no-rígido en tiempo real y de la interfaz gráfica, teniendo que llevar a cabo el renderizado de los modelos 3D.

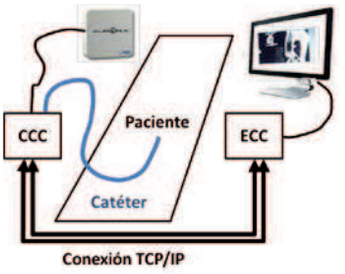


Figura 5. *Esquema de integración hardware del sistema de navegación asistida.*

3. Validación del prototipo

A pesar de contar únicamente con un primer prototipo de la plataforma de navegación quirúrgica (Figura 6), se ha llevado a ca bo una etapa de validación. Así, para la validación se ha contado con 3 expertos en cateterismo intervencionista y se ha sustituido el paciente humano por un *phantom* de silicona de la aorta humana.

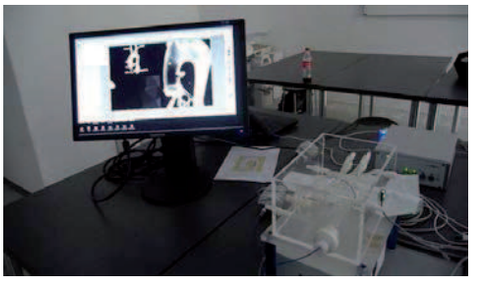


Figura 6. *Primer prototipo de la plataforma de navegación quirúrgica.*

La evaluación se llevó a c abo mediante tres pruebas diferentes. Primero, los tres cirujanos practicaron media hora por separado con el sistema para, posteriormente, rellenar un cuestionario sobre la utilidad y usabilidad del sistema. En segundo lugar se llevó a cabo una entrevista personalizada entre un desarrollador de la plataforma y cada uno de los cirujanos. Y por último, la evaluación

finalizó con una entrevista conjunta de los tres cirujanos con los desarrolladores del sistema.

4. Discusión y conclusiones

Se ha diseñado una plataforma de navegación quirúrgica centrado en cateterismo intervencionista en la aorta. El sistema está formado por un modelo preoperatorio novedoso, basado en técnicas de animación por ordenador, que se actualiza mediante el uso de información intraoperatoria tanto del catéter, a través de unos sensores de localización electromagnéticos integrados en él, como del entorno quirúrgico, mediante el uso de imágenes IVUS. La visualización de la intervención se realiza a través de un entorno de realidad virtual que permite interactuar con los modelos 3D del catéter y la aorta del paciente.

Las principales aportaciones tecnológicas que se plantean son: la integración de diversas tecnologías de localización e imagen para la visualización de la realidad intraoperatoria, y la aplicación de sistemas de animación por ordenador para el registro no deformable en tiempo real de los modelos preoperatorios y para la navegación asistida durante cateterismos aórticos.

La elección de un motor gráfico como Irrlicht nos permite, no solo usar la animación esquelética para actualizar en tiempo real la forma del modelo geométrico de la aorta, sino utilizar distintas visualizaciones del modelo que facilitan enormemente la navegación para el cirujano, ampliando las posibilidades actuales que se limitan al plano 2D de la fluoroscopia.

Además, la posibilidad de añadir texturas al modelo geométrico del paciente nos permite representar información 3D preoperatoria, como los mapas de esfuerzo en sístole y diástole (Figura7), e información intraoperatoria, como la localización de las placas de ateroma, en forma de mapas de colores sobre el modelo 3D.

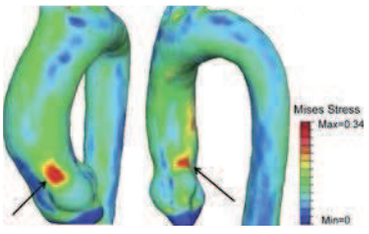


Figura 7. *Mapa de esfuerzo en sístole de la aorta superior.*

La gran ventaja frente a las representaciones estáticas clásicas, como la de la Figura 7, es que el mapa de colores se deforma en tiempo real con el modelo geométrico, ofreciendo información dinámica.

A pesar de encontrarse la plataforma en una fase inicial de implementación, se ha llevado a cabo una prueba de validación subjetiva en base a cuestionarios y entrevistas. Los resultados obtenidos son esperanzadores, ya que los cirujanos colaboradores coincidieron en la gran utilidad del sistema. Futuros desarrollos y su implantación en quirófano permitirán adquirir datos objetivos con los que se puedan cuantificar el impacto de emplear la plataforma de navegación en intervenciones de cateterismo guiado.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la inestimable colaboración de todos los miembros del consorcio SCATh, FP7-ICT-2009-4-248782. Nuestro agradecimiento especial a los doctores Peter Verbrughe, Per Kristian Hol y Jacob Bergsland.

Referencias

[1] Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et-al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?. Eur Heart J. 2007; 28(11):1358-65.

[2] Ukisu R, Kushihashi T, Soh I, Skin injuries caused by fluoroscopically guided interventional procedures: case-based review and self-assessment module. AJR Am J Roentgenol. 2009 Dec;193(6 Suppl):S59-69

[3] Página web de Carto de Biosense Webster http://www.biosensewebster.com/products/navigation/cartormt.aspx. (Consultada: Agosto 2011)

[4] Página web de EnSite NavX de St Jude Medical: http://www.sjmprofessional.com/Products/US/Mapping-and-Visualization/EnSite-NavX-Navigation-and-Visualization-Technology.aspx. (Consultada: Agosto 2011).

[5] Linte CA, Wiles AD, Hill N, Moore J, Wedlake C, Guiraudon G, Jones D, Bainbridge D, and Peters TM. An augmented reality environment for image-guidance of off-pump mitral valve implantation. Progress in Biomedical Optics and Imaging -2007 vol. 8 (1), nº28, [Note(s): 65090N.1-65090N.12].

[6] Furtado H, Studeli T, Sette M, Samset E, and Gersak B. A system for visualization and automatic placement of the endoclamp balloon catheter. Proc. SPIE: Vol. 7625 (76250C). SPIE - Medical Imaging 2010: Visualization, Image-Guided Procedures, and Modeling. San Diego, CA, USA, 2010.

[7] Nollo G, Cristoforetti A, Faes L, et al., "Registration and fusion of segmented left atrium CT images with CARTO electrical maps for the ablative treatment of atrial fibrillation," Computers in Cardiology, 345–348, 2004.

[8] van Herwaarden JA, Bartels LW, Muhs BE, et al., "Dynamic magnetic resonance angiography of theaneurysm neck: Conformational changes during the cardiac cycle with possible consequences forendograft sizing and future design." Journal of Vascular Surgery, 44(1):22-28, 2006.

[9] Berry M, Lystig T, Reznick R, Lönn L. Assessment of a Virtual Interventional Simulator Trainer. Journal of Endovascular Therapy: April 2006, Vol. 13, No. 2, pp. 237-243.

[10] Lever N. Real-time 3D Character Animation with Visual C++I. Focal Press | 2002 | ISBN: 0240516648

[11] Stoll J. Passive markers for ultrasound tracking of surgical instruments. Int Conf Med Image Comput Assist Interv. 2005; 8(2); 41-48.

[12] Hummel JB, et al. Design and application of an assessment protocol for electromagnetic tracking systems. Med Phys. 2005;32(7).

[13] Honda Y, Fitzgerald PJ. Frontiers in intravascular imaging technologies. Circulation 2008, Issue 117, pp 2024-2037.

[14] Página web de Irrlicht http://irrlicht.sourceforge.net/. (Consultada: Agosto 2011).

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Imágenes Biomédicas 3

Moderadores: Juan J. Vaquero, Andrés Santos
Auditorio Pizarro: Siemens

Productos y Soluciones

Diagnóstico por Imagen

Radiología
Equipos de RX portátiles
RX convencional y digital
Fluoroscopia telemandada
Arcos en C móviles para quirófano
Sistemas de radiografía computarizada
Mamógrafos analógicos y digitales
Ortopantomógrafos
Sist. radiología vascular y cardiovascular

TAC
Cardiológicos y Multicorte

Resonancia Magnética
Campos medio, alto, ultra alto

Medicina Nuclear
Gammacámaras / PET / CT

Consultoría y Formación

Ultrasonidos

Ecografía / Ecocardio
Abdominal
Vascular
Obstetricia
Ginecología
Urología
Anestesia / UCI

Servicios de Soporte al Cliente

Informática Médica

PACS / RIS
Sist. Información Clínica
Críticos / Cardio. / Obst. / Anest.

Terapias Domiciliarias

Perturbaciones respiratorias del sueño
CPAP / Polisomnógrafos / Mascarillas nasales y oronasales

Ventilación domiciliaria
Bipaps / Ventiladores mixtos / Equipos de Tos Asistida

Oxigenoterapia
Concentradores portátiles y estacionarios

Administración medicación por vía inhalatoria
Nebulizadores y Compres. / Aerosolterapia / Tratamiento del asma

Electromedicina

Anestesia / UCI / Urgencias
Monitores de Paciente
Centrales de Monitoriz.
Telemetrías

Obstetricia
Cardiotocógrafos
Centrales Obstétricas

Soluciones para Cardiología y Emergencias Médicas
Electrocardiógrafos
Desfibriladores
Sistemas de arritmias
Sistemas Holter

Soluciones para Ventilación Hospitalaria y Cuidados Perinatales

Material Fungible / Accesorios

Delegaciones

Delegación Central

PHILIPS IBÉRICA, S.A.U.
Cuidado de la Salud
C/ María de Portugal 1
Sanchinarro - 28050 Madrid
Tel: 91 566 90 00 – Fax: 91 403 42 69
Email: pms.spain@philips.com
www.medical.philips.com

Barcelona
93 223 99 20

Bilbao
94 439 98 61

Sevilla
95 492 49 60

Valencia
96 361 44 13

Tenerife
92 265 31 62

Málaga
95 232 99 08

Zaragoza
97 627 66 34

Santiago
620 98 97 06

PHILIPS

Cuantificación de la insuficiencia mitral funcional mediante el tensor de esfuerzo y la velocidad del miocardio

A.H. Curiale[1], G. Vegas Sánchez-Ferrero, T. Pérez Sanz[2], S. Aja Fernández[1]

[1] Laboratorio de procesado de imágenes (LPI), Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {ariel,gvegsan,santi}@lpi.tel.uva.es

[2] Servicio de Cardiología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España.

Resumen

La regurgitación mitral severa, y especialmente la causada por una insuficiencia mitral funcional (IMF), es una afección cardiaca que afecta la calidad de vida y suele estar asociada a una disfunción ventricular izquierda significativa y una insuficiencia cardiaca (IC). Encontrar nuevos índices que permitan identificar su etiología o severidad abrirá el camino a nuevos tratamientos. En este trabajo se proponen nuevas características que consideran la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad y el esfuerzo del ventrículo izquierdo con el fin de cuantificar de forma automática la insuficiencia mitral funcional a partir de ecocardiografías 4D. De las característica propuestas, el tensor de esfuerzo cardiaco es la que muestra un mejor rendimiento cuantificando el grado de IMF entre los pacientes enfermos. Se propone, además, un esquema subóptimo de selección y un análisis de componentes principales para estudiar el rendimiento de la clasificación al combinar diversas características. De esta forma se observa una mejora en la clasificación al combinar el tensor de esfuerzo y la velocidad de movimiento del miocardio con la fracción de eyección o el volumen del ventrículo izquierdo. El rendimiento alcanzado ronda en una mejora del 16,67% para la especificidad, un 11,11% para la sensibilidad y un 13,33% en la precisión de clasificación. Estos resultados proporcionan indicios claros sobre la efectividad de las características propuestas para la cuantificación de la insuficiencia mitral funcional. De manera complementaria, se propone un método visual que permite interpretar mejor las características propuestas.

1. Introducción

La regurgitación mitral es un trastorno cardiaco caracterizado por el reflujo de sangre desde el ventrículo a la aurícula izquierda debido al cierre incompleto de los velos mitrales. Y se denomina insuficiencia mitral funcional (IMF) a la regurgitación que se produce a través de la válvula mitral, en ausencia de una afectación orgánica de los elementos que forman el aparato valvular y subvalvular [1]. La IMF es una complicación común en pacientes con una miocardiopatía isquémica o dilatada, y se debe a la dilatación del anillo mitral y/o al desplazamiento de los músculos papilares como consecuencia de un remodelado local o global del ventrículo izquierdo (VI) del corazón entre otras causas.

La presencia de IMF se ha identificado como un factor predictivo de mayor mortalidad en pacientes con miocardiopatía de origen isquémico y la severidad de la regurgitación guarda una fuerte correlación con la mortalidad de los pacientes y la calidad de vida [2][3].

La insuficiencia mitral es un factor determinante para el desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC), la cual constituye actualmente uno de los problemas asistenciales de mayor magnitud en los países desarrollados. El 35% de la mortalidad en España es de causa cardiovascular, y de ésta se certificó como IC en el 15% del total según el Instituto Nacional de Estadística Español (INE). Además, la IC es la principal causa de ingreso hospitalario en personas mayores de 65 años. En el contexto de enfermedad coronaria, la IMF de origen isquémico afecta al 50% de los pacientes después de un infarto de miocardio, lo cual prácticamente duplica la mortalidad independientemente de las características del infarto o del grado de disfunción ventricular [4]. Encontrar nuevas características para comprender su etiología o cuantificar su severidad abrirá el camino a nuevos tratamientos.

Las principales técnicas empleadas para el diagnóstico de la IMF y determinar el grado de regurgitación mitral son la ecocardiografía 2D (Eco2D) y el Doppler (EcoDoppler) [5]. Estas técnicas resultan más atractivas que otras debido a que son sencillas, no invasivas y accesibles. Además, permiten la evaluación del sistema musculoesquelético en tiempo real sin radiaciones ionizantes. No obstante, en la IMF presenta también limitaciones, en su mayoría relacionadas con la baja resolución y contraste de las imágenes ecocardiográficas.

Entre los principales problemas que dificultan la evaluación de la severidad de la disfunción destacan: la dificultad de obtener el grado de regurgitación, la medición de la deformación de la válvula y del aparato subvalvular; y la evaluación del remodelado local y global del ventrículo izquierdo.

Las características más utilizadas para la cuantificación de la IMF y el grado de RM son las recomendadas por la *American Society Of Echocardiography* y se centran en el modelado de la regurgitación y la forma del VI, sin tener en cuenta la dinámica del miocardio. En este trabajo proponemos nuevas características que consideren la dinámica del miocardio teniendo en cuenta la movilidad del VI y el esfuerzo. El remodelado ventricular que puede ser causado por un infarto es el responsable de la mala coaptación de los velos valvulares y la generación de IMF al modificar las fuerzas que actúan sobre ellos. Por tanto,

tiene sentido examinar el grado de correlación entre la movilidad y el esfuerzo del VI.

Finalmente, de manera complementaria, se propone e implementa un método visual que permita al experto interpretar las nuevas características propuestas de un modo más intuitivo.

2. Materiales y Características

2.1. Materiales

Los datos utilizados en este estudio fueron recogidos de prácticas clínicas reales durante los últimos dos años en el Servicio de Cardiología del Hospital Río Hortega de Valladolid. La adquisición se realizó utilizando el sistema de ultrasonidos *Philips iE33*. El conjunto de datos está compuesto por 4 mujeres y 18 hombres en un rango de edad entre 31 y 83 años con una media de 65,8 años. El conjunto de datos cuenta con 5 pacientes que no sufren de IMF, 13 con una IMF de origen isquémico y el resto de origen dilatada. A su vez, de los 5 pacientes sanos 3 presentan una disfunción que va desde ligera a severa con una dilatación del VI y de los 17 pacientes que padecen de IMF sólo 3 no presentan una disfunción y dilatación del VI.

2.2. Características utilizadas

En la práctica, el grado de IMF se puede cuantificar utilizando diferentes índices. En este trabajo utilizaremos algunas de las características recomendadas por la *American Society Of Echocardiography* y se compararan con las nuevas características propuestas. En particular se utilizarán: el volumen del VI en diastole, la superficie del miocardio, el área del anillo mitral, la masa del VI y la fracción de eyección.

El **área del anillo mitral** se aproxima por el área de la superficie que cierra el volumen del endocardio. A su vez, la **masa del VI** se calcula a partir del volumen del miocardio como sigue:

$$\mathrm{LVM} = \rho \times V_m$$

donde $\rho = 1{,}05\ \ g/cm^3$ es la densidad del tejido muscular y V_m es el volumen del miocardio, calculado como:

$$V_m = V_{epicardio}(t) - V_{endocardio}(t)$$

Uno de los indicadores más significativos del funcionamiento del VI es la **fracción de eyección** (FE) que se define como:

$$\mathrm{FE} = \frac{\mathrm{SV}}{V_{endocardio}(t_{ED})} \times 100$$

donde SV es el *Stroke Volume* y se corresponde con volumen de sangre que se expulsa entre *End-Diastole* y *End-Sistole*:

$$\mathrm{SV} = V_{endocardio}(t_{ED}) - V_{endocardio}(t_{ES})$$

2.3. Definición del las características propuestas

Se proponen dos nuevas características para cuantificar la IMF: el **esfuerzo** y la **velocidad de desplazamiento** del miocardio. El esfuerzo del miocardio se mide a partir del *tensor de esfuerzo de Green-Lagrange*, definido como:

$$E = \frac{1}{2}(C - I)$$

donde C es el tensor derecho de Cauchy-Green

$$C = F^T F$$

$$F = I + H$$

siendo $H = \nabla u$ el tensor gradiente de desplazamientos, con $u(x,t) = \Phi(x,t) - x$ el campo de desplazamiento de una partícula y $\Phi(x,t)$ la posición final de la partícula en el instante temporal t.

A su vez, la velocidad de desplazamiento del miocardio se calcula a partir del *tensor gradiente de velocidades* según:

$$L(x,t) = \nabla v, \qquad L_{ij}\frac{\partial v_i}{\partial x_i}$$

donde $v(x,t)$ es la velocidad de una partícula en el instante t y se define como:

$$v(x,t) = \frac{\partial \Phi(x,t)}{\partial t}$$

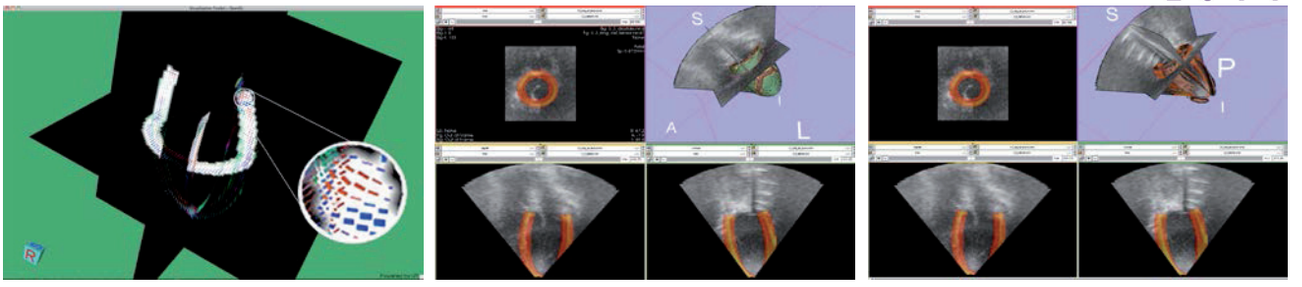
La medición de las características se llevó a cabo tras segmentar el miocardio y endocardio de los volúmenes correspondiente para las fases cardíacas *End-Diastole* y *End-Sistole* utilizando el procedimiento propuesto en [6]. En particular, para las características propuestas, fue necesario primero calcular el campo de deformación y la velocidad de las partículas del miocardio. Para ello, se realizó un registrado del volumen del miocardio entre *End-Diastole* y *End-Sistole* utilizando el algoritmo *Diffeomorphic Demons* propuesto en [7].

El índice de las características propuestas utilizado para comparar dos volúmenes se deriva a partir de la media del volumen considerando la norma Frobenius de la matriz de autovalores del tensor correspondiente.

2.4. Visualización de las nuevas características

La interpretación adecuada de una característica es tan importante como la característica en sí misma. Por lo general los médicos extraen características lineales con una fácil interpretación. Sin embargo, las dos características propuestas en este trabajo no tienen una interpretación inmediata. Por eso resulta indispensable plantear, junto con las características propuestas, una metodología que facilite su interpretación, comprensión y asimilación por parte del experto médico.

Se plantean dos esquemas de visualización ambos desarrollados en *C++* como un *plugin* para el software *3DSlicer* [8] utilizando las librerías de *ITK* y *VTK*.



(a) Tensor de esfuerzo (b) Velocidad (c) Velocidad

Figura 1. *Modos de visualización de las nuevas características: (a) Visualización directa del tensor de esfuerzo utilizando glifos. (b) y (c) Visualización indirecta de la velocidad del miocardio. Las zona con mayor velocidad aparecen en un color más claro. En el volumen de la esquina superior izq. se visualizan en (b) los tres grupos de tejidos y en (c) el grupo de tejido sometido a la mayor velocidad.*

El primer esquema consiste en mostrar la información de las características de forma directa mediante glifos (*glyph*) cúbicos [9]. La forma y el color queda definida por los autovalores y autovectores del tensor correspondiente, donde los valores altos son representados con colores cálidos (Figura 1-(a)). De esta forma, se puede observar cómo es la propagación del esfuerzo o la velocidad dentro del miocardio.

El segundo esquema consiste en una visualización indirecta de la información. En ella, se calcula en cada voxel la norma de Frobenius de la matriz de autovalores del tensor en cuestión. Esta información se superpone en la ecocardiografía 3D para los planos axial, coronal y sagital. A su vez, se agrupa la información de la norma de Frobenius en tres grupos diferentes utilizando el método *K-Means* y se visualiza en 3D sobre la ecocardiografía (Figura 1-(b) y 1-(c)). Esta visualización le permite al médico determinar fácilmente cuál es la parte del miocardio que está siendo sometida a un mayor esfuerzo o velocidad.

3. Resultados y análisis de los datos

Inicialmente se estudió el conjunto de características de forma individual bajo dos esquemas de clasificación. En una primera aproximación se intenta distinguir entre pacientes enfermos y sanos, para luego diferenciar entre los pacientes enfermos los que tienen una IMF ligera y moderada-severa.

En un análisis estadístico inicial, se estudia la capacidad de discriminación que tiene la media de las características definidas en la Sección 2.2 utilizando un test de análisis de varianza (*One-Way ANOVA*). Se comprobó la Gaussianidad y la homogeneidad de varianzas (homocedasticidad) de los datos, empleando el test de Shapiro-Wilk y el F-test respectivamente. Los resultados del test obtenidos para las características propuestas bajo el primer esquema de clasificación muestran una tendencia positiva para utilizar la media de las poblaciones como clasificador.

Finalizado el análisis estadístico inicial, se procede a utilizar como umbral el discriminante lineal de Fisher para cuantificar el grado de IMF. Para evitar las dependencias entre el conjunto de entrenamiento y el de prueba debido al número reducido de muestras se utiliza una estrategia *Leave One Out* [10]. La bondad del clasificador en relación a las características usadas es evaluada utilizando las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

En la Tabla 1 se resumen los resultados estadísticos del test *One-Way ANOVA*, el rendimiento obtenido (Especificidad, Sensibilidad y Presición) y el área bajo la curva ROC (AUC) para todas las características estudiadas bajo ambos esquemas de clasificación. Estos resultados reflejan un buen rendimiento para todas las características menos para la superficie del miocardio bajo el primer esquema de clasificación (enfermos y sanos). Al analizar el rendimiento del clasificador bajo el segundo esquema (enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa), y a pesar que el análisis estadístico inicial (*One-Way ANOVA*) muestra que no es posible distinguir entre ambas clases utilizando la media como umbral, se observa un buen rendimiento en todas las características para cuantificar el grado de IMF entre los pacientes enfermos utilizando el umbral de Fisher. En particular el mejor rendimiento se obtiene con el esfuerzo del miocardio.

Con el objetivo de analizar los resultados de combinar las características y ver su poder discriminante se utiliza un esquema de selección subóptimo *Greedy* con el criterio de bondad J_4 [11]. De esta forma se determinó la relevancia de cada característica al ser combinadas. El resultado

Características	**AUC**	**Esp.**	**Sen.**	**Acc.**	**p-valor**	**AUC**	**Esp.**	**Sen.**	**Acc.**	**p-valor**
	[Enfermos , Sanos]					**[IMF Ligera , IMF Moderada-Severa]**				
Esfuerzo del miocardio	**0,8266**	**0,7333**	**0,8**	**0,75**	**0,0203**	**0,9444**	**0,8333**	**0,8889**	**0,8667**	0,8768
Velocidad de desplazamiento	0,7866	0,7333	0,8	0,75	**0,0281**	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333	0,7858
Fracción de eyección	0,8266	0,6667	0,8	0,7	**0,0152**	0,5556	1	0	0,4	0,7609
Volumen del VI	0,9733	0,8	1	0,85	0,8698	0,7963	0,8333	0,6667	0,7333	0,7898
Masa del VI	0,7333	0,3333	0,6	0,4	0,6710	0,9444	0,8333	0,7778	0,8	0,8378
Area del anillo mitral	1	1	1	1	0,9795	0,5185	0,5	0,5556	0,5333	0,3420
Superficie del miocardio	0,5066	0,5333	0,6	0,55	0,4651	0,7037	0,3333	0,6667	0,5333	0,7124

Tabla 1. Resultados estadísticos del rendimiento de las características estudiadas para ambos esquemas de clasificación

Características	AUC	Esp.	Sen.	Acc.
$PCA_2\{Vol+Esf\}$	1	1	1	1
$PCA_1\{Vol+FE+Vel\}$	1	1	1	1
$PCA_1\{Vol+FE+Esf\}$	1	1	1	1
$PCA_1\{Vel+Esf\}$	0,9815	0,8333	0,8889	0,8667
$PCA_1\{FE+Vel\}$	1	1	0,8889	0,9333
$PCA_2\{Vol+Vel+Esf\}$	1	1	0,8889	0,9333
$PCA_2\{Vol+FE+Vel\}$	0,9815	0,8333	1	0,9333
Esfuerzo del miocardio	0,9444	0,8333	0,8889	0,8667
Velocidad de desplazamiento	0,9074	0,6667	0,7778	0,7333
Fracción de eyección	0,5556	1	0	0,4

Tabla 2. Resumen de los mejores rendimientos obtenidos para la clasificación entre pacientes enfermos con una IMF Ligera y Moderada-Severa.

obtenido en este proceso marcó el siguiente orden: el volumen del VI, la fracción de eyección, la velocidad de desplazamiento, el esfuerzo del miocardio, la superficie del miocardio, la masa del VI y el área del anillo mitral.

Según el orden definido por el proceso de selección se combinaron las primeras cuatro características utilizando un análisis de componentes principales (PCA). La notación que utilizaremos será $PCA_k\{F_1+F_2+\ldots+F_q\}$ para denotar las primeras k nuevas características del PCA sobre las características $F_1, F_2, \ldots, F_q$.

Al combinar el volumen del VI y la FE con el esfuerzo y la velocidad del miocardio se logra mejorar el rendimiento para cuantificar el grado de IMF en un 16,67% la especificidad, un 11,11% la sensibilidad y un 13,33% la precisión. En la Tabla 2 se resumen los mejores resultados obtenidos para cuantificar el grado de IMF.

4. Conclusiones

A partir de los experimentos realizados se puede observar que las características dinámicas propuestas (el esfuerzo y la velocidad del miocardio), así como la masa del VI permiten una buena cuantificación del grado de IMF en los pacientes enfermos utilizando como umbral el discriminante lineal de Fisher.

El mejor rendimiento se obtuvo con el esfuerzo del miocardio dando un 83,33% de especificidad, un 88,89% de sensibilidad y un área bajo la curva ROC de 94,44%. A su vez, el esquema de selección y extracción de características utilizado muestra que el esfuerzo y la velocidad del miocardio mejoran el rendimiento de la clasificación al ser combinadas con la FE o el volumen del VI. El rendimiento alcanzado ronda en una mejora del 16,67% para la especificidad, un 11,11% para la sensibilidad y un 13,33% en la precisión del clasificador. Finalmente, el mejor rendimiento se obtuvo al combinar el volumen del VI con el esfuerzo del miocardio ($PCA_2\{Vol+Esf\}$), y el volumen del VI con la FE y el esfuerzo o la velocidad del miocardio ($PCA_1\{Vol+FE+Vel\}$ y $PCA_1\{Vol+FE+Esf\}$).

En un futuro se espera confirmar estos resultados con un banco de pacientes mayor con la idea de poder extraer conclusiones sobre la clasificación entre los distintos estados de IMF.

Agradecimientos

El primer autor es becario de la Fundación Carolina de España en cooperación con el MECYT de Argentina. Los autores agradecen a la Junta de Castilla y León por los proyectos VA0339A10-2, VA376A11-2 y el Ministerio de Ciencia e Innovación por CEN-20091044 y TEC2010-17982.

Referencias

[1] N. Manito, J. Roca, E. Castells, and E. Esplugas, "Insuficiencia mitral funcional. Fisiopatología e impacto del tratamiento médico y de las técnicas quirúrgicas de reducción ventricular izquierda." *Revista Española de Cardiología*, vol. 57, pp. 512-520, 1999.

[2] D. Adler, L. Goldman, A. O'Neil, and E. Cook, "Long-term survival of more than 2,000 pacients alter coronary artery bypass grafting." *Am. J. Cardiol.*, vol. 3, pp. 195-202, 1986.

[3] D. S. Blondheim, L. E. Jacobs, M. N. Kotler *et al.*, "Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus." *Am. Heart J.*, vol. 122, no. 3 Pt 1, pp. 763-771, 1991.

[4] F. Bursi, M. Enriquez-Sarano, V. T. Nkomo *et al.* "Heart failure and death after myocardial infraction in the community: the emerging role of mitral regurgitation" *Circulation*, vol. 111, no. 3, pp. 295-301, 2005.

[5] M. Grayburn, C. Kraft, and P. Nihoyannopoulos, "Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography." *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 16, no. 7, pp. 777-802, 2003.

[6] L. Cordero-Grande, G. Vegas-Sánchez-Ferrero *et al.* "Unsupervised 4D myocardium segmentation with a Markov Random Field based deformable model." *Medical Image Analysis*, vol. 15, no. 3, pp. 283-301, 2011.

[7] T. Vercauteren, X. Pennec, *et al.* "Symmetric log-domain diffeomorphic registration: A demons-based approach." *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, vol. 5241/2008, pp. 754-761, 2008.

[8] 3D Slicer. [Online]. Available: http://www.slicer.org/

[9] G. Kindlmann and C. Westin, "Diffusion tensor visualization with glyph packing." *IEEE Trans. Vis. Comput. Graphics*, vol. 12, no. 5, pp. 1329-1336, 2006.

[10] A. Jain and R. Duin, "Statistical pattern recognition: A review." *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 22, no. 1, pp. 4-37, 2000.

[11] K. Fukunaga, *Introduction to statistical pattern recognition*, 2nd ed. San Diego: Academic Pr, 1990.

Aportaciones del análisis de imagen en el estudio del carcinoma de recto mediante imágenes de resonancia magnética

A. Torrado-Carvajal[1], N. Malpica[1], T. Martin Fernandez-Gallardo[2]

[1] Departamento de Tecnología Electrónica, Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, España, {angel.torrado,norberto.malpica}@urjc.es

[2] Diagnóstico por Imagen, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España, tmartin.hflr@salud.madrid.org

Resumen

Uno de los criterio clave en la decisión sobre el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) en un paciente determinado es la predicción de la afectación ganglionar, que condiciona también el pronóstico y la necesidad de tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía. Para ayudar en esta tarea, hemos desarrollado una herramienta de apoyo a la decisión que, a partir de procesamiento de imágenes de MR, facilite la labor de los radiólogos a la hora de diagnosticar a un paciente (estadificación cTNM) con afectación ganglionar tumoral y, por tanto, ayude a disminuir la agresividad de los tratamientos sin aumentar las recidivas entre los pacientes tratados.

1. Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es considerado un problema de salud pública debido a su alta incidencia y mortalidad [1]. En los países desarrollados es el segundo tipo de cáncer más frecuente, tras el de mama, en mujeres y el tercero, tras los de próstata y pulmón, en hombres. Si se detecta anticipadamente, con frecuencia es curable.

El tratamiento depende de la etapa del tumor, el estado de salud general del paciente, de su edad, su historia clínica y su tolerancia a ciertos medicamentos y tratamientos, pero puede incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia o una combinación de todas.

Las etapas del cáncer de recto son de la máxima importancia ya que, dependiendo de su estadificación, se aplicará un tratamiento más agresivo u otro. Estos estadios se fijan siguiendo el sistema Tumor-Nódulo-Metástasis (TNM), según los criterios de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC) [2].

El CCR se asocia con un mal pronóstico debido al riesgo tanto para la metástasis como para la recurrencia local. Según la técnica quirúrgica empleada, las tasas de recidiva local pueden variar desde el 3% al 32% [3]. La eliminación incompleta de la propagación lateral del tumor es aceptada ahora como la causa de la mayoría de estas recurrencias [4] [5]. Las técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer rectal fueron estandarizadas con la introducción de la TME [6], que ha demostrado ser la técnica con menor tasa de recidiva local.

El mesorrecto está formado por el recto y la grasa mesorrectal que lo rodea incluyendo los ganglios linfáticos perirrectales y se encuentra envuelta por una fina fascia conocida como fascia mesorrectal. Con esta técnica se extirpa toda esta zona, empleando la fascia mesorrectal como plano de cirugía, de modo que constituye el margen de resección radial (circunferencial), de esta manera se minimizan las probabilidades de dejar partes del tumor sin extirpar.

La evaluación preoperatoria de la afectación ganglionar y de la distancia del tumor a la fascia en pacientes con cáncer de recto es importante por varias razones. En primer lugar, la presencia y el número de ganglios afectados tiene una influencia en el pronóstico del paciente [7][8]. En segundo lugar, la presencia de tumor o ganglios tumorales cerca de la fascia del mesorrecto (que forma el margen de resección quirúrgica convencional) aumenta el riesgo de recurrencia [9], a menos que el plano de escisión normal sea alterado.

La presencia de ganglios afectados fuera de la fascia del mesorrecto puede requerir una linfadenectomía extendida para asegurar la extirpación radical del tumor [10][11]. Los ganglios que no sean extirpados, pueden ser responsables de la recidiva local, a pesar de que los márgenes de resección quirúrgica fueran delimitados con aparente claridad [12].

Por los motivos descritos anteriormente, se está desarrollando una herramienta computacional que, a partir de procesamiento de imágenes MR, facilite la labor del facultativo a la hora de diagnosticar a un paciente con afectación ganglionar tumoral y, por tanto, ayude a evitar tratamientos neoadyuvantes innecesarios sin aumentar las recidivas entre los pacientes tratados.

2. Métodos

En el Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF) reciben entre 35 y 40 casos nuevos de carcinoma de recto al año; en total, desde su nacimiento, se cuenta con un conjunto de 121 pacientes a los que se realiza estudios MRI sin contraste ni drogas espasmolíticas pre y postoperatorios y cuyos hallazgos se indexan en una base de datos interna.

El HUF participa, junto a otros 57 centros en toda España, en el "Proyecto Vikingo: Cáncer de Recto" aceptado por la Asociación Española de Cirujanos (AEC). La necesidad de crear un protocolo médico de actuación ante un paciente con CCR es importante para unificar criterios

que permitan tratar de la mejor manera posible una enfermedad con tanta incidencia como es ésta, además de generar una base de datos consistente y válida para estudios epidemiológicos. Las imágenes de MRI que componen las bases de datos del HUF siguen el protocolo establecido a través del Proyecto Vikingo.

2.1. Segmentación

Los ganglios linfáticos presentes en las imágenes de MRI se encuentran, de forma habitual, rodeados por la grasa del mesorrecto aunque, en ocasiones, se hallan bastante cercanos a otras estructuras con niveles de intensidad similares al suyo, como pueden ser el propio tumor primario, intestino, arterias o venas.

Para poder segmentar correctamente tanto los ganglios que se encuentran en la grasa como aquellos que linden con otras estructuras, hemos desarrollado un algoritmo que, a partir de una semilla marcada en la imagen, aprovecha las bondades del crecimiento de regiones (los ganglios poseen niveles de señal bastante acotados) y de la detección de bordes mediante un filtro de Canny, obteniendo una máscara que delimita a éstos (Figura 1).

Figura 1. *Segmentación de un ganglio.*

Este procesamiento se realiza sobre un subconjunto de la secuencia del estudio y un entorno calculado a partir de la semilla, pues suponemos que los ganglios no superarán los tres cortes de profundidad ni ocuparán toda la imagen, con lo que ganamos en velocidad de cómputo.

2.2. Base de datos de ganglios

A partir de estudios de pacientes con CCR de la base de datos del HUF, se ha generado una nueva base de datos etiquetada a nivel de ganglio linfático, lo que ha resultado en un conjunto de 105 casos, donde se almacenan:

- La imagen que contiene al ganglio.
- La máscara resultado de la segmentación del ganglio.
- El tamaño de voxel.
- La etiqueta asociada a ganglio benigno o maligno.

Con esta información, dispondremos de un conjunto del que poder realizar la extracción de características necesaria para determinar criterios de separabilidad entre las distintas clases.

2.3. Clasificación

Casi todos los estudios de MRI publicados sobre cáncer de recto han usado el tamaño de los ganglios linfáticos como criterio para la identificación de afectación tumoral ganglionar a pesar de que existe poca consistencia en el tamaño empleado para discriminar entre ganglios linfáticos benignos y malignos (Tabla 1). Sin embargo, está aceptado que el uso de este criterio por sí solo resulta en diagnósticos con falsos positivos.

Fuente	Criterio
Kusunoki et al. [13]	Diámetro mayor a 8 mm.
Schnall et al. [14]	Cualquier ganglio sin contenido graso.
Okizuka et al. [15]	Cualquier ganglio reconocible en la grasa del perirrecto.
Indinnimeo et al. [16]	Diámetro mayor o igual a 5 mm
Zerhouni et al. [17]	Diámetro del eje mayor superior a 10 mm o número de ganglios por encima del habitual
Vogl et al. [18]	Tamaño mayor a 3 mm

Tabla 1. *Criterios existentes para la identificación de ganglios.*

Los últimos estudios hacen hincapié, más que en el tamaño de los ganglios linfáticos, en la irregularidad de los bordes de éstos así como en la homogeneidad en la señal de los mismos.

Dadas estas circunstancias, a partir de los datos almacenados en la base de datos de ganglios, calculamos los descriptores siguientes:

- La media.
- La varianza
- Una medida relacionada con la correlación
- El volumen del ganglio linfático.

Estos nuevos descriptores miden, de una u otra manera, diferencias en la señal de los ganglios, mientras que el último se corresponde con el criterio clásico de clasificación (tamaño).

Una vez obtenidos, estos descriptores han sido normalizados, pues hemos de tener en cuenta que dichas variables pueden provenir de distintas distribuciones y, por tanto, algunas de ellas pueden destacar a priori del resto por su propia naturaleza. Normalizando evitamos este problema, pues así todas las características compartirán el mismo rango.

Una primera observación de los descriptores normalizados, nos revela que el problema no será linealmente separable, con lo que se opta por comparar los resultados obtenidos por un perceptrón multicapa (MLP), una red neuronal de funciones de base radial (RBFN) y una máquina de vectores soporte.

Estos clasificadores se han obtenido como resultado de un entrenamiento mediante validación simple, empleando 75 de las muestras de nuestra base de datos para entrenamiento y validación, y las 30 restantes para test. Además, en el caso de la RBFN y de la SVM, es el

resultado de un barrido paramétrico para obtener así la mejor sigma que se ajuste a la naturaleza del problema.

3. Resultados y Discusión

Para evaluar la bondad de nuestro algoritmo de segmentación, el radiólogo ha validado como satisfactorias mediantes inspección visual las máscaras calculadas para la base de datos de ganglios linfáticos descrita en el punto 2.2.

La validación de los clasificadores descritos en el punto 2.3 (MLP, RBFN y SVM) se ha realizado presentando a los mismos el conjunto de test. Para cada uno se ha calculado la probabilidad total de acierto, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de tal manera que podemos comparar la bondad de los mismos (Tabla 2).

	MLP	RBFN	SVM
Probabilidad de acierto	63.3	66.7	73.3
Sensibilidad	82.4	77.8	72.2
Especificidad	61.5	50.0	75.0
VPP	63.6	60.0	81.3
VPN	62.5	70.0	64.3

Tabla 2. *Validación de los clasificadores*

Observando estos datos podemos comprobar que los resultados de la SVM son los mejores de los distintos modelos empleados para clasificar los ganglios del conjunto de test.

Como cada paciente presenta N ganglios linfáticos en su estudio de MRI, la aproximación anterior es a nivel unitario, pero podemos realizar una nueva validación de los diferentes modelos a nivel de paciente (Tabla 3), de tal manera que podamos comparar lo que el radiólogo considera correcto y la clasificación que nos darían nuestros clasificadores según el criterio TNM.

Radiólogo	MLP	RBFN	SVM
N0	N0	N1	N0
N1	N1	N2	N1
N1	N2	N1	N2
N2	N1	N1	N2
N1	N0	N1	N0
N1	N0	N0	N1
N1	N1	N1	N2
N2	N2	N2	N2
N0	N0	N0	N0
N0	N1	N1	N0

Tabla 3. *Clasificación del paciente realizada por el radiólogo y por los tres clasificadores, según el criterio TNM.*

Actualmente, se está desarrollando una aplicación que permite al radiólogo, de forma sencilla, trabajar con los estudios de los distintos pacientes para aplicarles la segmentación y clasificación. Las características más importantes de la aplicación son:

- Carga de estudios en formato DICOM.
- Segmentación semiautomática de los ganglios sobre la secuencia.
- Renderizado en 3D de las estructuras segmentadas.
- Clasificación de los ganglios.
- Generación de informes en formato RTF.

4. Conclusiones

El CCR es un problema médico importante y creciente. Una de las principales herramientas no invasivas para detectar y caracterizar este tipo de cáncer es la realización de estudios MRI. Mientras que los médicos obtienen información valiosa sobre la etapa del CCR a través del análisis de imágenes de MRI, se ha hecho evidente que el análisis automatizado de imágenes puede ser de gran ayuda como herramienta de apoyo a la decisión para el radiólogo, sobre todo en la cuantificación de la posibilidad de la cirugía.

Nuestros objetivos incluyen la segmentación de los ganglios linfáticos localizados por el radiólogo y su clasificación automática para su contraste con la clasificación del facultativo.

La clasificación de los ganglios supone un reto actualmente dado el pequeño tamaño de la base de datos generada; debido a esta limitación, creemos que los resultados pueden ser mejorados.

Referencias

[1] Página web del Eurostat – European Commission. Database of Public Health. http://ec.europa.eu/eurostat (Consultada: Junio 2011).

[2] Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition. Wiley-Blackwell, 2009 (ISBN: 978-1-4443-3241-4).

[3] Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *British Journal of Surgery*, vol 83, sup 3, 1996, pp 293-304 (ISSN: 0007-1323).

[4] Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *The Lancet*, vol 344, sup 8924, 1994, pp 707-711 (ISSN: 0140-6736).

[5] Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *The Lancet*, vol 2, sup 8514, 1986, pp 996-999 (ISSN: 0140-6736).

[6] Heald RJ and Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *The*

Lancet, vol 1, sup 8496, 1986, pp 1479-1482 (ISSN: 0140-6736).

[7] Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. An analysis of the NSABP clinical trials. *Annals of Surgery*, vol 203, sup 2, 1986, pp 115-122 (ISSN: 0003-4932).

[8] Tang R, Wang JY, Chen JS, Chang-Chien CR, Tang S, Lin SE, You YT, Hsu KC, Ho YS, Fan HA. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. *Journal of the American College of Surgeons*, vol 180, sup 6, 1995, pp 705-712 (ISSN: 1072-7515).

[9] Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *The Lancet*, vol 344, sup 8924, 1994, pp 707-711 (ISSN: 0140-6736).

[10] Billingham RP. Extended lymphadenectomy for rectal cancer: cure vs quality of life. *International Surgery*, vol 79, sup 1, 1994, pp 11-22 (ISSN: 0020-8868).

[11] Suzuki K, Muto T, Sawada T. Prevention of local recurrence by extended lymphadenectomy for rectal cancer. *Surgery Today*, vol 25, sup 9, 1995, pp 795-801 (ISSN: 0941-1291).

[12] Moreira LF, Hizuta A, Iwagaki H, Tanaka N, Orita K. Lateral lymph node dissection for rectal carcinoma below the peritoneal resection. *British Journal of Surgery*, vol 81, sup 2, 1994, pp 292-296 (ISSN: 0007-1323).

[13] Kusunoki M, Yanagi H, Kaminonya N et al. Preoperative detection of local extension of carcinoma of the rectum using magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Surgeons*, vol 179, sup 6, 1994, pp 653-656 (ISSN: 1072-7515).

[14] Schnall MD, Furth EE, Rosato EF, Kressel KY. Rectal tumor stage: correlation of endorectal MR imaging and pathologic findings. *Radiology*, vol 190, sup 3, 1994, pp 709-714 (ISSN: 0033-8419).

[15] Okizuka H, Sugimura K, Yoshizako T, Kaji Y, Wada A. Rectal carcinoma: prospective comparison of conventional and gadopentetate dimeglumine enhanced fatsuppressed MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 6, sup 3, 1996, pp 465-471 (ISSN: 1053-1807).

[16] Indinnimeo M, Grasso RF, Cicchini C et al. Endorectal magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectal tumors. *International Surgery*, vol 81, sup 4, 1996, pp 419-422 (ISSN: 0020-8868).

[17] Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology*, vol 200, sup 2, 1996, pp 443-451 (ISSN: 0033-8419).

[18] Vogl TJ, Pegios W, Mack MG et al. Accuracy of staging rectal tumors with contrast-enhanced transrectal MR imaging. *American Journal of Roentgenology*, vol 168, sup 6, 1997, pp 1427-1434 (ISSN: 0361-803X).

Unión automática de imágenes microscópicas de alta resolución

C. Aguilar, M.M. Fernández, J. Vidal, N. Vállez, O. Déniz, J. Salido, G. Bueno

VISILAB, E.T.S.I. Industriales, UCLM, Ciudad Real, España

{Gloria.Bueno,Jesus.Salido,Oscar.Deniz}@uclm.es

Resumen

La imagen por microscopía de alta resolución es ampliamente utilizada en estudios biomédicos. Estas imágenes, debido a sus dimensiones han de ser adquiridas en fragmentos, denominados tiles. Para realizar un diagnóstico completo, como en casos de cáncer o infección, es necesaria la unión de dichos fragmentos en un único mosaico, si bien, en la mayoría de las adquisiciones el solapamiento es desconocido y los tiles suelen encontrarse desalineados. En estos casos, la composición directa de la escena es irrealizable, por lo que se emplean métodos avanzados de unión, conocidos como stitching. En este artículo se presenta un método automático para la unión de imágenes de alta resolución basado en tres etapas principales: creación de un grafo que describe la escena, cálculo del solapamiento óptimo entre tiles empleando registro rígido con optimización de Levenberg-Marquardt y una fase de registro global que emplea teoría de grafos. Para evitar transiciones abruptas entre los tiles, se aplican técnicas de blending de gradiente en la zona de unión. Este método ha sido probado en imágenes en color RGB de tejido microscópico, más específicamente, sobre muestras de citologías, autopsias, biopsias y TMA (Tissue Micro Arrays) de diferentes aumentos. El método propuesto ha demostrado robustez y exactitud incluso en entornos ruidosos. La implementación realiza las uniones en un tiempo medio de 19,26 ± 8,25 segundos/Megabyte.

1. Motivación

En microscopía óptica, la digitalización de portaobjetos se realiza mediante la adquisición secuencial de varios fragmentos, o campos de visión (FOVs), que deben ser posteriormente combinados en un única imagen [1]. La creación de un mosaico es una tarea compleja debido a diversos factores. Al trabajar con grandes aumentos se producen errores debido a la mecánica, ya que frecuentemente las coordenadas físicas no son lo suficiente exactas como para permitir la reconstrucción a nivel de píxel [2]. Además, dependiendo del software de adquisición empleado, puede que éste no capture imágenes en el caso de no detectar tejido en el FOV, lo cual provoca que la estructura de la escena sea desconocida debido a la existencia de huecos. La iluminación no uniforme es otro problema común [10] que provoca variaciones en la intensidad de un mismo tipo de tejido.

Dado que las imágenes deben usarse en un contexto de diagnosis médica, es imprescindible que los mosaicos obtenidos mediante las técnicas de stitching sean de alta calidad, mostrando continuidad y evitando la aparición de artefactos.

Como soluciones propuestas para el stitching de imágenes de microscopía, en el artículo de Ma *et al.* [4] se propone el uso de Autostitch. Se trata de un software libre desarrollado por Brown [5] para generar automáticamente panoramas de imágenes, inicialmente fotográficas. La unión de los fragmentos se realiza a través de la coincidencia de características homólogas que son calculadas mediante un descriptor SIFT robusto. A pesar de que Autostitch es un software muy potente, al utilizarlo con las imágenes de nuestra base de datos no hemos conseguido obtener buenos resultados. Creemos que esto es debido a que el solapamiento entre tiles adquiridos con nuestro microscopio no es suficiente para que se generen descriptores homólogos.

Thévenaz y Unser [6] desarrollaron MosaicJ, un plugin para ImageJ que permite la creación de mosaicos de alta calidad para imágenes de microscopía. El método se fundamenta en un motor de registro rígido a nivel de intensidad de píxel para realizar la unión de los tiles. El programa es semi-automático ya que requiere que el usuario realice manualmente la composición inicial de la escena. Aunque los mosaicos generados mediante este plugin son de alta calidad, no se recomienda su uso en escenas con elevado número de tiles, ya que la colocación manual de los tiles es tediosa y conlleva mucho tiempo.

Un método de stitching totalmente automático para imágenes de microscopía se presenta en Preibisch *et al.* [2]. También se trata de un plugin, en este caso para FiJi (*Fiji Is Just ImageJ*) que emplea la correlación de fase [7] para calcular la traslación óptima entre tiles. Consiste en un método muy exacto pero presenta problemas en imágenes con baja correlación, debida tanto al ruido como a variaciones de intensidad, y no permite la unión de escenas con huecos.

Al emplear estas técnicas con nuestra base de datos, los mosaicos obtenidos no han sido de la calidad esperada. Este hecho ha motivado el desarrollo de un método de stitching automático para la unión de imágenes de microscopía que pueda procesar un elevado número de tiles de gran tamaño y en color, que sea rápido y robusto frente al ruido y variaciones en la intensidad y no dependa de la máquina virtual de Java.

El método propuesto consta de tres fases fundamentales: en primer lugar se genera un grafo inicial para determinar la conectividad de los tiles y la existencia de huecos. Posteriormente, se realiza el cálculo del solapamiento

óptimo entre pares de tiles mediante una búsqueda inicial seguida de un registro rígido. Por último, para preservar las coordenadas óptimas en la unión final, se emplea una estrategia de registro global, esto consiste en transformar el grafo inicial en el árbol de recubrimiento mínimo.

Ya que es común que los tiles adyacentes presenten variaciones de intensidad, se realiza un blending en las zonas de solapamiento para minimizar este efecto.

2. Materiales

Con el objetivo de probar y ajustar el método se ha empleado una base de datos de imágenes histológicas de biopsias, citologías, autopsias y TMA, adquiridas con un microscopio ALIAS II y un escáner APERIO. En el caso del microscopio, el sistema de adquisición ha sido calibrado de modo que la cámara se encuentra perfectamente alineada con la platina. La calibración ha sido realizada de forma interactiva y consiste en seleccionar manualmente un *blob* en la imagen y calcular su centro de masas, $C_i=(c_x, c_y)$. Posteriormente la platina es desplazada una distancia conocida para comparar la nueva posición, $P_i=(p_x, p_y)$ con el centro de masas, y calcular el ángulo entre ellos. Tras varias repeticiones de este proceso, se calcula un ángulo promedio que se emplea en el software de adquisición para automáticamente corregir la orientación, de modo que la rotación puede ser obviada en el stitching.

3. Métodos

En la exposición de los métodos se seguirá el diagrama de flujo del algoritmo, basado en las tres etapas comentadas en la Sección 1 de Introducción.

3.1. Grafo inicial

Asumiendo que todos los tiles se almacenan en un directorio en formato raw planar con 24 bits, color RGB y presentan las mismas dimensiones, el análisis sintáctico del nombre de los ficheros permite conformar grafo inicial de la escena, donde cada tile es un nodo y las aristas determinan la conectividad. En el caso de no disponer de nombres de fichero que indiquen la fila y columna, un análisis iterativo de la correlación entre las zonas de solapamiento de los tiles permitiría conformar este grafo inicial.

En la Figura 1 se muestra una escena compuesta por 7 tiles de biopsia de 5x aumentos y su grafo inicial asociado.

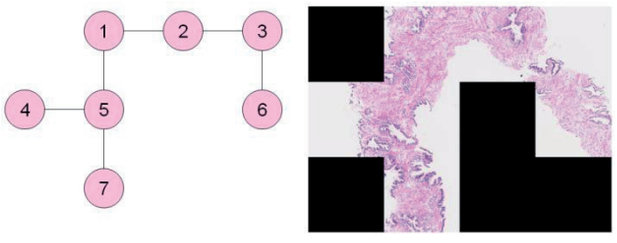


Figura 1. *Escena compuesta por 7 tiles y su grafo asociado.*

En ocasiones en las escenas aparecen tiles aislados que dificultan la unión. Aquellos tiles que no presenten vecinos en un radio de 2 tiles, son considerados totalmente aislados y son excluidos del grafo.

3.2. Cálculo del solapamiento óptimo

Una vez conformado el grafo, éste se recorre y para cada par de tiles adyacentes se calcula su solapamiento óptimo, empleando dos etapas. En la primera se realiza una búsqueda inicial y en la segunda se refina este resultado mediante un método de registro rígido.

Dados dos tiles adyacentes, A y B, con una región de solapamiento Ω de N píxeles, el error medio absoluto (MAE) se define como,

$$MAE = \frac{1}{N}\sum_{k\in\Omega}|A(k) - B(k)| \qquad (1)$$

Este valor, cuyo cálculo no es computacionalmente costoso puede emplearse como medida de similitud entre los tiles A y B. La idea subyacente es que la traslación óptima entre tiles, $\boldsymbol{t} = (t_x, t_y)$, debe producir un MAE mínimo, de modo que el solapamiento puede expresarse como la traslación $\boldsymbol{t}$,

$$\boldsymbol{t} = \text{argmin}\left\{\frac{1}{N}\sum_{k\in\Omega_D}|A(k) - B(k+t)|\right\} \qquad (2)$$

La estrategia propuesta para la búsqueda inicial de la zona de solapamiento se basa en calcular esta medida de error empleando traslaciones, lo suficientemente amplias para tener un coste computacional bajo, pero que al mismo tiempo encuentren un desplazamiento muy cercano al mínimo global. Esto es, definiendo un área de búsqueda, típicamente el 50% del tamaño de la imagen, se realiza una traslación del tile B en pasos de 4 píxeles en ambos ejes computando el MAE en cada desplazamiento. El mínimo MAE obtenido pertenece al entorno del mínimo global.

El solapamiento calculado con este método se emplea con doble intencionalidad. En primer lugar, se emplea para inicializar el método de registro rígido, que garantiza la solución óptima si se le provee de una solución inicial próxima a la misma [6]. En segundo lugar, se emplea para evitar registrar los tiles al completo, ya que permite seleccionar una región en torno a este punto de solapamiento, aliviando carga computacional y acelerando el proceso.

El registro rígido entre pares de tiles adyacentes se realiza mediante el motor *Intramodal registration software* desarrollado por Thévenaz [8]. Se trata de un método rápido y exacto, que consta principalmente, de tres componentes: un interpolador basado en un modelo ß-spline cúbica, como función de coste el MSE y un optimizador de Levenberg-Marquardt [9] que permite localizar el mínimo coste eficientemente.

Llamaremos f_T a la región del tile fijo en Ω, mientras que f_S será la región equivalente en el tile móvil. Ambas regiones se aproximarán a un espacio continuo mediante la interpolación por un modelo ß-spline cúbico dado por,

$$\sum_{n_2=x_2-1}^{x_2+1} \beta^3 (x_2 - n_2) \times \sum_{n_1=x_1-1}^{x_1+1} c\,[n_1, n_2]\, \beta^3(x_1 - n_1) \qquad (3)$$

El cálculo de estos coeficientes $c[n_1,n_2]$ se realiza conforme a Blu *et al.* [3] y la función ß^3 conforme a Unser [11].

El desplazamiento entre f_T y f_S se cuantificará mediante el error cuadrático medio (MSE),

$$MSE(\boldsymbol{t}) = \frac{1}{2}\sum_{k\in\Omega}(f_S(k+t) - f_T(k))^2 \qquad (4)$$

La traslación óptima $\boldsymbol{t}$ se calculará minimizando el MSE mediante un optimizador de Levenberg-Marquardt.

3.3. Registro Global

Mediante los pasos anteriores se obtiene una unión óptima entre tiles adyacentes, si bien dicha conectividad es de carácter local respecto del mosaico. Para la construcción del mismo es imprescindible una conectividad global que preserve en lo máximo posible las traslaciones óptimas, esto se ilustra mediante el ejemplo de la Figura 2 donde se muestra un escenario compuesto por cuatro tiles. Se ha indicado mediante flechas la traslación, $T_N(X,Y)$, que debe hacerse desde un nodo I para unirse óptimamente con un nodo N . Las flechas en color azul indican los desplazamientos mayoritariamente horizontales mientras que los de color verde representan los verticales. Se observa claramente que dichos desplazamientos no pueden aplicarse simultáneamente para generar el mosaico.

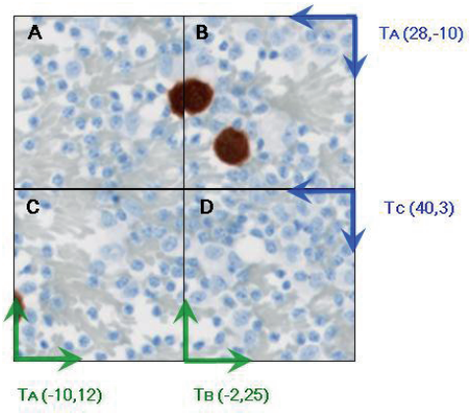


Figura 2. *Escenario clásico: Mosaico con 4 tiles donde se debe preservar la traslación óptima.*

Para elegir la mejor combinación, aquella que produzca menor MSE global, se recurre a la teoría de grafos. Ya que cada tile es considerado un nodo, podemos asignar a las aristas el valor del MSE obtenido mediante el registro. Con el objetivo de preservar aquellas traslaciones de menor MSE, el grafo se transforma en un árbol de recubrimiento mínimo mediante el algoritmo de Kruskal [12].

Para determinar la posición final de cada tile en el mosaico, se genera un sistema de coordenadas común. Para ello, se toma uno de los nodos como origen y se recorre el árbol desde dicho origen hasta el nodo final de cada rama, calculándose la posición de cada nodo en virtud de los desplazamientos acumulados de los nodos pertenecientes a la rama.

Debido a que es frecuente que los tiles presenten diferencias en la iluminación, la transición en la zona de solapamiento se suaviza mediante una técnica de blending de gradiente. Dadas las regiones de solapamiento de dos tiles, A_Ω y B_Ω, el blending I_{AB} se calcula mediante la interpolación de los tiles con un sistema de pesos α_k que varían de 0.0 a 1.0 como se muestra en la ecuación 5,

$$I_{AB}(k) = \alpha_k \cdot A_\Omega(k) + (1 - \alpha_k) \cdot B_\Omega(k) \qquad (5)$$

4. Resultados

Con el objetivo de evaluar el comportamiento del método propuesto, se han diseñado tres tipos de pruebas. En la primera prueba se han tomado tiles y se han subdividido en regiones donde el solapamiento es conocido. Para la segunda se ha seguido el mismo procedimiento si bien las muestras han sido contaminadas con ruido. Por último, en la tercera tanda se ha lanzado el método contra imágenes de autopsia, citología, próstata y TMA de la base de datos comentada en la Sección 2. Las pruebas han sido realizadas sobre equipo Intel Core i-7 950 con 12 GB de RAM y procesadores a 3.07 GHz.

4.1. Validación sobre desplazamientos conocidos

Para la validación, se han tomado tiles de distintos tejidos y se han subdividido en regiones, generalmente 4, donde los puntos de solapamiento han sido seleccionados manualmente. El método ha demostrado ser capaz de reconstruir el tile original a partir de estos fragmentos con gran exactitud. El error máximo obtenido es de ± 4 píxeles.

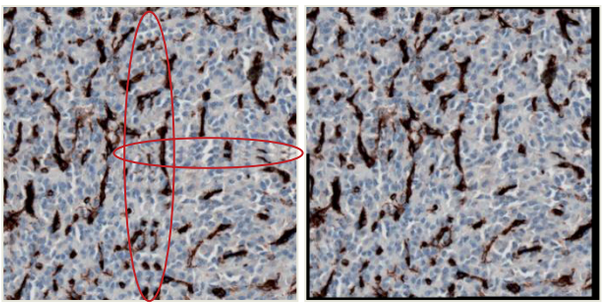


Figura 3. *Validación 1. Unión de 4 fragmentos de TMA de 500x500 donde el solapamiento es conocido. Izquierda: Tiling. Derecha: Stitched.*

En la Figura 3 se muestra un fragmento de TMA de 40x con tamaño 2000x2000 que ha sido subdividido en 4 regiones de 500x500. En el mosaico final se observa la imagen reconstruida.

4.2. Validación sobre desplazamientos conocidos con ruido

El objetivo de estas pruebas es mostrar la robustez del método con tiles con ruido. En estas pruebas, los tipos de ruido empleados han sido ruido blanco gaussiano, ruido uniforme (46% y 95%) y ruido aleatorio.

En la Figura 4 se muestra una escena compuesta por 10 tiles con ruido gaussiano. Como se puede observar, en este caso, mediante el método de correlación de fase de Fiji [2], no se puede componer el mosaico óptimo debido al ruido.

Figura 4. *Comparativa stitching en tiles con ruido gaussiano. Izquierda: Tiling. Centro: Fiji-Preibisch. Derecha: Método propuesto.*

4.3. Pruebas con la base de datos

Hemos empleado el método propuesto para generar mosaicos a partir de imágenes en color de autopsias, citologías, biopsias y TMA con aumentos de 5x, 10x, 20x y 40x. Los mosaicos obtenidos no presentan defectos ni zonas replicadas por la unión. Las transiciones entre tiles son suaves debido al empleo del blending.

En la Figura 5 se muestra la unión de una autopsia compuesta por 12 tiles de dimensiones 1392x1040. Como puede observarse en la imagen original, izquierda, existen muchas zonas de solapamiento con grandes diferencias de intensidad que el método es capaz de detectar, unir y producir el mosaico de la derecha.

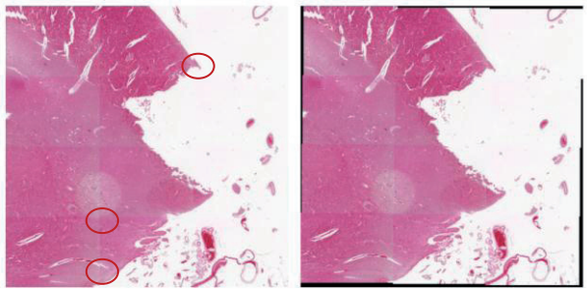


Figura 5. *Unión de autopsia de tamaño 4176x4160 compuesta por 12 tiles. Izquierda: Tiling. Derecha: Método propuesto.*

5. Conclusiones

En este artículo se ha presentado un método automático para la unión de imágenes de microscopía óptica y escáner. A partir de un directorio con imágenes, el método propuesto genera un grafo con la posición de cada imagen a través de un análisis sintáctico. Posteriormente se realiza un mosaico preliminar buscando el mínimo MAE en desplazamientos múltiplos de 4. A continuación, este mosaico se refina con un método de registro rígido que encuentra el solapamiento óptimo. Para preservar estas traslaciones óptimas en un marco global se emplea un árbol de recubrimiento mínimo que se calcula mediante el algoritmo de Kruskal. Por último, para suavizar la transición entre zonas de solapamiento se realiza un blending por gradiente.

Para contrastar el método se han realizado pruebas donde el desplazamiento requerido era conocido. Una vez verificada la exactitud del método, se ha probado sobre imágenes de diferentes tejidos, aumentos y tamaños.

El método propuesto es capaz de trabajar con mosaicos con huecos y zonas de solapamiento con muy baja correlación, como ocurre con aquellos tiles cuya región de solapamiento no contiene tejido.

Agradecimientos

Este trabajo se ha podido realizar gracias a la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del proyecto DPI2008-06071. Los autores agradecen también al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Ciudad Real por su aportación de los datos analizados y validación de resultados.

Referencias

[1] Appleton B, Bradley AP, Wildermoth M. Towards optimal image stitching for virtual microscopy. *Digital Image Computing: Techniques and Applications*, 2005. (DICTA '05), Cairns 2005, pp 44.

[2] Preibisch S, Saalfeld S, Tomancak P. Globally optimal stitching of tiled 3d microscopic image acquisitions. *Bioinformatics Journal,* vol 25, sup 11, 2009, pp 1463-65.

[3] Blu T, Unser M. Interpolation revisited. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 19, 2000, pp 739-58.

[4] Ma B, Zimmermann A, Rohde M, Winkelbach S, He F, Lindenmaier W, Dittmar K. Use of autostitch for automatic stitching of microscope images. *Micron*, vol 38, 2007, pp 499.

[5] Brown M, Lowe DG. Automatic panoramic image stitching using invariant features. *International Journal of Computer Vision*, vol 74, sup 1, 2007, pp 59-73.

[6] Thevenaz P, Unser M. User-friendly semiautomated assembly of accurate image mosaics in microscopy. *Microscopy Research and Technique*, vol 70, sup 2, 2007, pp 135-146.

[7] Kuglin CD, Hines DC. The phase correlation image alignment method. *IEEE Conference on Cybernetics and Society*, 1975, pp 163-165.

[8] Thevenaz P, Ruttimann UE, Unser M. A pyramid approach to subpixel registration based on intensity. *IEEE Transactions on Image Processing*, vol 7, sup 1, 2002, pp 27-41, August 2002.

[9] Levenberg K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. *Quarterly Journal of Applied Mathmatics*, vol II, 1944, pp 164-168.

[10] Guoxiang Lv, Aijun He, Xi Yang, and Xinbao Ning. Fusion of medical microscopic images based on estimation and compensation. *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering* (CME 2007), Beijing 2007, pp 736-739.

[11] Unser M. Splines: A perfect fit for signal/image processing. *IEEE Signal Processing Magazine*, vol 16, sup 22, 1999, pp 38.

[12] Kruskal JB. On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem. *Proceedings of the American Mathematical Society*, vol 7, sup 1, 1956, pp 48-50.

Bi-clustering Olfactory Images Using Non-negative Matrix Factorization

M. Avazbeigi[1], E.H. Ruspini[1], A. Gutierrez[2,3], S. Marco[2,3]

[1] European Centre for Soft Computing, Mieres, Spain, {milad.avazbeigi,enrique.ruspini}@softcomputing.es

[2] Departament d'Electrònica, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, {smarco,agutierrez}@el.ub.es

[3] Artificial Olfaction Group, Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Barcelona, Spain

Abstract

There are some psychological and physiological evidences for parts-based representations in the brain, and certain computational theories of object recognition rely on such representations. But little is known about how brains might learn the parts of objects. Non-negative matrix factorization (NMF) that is able to learn parts of images and semantic features of text is in contrast to other methods, such as principal components analysis (PCA) and (VQ) vector quantization, that learn holistic, not parts-based, representations. Non-negative matrix factorization is distinguished from the other methods by its use of non-negativity constraints. These constraints lead to a parts-based representation because they allow only additive, not subtractive, combinations. The purpose of this research is to apply Non-negative Matrix Factorization (NMF) for bi-clustering olfactory images and pixels simultaneously and finally find pixels (regions of images) that respond in a similar manner for a selection of chemicals. The available dataset consists of 472 images of 80x44 pixels. Every image corresponds to the 2-DG uptake in the OB of a rat in response to a particular chemical substance. This research is supposed to open new perspective toward understanding and analyzing how the olfaction coding system works.

1. Introduction

With the rapid technological advances especially in the last two decades, a huge mass of biological data has been gathered through new tools or new experiments enabled by new equipments and methods. Intelligent analysis of this mass of data is mandatory to extract some knowledge about the underlying biological mechanisms that causes such data. An example is the application of statistical methods for analysis of image datasets that could be for example gene-expression images.

One of the main goals in the analysis of image datasets is to identify groups of images, or groups of pixels (regions in images), that exhibit similar expression patterns. In the literature there have been numerous works related to the clustering or bi-clustering of gene-expression images. However, to the knowledge of the writers of this paper, no work has been reported yet related to bi-clustering of olfactory images. Olfaction is the sense of smell and the olfactory bulb is a structure of the vertebrate forebrain involved in olfaction, the perception of odors.

The bi-clustering of olfactory images is so important since it is believed that it would help us to understand the olfactory coding. A code is a set of rules by which information is transposed from one form to another. In the case of olfactory coding, it would describe the ways in which information about odorant molecules is transposed into neural responses. The idea is that when we understood that code, we might be able to predict the odorant molecule from the neural response, the neural response from the odorant molecule, and the perception of the odorant molecule from the neural response.

The purpose of this research is to apply Non-negative Matrix Factorization (NMF) for bi-clustering images and pixels simultaneously and finally find pixels (regions of images) that respond in a similar manner for a selection of chemicals. The available dataset consists of 472 images of 80x44 pixels. Every image has been already segmented from a background. Every image corresponds to the 2-DG uptake in the OB of a rat in response to a particular chemical substance.

2. Choosing an Appropriate NMF Method

Factorizing a data matrix is extensively studied in Numerical Linear Algebra. The formulation of the problem in NMF is as follows. Given a matrix V, the goal is to find matrix factors W and H such that:

$$V \approx WH \qquad [1]$$

where

- V: is a n × m matrix where m is the number of examples (in the data set) and n is related to the number of dimensions of each data set.
- W: n × K
- H: K × m

The purpose of this research is to apply Non-negative Matrix Factorization (NMF) for bi-clustering images and pixels simultaneously and finally find pixels that respond in a similar manner for a group of chemicals. Before doing any experiments, all the background pixels are removed to decrease the dimension of all images.

Since the introduction of NMF by Paatero and Tapper [1], the scope of research on NMF has grown rapidly in the recent years. NMF has been shown to be useful in a variety of applied settings, including:

- Chemometrics [2]
- Pattern recognition [3]
- Multimedia data analysis [4]
- Text mining [5, 6]
- DNA gene expression analysis [7]

- Protein interaction [8]

In order to realize what method is appropriate for the given problem, some methods are compared together and finally the best one with the minimum error is used. The methods are as follows:

- convexnmf: Convex and semi-nonnegative matrix factorizations [9].
- orthnmf: Orthogonal nonnegative matrix t-factorizations [10].
- nmfnnls: Sparse non-negative matrix factorizations via alternating non-negativity constrained least squares [11, 12].
- nmfrule: Basic NMF [13, 14].
- nmfmult: NMF with Multiplicative Update Formula [15].
- nmfals: NMF with Auxiliary Constraints (Berry et al. [16].

In order to make a reasonable comparison among these methods, every algorithm is executed 500 times and the average of all results is finally reported. Since the number of clusters, K in NMF formula as shown in Equation 1, is not obvious, every algorithm is executed 10 times for each number of clusters (1 to 50 clusters). As Table 1 shows, nmfnnls has the lowest RMSE (Root Mean Square Error). Root Mean Square Error is computed as shown in Equation 2.

$$\sqrt{\frac{\sum_{i\mu}(V_{i\mu}-(WH)_{i\mu})^2}{m*n}} \qquad [2]$$

In this equation, n is the number of samples (images) and m is the number of pixels. In order to be able to use NMF every image is vectorized. So, for example a 20×30 pixel images after vectorization would become a vector with a length of 600. Also, the experiments show that as the number of clusters increases, RMSE decreases.

Method	RMSE
convexnmf	0.1260
Orthnmf	0.1320
nmfnnls	**0.1159**
nmfrule	0.1162
nmfmult	0.1657
nmfals	0.1178

***Table 1**. Comparison of different NMF methods*

As shown in Table 1, nmfnnls is the best method for the given problem. Later nmfnnls will be used for bi-clustering images and pixels simultaneously.

3. Comparison of NMF and FCM

In this section, the best NMF algorithm (nmfnnls) is compared with Fuzzy c-means. Fuzzy c-means (FCM) is a method of clustering which allows one piece of data to belong to two or more clusters. It is based on minimization of an objective function related to the distance of data to clusters' centers.

In order to compare two clustering method it is mandatory to use a measure which is usually called “cluster validity index”. In this research, a cluster validity index developed by [17] is used. This cluster validity index is based on the relative degree of sharing of two clusters as the weighted sum of the relative degrees of sharing for all data.
A part of the results is shown in Table 2. As it turned out, it does not matter what number of clusters is chosen, NMF always has a better perfrormance over FCM and is able to produce better clusters.

K	*NMF*	*FCM*
2	1762.62	1782.22
3	1866.94	1958.48
4	1885.21	2304.26
5	1742.53	2671.88
6	1819.51	3060.68
7	1740.90	3462.59
8	1738.99	3867.56
9	1730.64	4256.01
10	1800.77	4651.38

***Table 2**. Comparison of CVI's of NMF and FCM*

Also, the results of clustering is shown for K=2 in Figure 1 and 2.

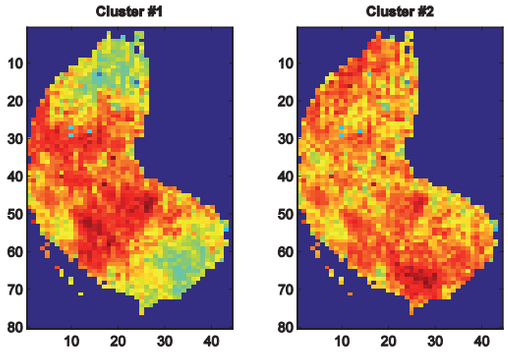


***Figure 1**. Clusters obtained by FCM for K = 2*

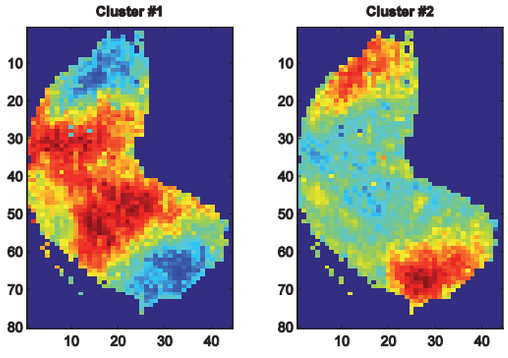


***Figure 2**. Clusters obtained by NMF for K = 2*

Figure 1 and 2 show that NMF is able to produce better clusters than fcm, even for the small numbers of clusters that the cluster validity values are similar according to Table 2. Since NMF does not perform a global optimization and tries to factorize V into W and H, it is more probable that NMF finds local patterns like those blue patterns appeared in NMF picture that are not presenting in FCM results.

4. Bi-clustering of Olfactory Images and Pixels

One of the main goals in the analysis of image datasets is to identify groups of images, or groups of pixels (regions in images), that exhibit similar expression patterns. A type of image datasets that has been discussed extensively in the literature is gene expression datasets. In these datasets, every column represents a gene and every row represents the expression level of a gene.

In the literature there are numerous works related to the clustering of gene-expression images as some of them were mentioned in section 2. However, to the knowledge of the writers of this report, no work has been reported yet related to the application of NMF for bi-clustering of olfactory images. The bi-clustering of olfactory images is so important since it is believed that it would help us to understand the olfactory coding.

As said in Section 2, decomposing V into two matrices W and H is the final goal of a matrix factorization. W is usually called the basis matrix and H is called the coefficient matrix. In a data matrix V that the rows represent pixels and the columns images, the basis matrix W can be used to divide the m images into k image-clusters and the coefficient matrix H to divide the n pixels into k pixel-clusters. Typically, pixel i is assigned to image-cluster q if the $W(i, q)$ is the largest element in W $(i, :)$ and sample j is assigned to sample-cluster q if the $H(q, j)$ is the largest element in $H(:, j)$.

Since the number of clusters is not determined, a visual method called Visual Assessment of Cluster Tendency (VAT) is used. The method was originally introduced in [18] and later extended later by others such as [19] and [20].

The result image of coVAT is shown in Figure 3. As Figure 3 shows, in the last 7 rows there are some strong evidences about co-clusters. Also there are some weak patterns in rows number 7 to 13. It is mandatory to do some experiments to realize whether it is necessary to consider more than 7 clusters or no. In the following, this question will be answered by analyzing the stability of NMF for different number of clusters.

	CVI		RMSE	
K	Mean	Std.	Mean	Std.
2	1754.19	27.02	0.1392	7.88E-014
3	1800.75	71.45	0.1286	4.55E-007
4	1811.75	96.93	0.1216	1.17E-005
5	1736.7	54.34	0.1159	2.29E-005
6	**1733.19**	**48.74**	0.1127	2.56E-005
7	1747.37	61.94	0.1101	2.94E-005
8	1819.98	74.13	0.1079	2.56E-005
9	1811.27	66.34	0.1059	2.67E-005
10	1811.48	54.27	0.1043	2.41E-005
11	1793.28	53.77	0.1028	4.41E-005
12	1826.54	47.6	0.1015	4.36E-005
13	1829.09	50.05	0.1004	3.29E-005
14	1844.67	55.1	0.0992	2.87E-005

***Table 3**. Stability Analysis for K = 2 to 14*

NMF is iterated 100 times with the number of clusters changing from 2 to 14. The results are summarized in Table 3. Also K = 6 has the second best standard deviation after K = 2. K = 2 has the minimum standard

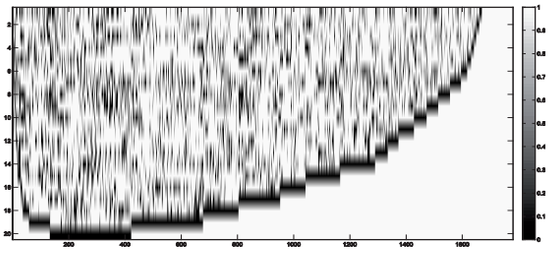


***Figure 3**. coVAT high contrast results for K=20*

deviation because the algorithm converges so quickly to the same local minimum and this decreases the standard deviation. The clusters achieved with K=6 are shown in Figure 4.

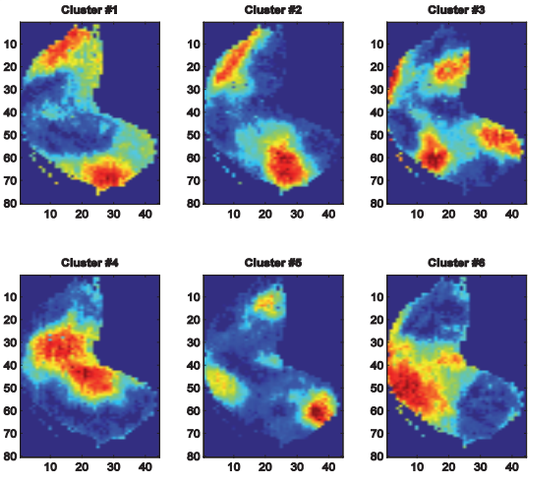


***Figure 4**. Clusters obtained by NMF for K = 6*

5. Conclusions

The purpose of this research is to bi-cluster olfactory images and pixels simultaneously and finally find pixels (regions of images) that respond in a similar manner for a selection of chemicals. In order to find these regions, Non-negative Matrix Factorization (NMF) is applied.

Since the introduction of NMF, NMF has been applied successfully in many different areas. To the knowledge of the writers of this report, no work has been reported yet related to bi-clustering of olfactory images. The important results and conclusions derived from this research are as follows:

- After comparison of different NMF's models, it turn out that sparse models have better performance over other models. This is probably because of the sparse nature of the data set. In the future, the sparsity of the data set could be evaluated and more sparse NMF methods should be used. This sparsity can be seen in very different shapes of the clusters obtained by NMF.
- FCM is compared with NMF. NMF has shown a superior performance in all the experiments and with

growing the number of clusters, NMF shows a much better performance. For the large number of clusters, NMF could find very heterogeneous patterns while fcm fails to do so. It seems that application of classical methods such as FCM that optimizes a global objective function is not a good choice for clustering olfactory images.

- Formulation and additivity property of NMF allow us to realize the most effective regions in images that finally leads to a better understanding of olfaction. Development of new additive clustering methods such as NMF could be considered as a future work.
- Since NMF and also FCM produce non-global solutions, it is probable to obtain different clusters in every run. The sensitivity of NMF should be evaluated more extensively.

References

[1] Paatero, P. & Tapper, U. Positive matrix factorization: A non-negative factor model with optimal utilization of error estimates of data values. Environmetrics, 1994, vol 5, pp 111-126

[2] Chueinta, W.; Hopke, P. K. & Paatero, P. Investigation of sources of atmospheric aerosol at urban and suburban residential areas in Thailand by positive matrix factorization. Atmospheric Environment, 2000, vol 34, pp 3319 - 3329

[3] Yuan, Z. & Oja, E. Kalviainen, H.; Parkkinen, J. & Kaarna, A. (ed.) Projective Nonnegative Matrix Factorization for Image Compression and Feature Extraction. Image Analysis, Springer Berlin / Heidelberg, 2005, 3540, pp 333-34

[4] Benetos, E. & Kotropoulos, C. Non-Negative Tensor Factorization Applied to Music Genre Classification. Audio, Speech, and Language Processing, IEEE Transactions on, 2010, vol 18, pp 1955 -1967

[5] Batcha, N. & Zaki, A. Preliminary Study of a New Approach to NMF Based Text Summarization Fused with Anaphora Resolution Knowledge Discovery and Data Mining, 2010. WKDD '10. Third International Conference on, 2010, pp 367 -370

[6] Xu, W.; Liu, X. & Gong, Y. Document clustering based on non-negative matrix factorization. Proceedings of the 26th annual international ACM SIGIR conference on Research and development in informaion retrieval, ACM, 2003, pp 267-273

[7] Kim, H. & Park, H. Sparse non-negative matrix factorizations via alternating non-negativity-constrained least squares for microarray data analysis. Bioinformatics, 2007, vol 23, pp 1495-1502

[8] Greene, D.; Cagney, G.; Krogan, N. & Cunningham, P. Ensemble non-negative matrix factorization methods for clustering protein–protein interactions. Bioinformatics, 2008, vol 24, pp 1722-1728

[9] Ding, C.; Li, T. & Jordan, M. Convex and Semi-Nonnegative Matrix Factorizations. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, 2010, vol 32, pp 45 -55

[10] Ding, C.; Li, T.; Peng, W. & Park, H. Orthogonal non-negative matrix t-factorizations for clustering. Proceedings of the 12th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining, ACM, 2006, pp 126-135

[11] Kim, H. & Park, H. Sparse non-negative matrix factorizations via alternating non-negativity-constrained least squares for microarray data analysis. Bioinformatics, 2007, vol 23, pp 1495-1502

[12] Kim, H. & Park, H. Nonnegative Matrix Factorization Based on Alternating Nonnegativity Constrained Least Squares and Active Set Method SIAM J. Matrix Anal. Appl., Society for Industrial and Applied Mathematics, 2008, vol 30, pp 713-730

[13] Lee, D. D. & Seung, H. S. Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. Nature, 1999, vol 401, pp 788-791

[14] Lee, D. D. & Seung, H. S. Algorithms for Non-negative Matrix Factorization. In NIPS, MIT Press, 2001, pp 556-562

[15] Pauca, V. P.; Piper, J. & Plemmons, R. J. Nonnegative matrix factorization for spectral data analysis. Linear Algebra and its Applications, 2006, vol 416, pp 29 - 47

[16] Berry, M. W.; Browne, M.; Langville, A. N.; Pauca, V. P. & Plemmons, R. J. Algorithms and applications for approximate nonnegative matrix factorization. Computational Statistics & Data Analysis, 2007, vol 52, pp 155 – 173

[17] Kim, Y.-I.; Kim, D.-W.; Lee, D. & Lee, K. H. A cluster validation index for GK cluster analysis based on relative degree of sharing. Inf. Sci. Inf. Comput. Sci., Elsevier Science Inc., 2004, vol 168, pp 225-242

[18] Bezdek, J. & Hathaway, R. VAT: a tool for visual assessment of (cluster) tendency Neural Networks, 2002. IJCNN '02. Proceedings of the 2002 International Joint Conference on, 2002, vol 3, pp 2225 -2230

[19] Bezdek, J.; Hathaway, R. & Huband, J. Visual Assessment of Clustering Tendency for Rectangular Dissimilarity Matrices. Fuzzy Systems. IEEE Transactions, 2007, vol 15, pp 890 -903

[20] Hathaway, R. J.; Bezdek, J. C. & Huband, J. M. Scalable visual assessment of cluster tendency for large data sets. Pattern Recognition, 2006, vol 39, pp 1315 - 1324

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Sensores Biomédicos

Moderadores: Ramón Pallàs, Sergio Arana
Aula B: Philips

ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL

Salvar vidas, un valor para tu empresa

El futuro de millones de niños depende del acceso a las vacunas. Por eso, "la Caixa" y su Obra Social, a través de su programa de Cooperación internacional, colaboran con GAVI Alliance en la lucha contra la mortalidad infantil.

Tu empresa puede adherirse a esta iniciativa solidaria sumándose a la ***ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL***. "la Caixa" garantiza que todas las aportaciones se destinarán íntegramente a la vacunación de niños.

Una acción de responsabilidad social corporativa con mucho futuro. El futuro de millones de niños.

Obra Social
Fundación "la Caixa"

UNICEF Etiopía / Indiras Getachew

Alianza Empresarial para la Vacunación Infantil · Una iniciativa de "la Caixa"
GAVI ALLIANCE
"la Caixa"

Participa con tu empresa.
Infórmate en el 902 22 30 40,
en cualquier oficina de "la Caixa"
o en www.laCaixa.es/ObraSocial

Estudio Experimental y Teórico de un Electrodo Bipolar Internamente Refrigerado para Coagulación de Tejido Hepático mediante Corrientes de Radiofrecuencia

A. González Suárez[1], M. Trujillo Guillén[2], E. Berjano Zanón[1]

[1] Biomedical Synergy, Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, {angonsua,eberjano}@eln.upv.es

[2] Instituto Universitario de Matemática Pura y Aplicada, Universitat Politècnica de València, matrugui@mat.upv.es

Resumen

Aunque algunos tipos de electrodos bipolares han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica para coagular tejido biológico mediante corrientes de radiofrecuencia (RF), la información disponible acerca de su comportamiento electro-térmico sigue siendo insuficiente. Nuestro interés se centra en los electrodos bipolares internamente refrigerados. El objetivo de nuestro estudio fue conocer mejor el comportamiento de este tipo de electrodos. Por ello, planificamos un modelo experimental y teórico. El estudio experimental se basó en tejido hepático bovino ex vivo y el modelo teórico en el Método de Elementos Finitos (MEF). Con el fin de comprobar la viabilidad del modelo teórico, evaluamos tanto teórica como experimentalmente, el efecto de variar las características de refrigeración interna del electrodo bipolar (velocidad y temperatura del fluido) sobre el progreso de la impedancia durante el calentamiento por RF y las dimensiones de las coagulaciones creadas en el tejido tras este calentamiento. Los resultados experimentales y teóricos mostraron una tendencia similar, lo que sugiere que el modelo teórico podría ser útil para mejorar el diseño de los electrodos bipolares refrigerados.

1. Introducción

La resección (o transección) hepática sigue siendo un procedimiento que implica un riesgo significativo de sangrado intraoperatorio que conlleva un incremento de transfusiones de sangre, lo cual afecta a la morbilidad postoperatoria, la mortalidad y la supervivencia a l argo plazo del paciente. Por ello, en la última década se han desarrollado bastantes dispositivos para tratar de minimizar esta hemorragia durante este tipo de operaciones, tales como el disector Ultrasónico, el disector Hidrojet, o dispositivos de grapado. También se han empleado algunos métodos de calentamiento por radiofrecuencia (RF) para lograr la coagulación del tejido hepático antes de la resección [1]. Este tipo de energía se aplica al tejido mediante electrodos. En concreto, los electrodos bipolares se componen de dos electrodos idénticos entre los cuales circula la corriente de RF. El uso de electrodos bipolares evita que las corrientes de RF fluyan a través de otros tejidos, minimizando así el riesgo de lesión a otros órganos. Esto es especialmente importante cuando la cirugía se realiza por aproximación laparoscópica, donde la visibilidad es reducida. Por otra parte, se sabe que el enfriamiento térmico en el interior del electrodo de RF (electrodo refrigerado) evita la deshidratación y la carbonización del tejido adyacente al electrodo cuando la temperatura alcanza ≈ 100ºC. Esto permite que las corrientes de RF sigan fluyendo hacia zonas más profundas en el tejido, y, por lo tanto, se logren lesiones más profundas, lo que minimiza el sangrado.

Hasta la fecha, se han utilizado en gran medida los electrodos bipolares para coagular vasos sanguíneos. Más recientemente, se han propuesto otros electrodos bipolares más sofisticados para llevar a cab o procedimientos quirúrgicos más específicos. Por ejemplo, el electrodo bipolar internamente refrigerado de Atricure (West Chester, OH, EE.UU.), empleado para coagular tejido cardíaco con objeto de tratar la fibrilación auricular [2]. Aunque este tipo de electrodo se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica, aún existe poca información disponible acerca de su comportamiento electro-térmico. Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio fue conocer mejor este comportamiento. Para ello, planificamos un modelo experimental y teórico. El estudio experimental se basó en tejido hepático bovino ex vivo y el modelo teórico se fundamenta en el Método de Elementos Finitos (MEF). Además, con el fin de comprobar la viabilidad del modelo teórico, evaluamos el efecto de modificar las características de refrigeración interna del electrodo bipolar sobre el progreso de la impedancia durante el calentamiento por RF y las dimensiones de la zona de coagulación.

2. Materiales y métodos

2.1. Estudio experimental

El dispositivo (Fig. 1) consta de dos electrodos idénticos (de 5 mm de diámetro con un espesor de pared de 0.25 mm), separados entre sí una distancia de 6 mm. La refrigeración interna se llevó a cabo mediante una bomba peristáltica (Watson Marlow, Wilmington, MA, EE.UU.).

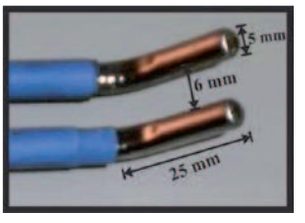


Figura 1. *Electrodo bipolar internamente refrigerado.*

Los electrodos se conectaron a un generador de RF CC-1 Cosman Coagulation System (Radionics, Burlington, MA, EE.UU.). La impedancia se registró mediante este generador y se procesó con el software Agilent VEE (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) empleando una frecuencia de muestreo de 30 Hz.

Se llevaron a cabo treinta y seis coagulaciones sobre la superficie de un hígado de vaca (de 4.5 kg y temperatura inicial de 17ºC). Se evaluó el efecto de variar la velocidad y la temperatura del fluido circulante. Se consideraron tres velocidades del fluido (50, 75 y 100 mL/min) y dos temperaturas de refrigeración (20 y 5ºC). En cada caso, se realizaron un total de seis lesiones empleando un voltaje constante de 50 V (rms) durante 60 s. La temperatura ambiente fue de 22ºC. Analizamos el progreso de la impedancia durante el calentamiento por RF y las coagulaciones creadas en el tejido tras este calentamiento. Con objeto de caracterizar la geometría de estas lesiones, cortamos transversalmente una porción de cada una de ellas (ver Fig. 2 (a)) y medimos su profundidad (D) y anchura en el tejido (Fig. 2 (b)) que vienen definidas por el contorno de coagulación blanca. Ambos parámetros se mostraron como media ± desviación estándar. Utilizamos una prueba de Mann-Whitney para analizar las diferencias entre los casos experimentales. La recopilación de datos y su análisis se realizaron con Matlab® (The MathWorks, Natick, MA, EE.UU.) y software estadístico (SPSS 17.0, Chicago, IL, EE.UU.). Además, a fin de relacionar este contorno de lesión con una determinada línea isoterma en el modelo teórico, evaluamos el cambio de color del tejido hepático al introducirlo en agua caliente durante un cierto tiempo. Para ello, variamos la temperatura del agua de 50 a 75ºC y el tiempo de 15 a 60 s. De esta forma, se observó que el tejido adquirió un color blanco cuando la temperatura del agua fue de 70ºC, incluso a los 15 s. Por tanto, consideramos la isoterma de 70ºC como marcador de lesión térmica en el modelo teórico (Fig. 2 (c)).

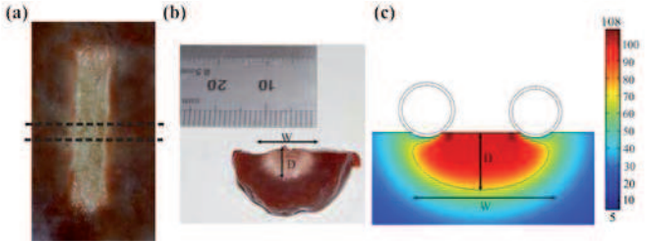


Figura 2. *Geometría de la zona de coagulación creada en el tejido: superficie (a), vista lateral experimental (b) y teórica (c), en la que se representan los parámetros de la lesión: profundidad (D) y amplitud (W). El contorno de la lesión: la coagulación blanca (b) y la isoterma de 70ºC (c).*

2.2. Modelo teórico

El problema teórico se basó en un problema electro-térmico acoplado que resolvimos numéricamente mediante el MEF empleando el software COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Burlington MA, EE.UU.). La Fig. 3 muestra el modelo teórico propuesto, que representa el dispositivo sobre un fragmento de tejido hepático. Al existir un plano de simetría, el modelo sólo incluye la mitad de todo el conjunto electrodos-tejido. El electrodo de 5 mm de diámetro, está insertado en el tejido a una profundidad de 0.5 mm y separado del plano de simetría una distancia de 3 mm (distancia entre electrodos de 6 mm). Las dimensiones del tejido R y H se calcularon mediante un análisis de sensibilidad a fin de evitar posibles problemas de contorno. Se realizó un test de convergencia para obtener la resolución espacial (i.e. mínimo tamaño de mallado) y temporal adecuada, de igual forma que en [3]. Se utilizó como parámetro de control el valor de la temperatura máxima alcanzada en el tejido ($T_{máx}$) tras 60 s de calentamiento por RF.

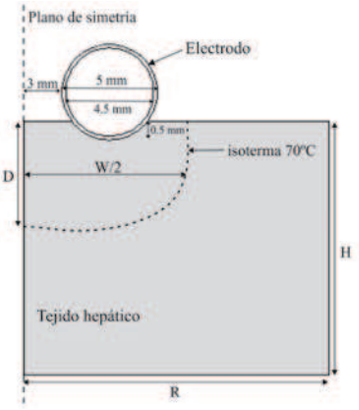


Figura 3. *Modelo teórico propuesto (no a escala). Profundidad (D) y anchura (W) de la lesión.*

Las características térmicas y eléctricas de los elementos del modelo se obtuvieron de [4]-[5]. La conductividad eléctrica y térmica del tejido se consideraron dependientes de la temperatura, por lo que las definimos mediante funciones a trozos empleando la función Heaviside que en COMSOL se corresponde con la función *flc2hs* [6]. Para la conductividad eléctrica (σ) se consideró un crecimiento exponencial de 1.3%/ºC hasta 100ºC. Luego, se mantuvo constante entre 100 y 105ºC y, finalmente, disminuyó linealmente dos órdenes hasta 110ºC. La conductividad térmica (k) aumentó linealmente 1.5%/ºC hasta 100ºC, tras lo cuál se mantuvo constante [7].

Las simulaciones se llevaron a cabo aplicando un voltaje constante de 25 V en el electrodo y de 0 V en el plano de simetría. Este valor modeló un calentamiento por RF de 50 V (rms). Se utilizó una corriente eléctrica nula en las superficies alejadas del electrodo, y en las interfases tejido-ambiente y electrodo-ambiente. En cuanto a las condiciones térmicas, se fijó un flujo térmico nulo en el eje de simetría y una temperatura constante de 17ºC en las superficies alejadas del electrodo (igual a las condiciones experimentales). El efecto de la convección térmica libre en las interfases tejido-ambiente y electrodo-ambiente se tuvo en cuenta empleando un coeficiente de transferencia térmica (h_e), de 20 W/m^{2}K, siendo 22ºC la temperatura ambiente. Por otro lado, se aplicó en la pared interna del electrodo un coeficiente de convección térmica forzado (h_i) para modelar el efecto de refrigeración del fluido circulante. El valor de h_i para flujo laminar se calculó tal y como se describe en [3]. Así, obtuvimos tres valores diferentes de h_i: h_i de 1084, 1336 y 1537 W/m^{2}K para un flujo de 50, 75 y 100 mL/min, respectivamente. La temperatura de refrigeración fue de 20 y 5ºC.

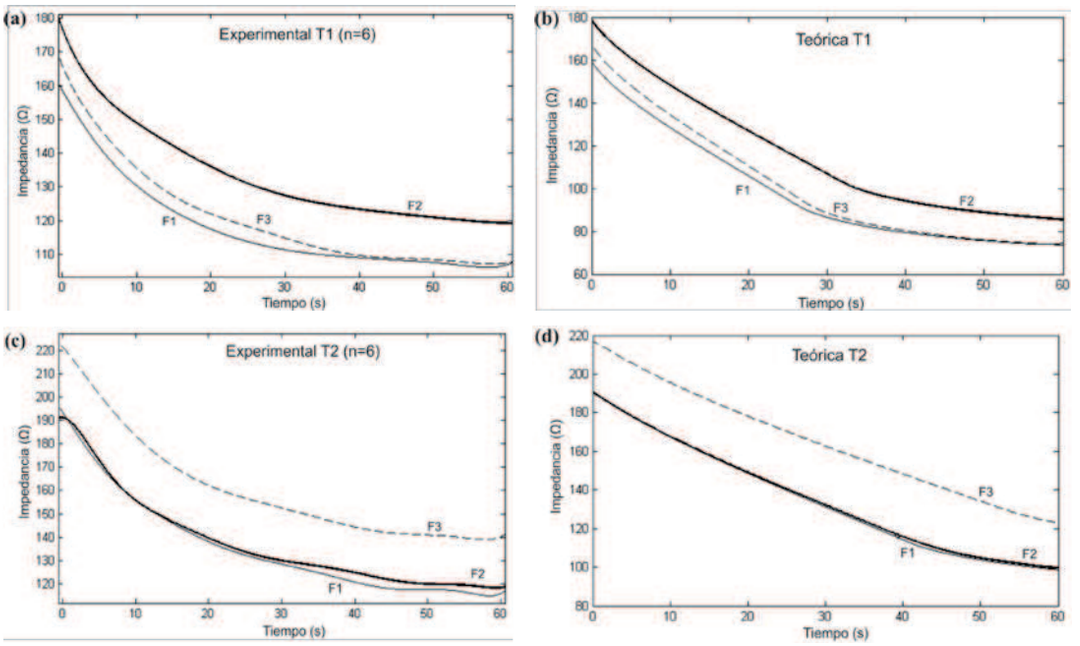


Figura 4. *Progreso de la impedancia obtenido a partir del modelo experimental ((a) y (c)) y teórico ((b) y (d)), variando la velocidad del fluido (F1: 50 mL/min, F2: 75 mL/min, F3: 100mL/min) y la temperatura de refrigeración (T1: 20ºC y T2: 5ºC).*

La ecuación que rige el problema térmico es la ecuación de transferencia de calor (*Bioheat Equation*) [7]:

$$\rho \cdot c \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + q + Q_p + Q_m \qquad (1)$$

donde T es temperatura, t tiempo, ρ densidad, c cal or específico y k conductividad térmica. El término Q_p se corresponde con la pérdida de calor por perfusión sanguínea y no se tuvo en cuenta al tratarse de un estudio experimental ex vivo; y Q_m con la generación de calor metabólico, despreciable en la ablación por RF del hígado. Finalmente, q es la fuente de calor generada por la energía de RF y viene dada por $q = \sigma \cdot |E|^2$, donde $|E|$ es la magnitud del vector campo eléctrico (V/m). El valor de este vector se obtiene de $\vec{E} = -\nabla\Phi$, donde Φ es el voltaje (V) que se calcula mediante la ecuación de Laplace. Se consideró una aproximación cuasi-estática, debido a que las frecuencias usadas en RF (≈ 500 kHz) y para el área de interés, los tejidos pueden considerarse puramente resistivos [7]. Además, se modeló la vaporización del tejido hepático empleando el método de la entalpía descrito en [8].

3. Resultados

Las dimensiones óptimas del tejido fueron R = H = 50 mm. El test de convergencia proporcionó un tamaño de mallado de 0.115 mm en la interfase electrodo-tejido, y un intervalo temporal de 0.05 s.

3.1. Progreso de la impedancia

La Fig. 4 m uestra el progreso de la impedancia experimental y teórica obtenida al variar la velocidad y la temperatura del fluido. Para la parte experimental, consideramos la media de seis coagulaciones por caso. Con el fin de comparar los resultados teóricos y experimentales, ajustamos la impedancia inicial del tejido en el modelo teórico variando la conductividad eléctrica inicial del tejido hasta lograr la misma impedancia inicial que la obtenida experimentalmente. Como se observa en la Fig. 4, el progreso de la impedancia teórica y experimental siguió una tendencia similar para cualquiera de los casos estudiados. De hecho, la impedancia disminuyó hasta un tiempo específico, después del cuál decreció más lentamente hasta el instante final. Este instante específico se alcanzó antes con velocidades de flujo más bajas y temperaturas más altas de refrigeración. Por ejemplo, con una temperatura de 20ºC y una velocidad de 50 mL/min (ver Fig. 4 (a) y (b)), la impedancia decreció desde ≈ 160 Ω hasta ≈ 110 Ω en el experimental y hasta ≈ 95 Ω en el modelo teórico, para un tiempo de ≈ 30 s. Después de eso, la impedancia decreció más lentamente hasta alcanzar los 60 s.

3.2. Dimensiones de la zona de coagulación

En la Fig. 2 (b) y (c) se puede observar la geometría de la zona de coagulación experimental y teórica creada en el tejido tras el calentamiento por RF, para una velocidad de 100 mL/min y una temperatura de 20ºC. Nótese la similitud entre los resultados experimentales y teóricos, que se repitió en todos los demás casos. La Fig. 5 muestra la profundidad (D) y anchura (W) de las zonas de coagulación experimental y teórica. Siempre observamos diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos. Los resultados del modelo teórico están en concordancia con los resultados experimentales. Sobretodo, los valores de las profundidades de coagulación teóricos (Fig. 5 (a)) se encontraron dentro de los rangos experimentales. Sin embargo, en cuanto a las amplitudes (Fig. 5 (b)) se observó un pequeño offset (≈ 2 mm) entre los resultados teóricos y experimentales. Se observaron zonas de coagulación más amplias y profundas con velocidades de flujo más bajas y temperaturas de refrigeración más altas, excepto para el caso T1F3.

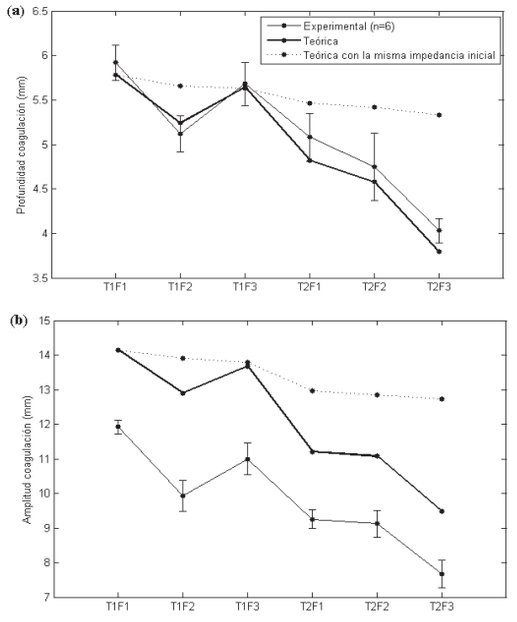


Figura 5. *Comparación entre las dimensiones de las coagulaciones teóricas y experimentales: profundidad (a) y amplitud (b). En el experimental, los puntos representan la media (n=6) y las líneas verticales ± desviación estándar.*

4. Discusión y conclusión

Se desarrolló un modelo teórico y experimental para estudiar el comportamiento electro-térmico de un electrodo bipolar internamente refrigerado. Se evaluó el efecto de variar la velocidad y la temperatura del fluido sobre el progreso de la impedancia durante el calentamiento por RF y las dimensiones de la zona de coagulación. Para evaluar la viabilidad del modelo teórico, se compararon los resultados experimentales y teóricos. Se observó que el progreso de la impedancia teórico y experimental seguía la misma tendencia, para cualquier caso de estudio (Fig. 4). Además, vimos como la impedancia decrecía rápidamente hasta un tiempo específico, tras el cuál disminuía mucho más lentamente. Comprobamos que este tiempo se correspondía con el instante en el que la temperatura en algún punto del tejido alcanzaba ≈ 100ºC. Esto tiene sentido: la disminución de la impedancia se asocia con el aumento exponencial de la conductividad eléctrica con la temperatura < 100ºC. A partir de entonces, la repentina disminución de la conductividad eléctrica implica el decrecimiento mucho más lento de la impedancia. También las dimensiones de la coagulación teórica y experimental coincidieron prácticamente para cualquier caso (Fig. 5). Sin embargo, hemos observado pequeñas diferencias entre ellos. Esto podría deberse a la utilización de una regla milimétrica en las mediciones, lo que podría solucionarse digitalizando las fotografías. Se obtuvieron mayores coagulaciones con flujos más bajos y temperaturas más altas. Normalmente sucede lo contrario, es decir, se obtienen mayores dimensiones con electrodos refrigerados. Esto podría deberse al protocolo empleado para la distribución de RF: voltaje constante y duración. Por lo que los resultados podrían ser diferentes al variar este protocolo. A pesar de esto, nuestros resultados sugieren que el modelo teórico es adecuado para reproducir el comportamiento eléctrico (progreso de impedancia) y térmico (dimensiones de las zonas de coagulación). El inesperado comportamiento del grupo T1F3 se debió al valor diferente de la impedancia inicial en este grupo. Simulaciones complementarias (ver líneas discontinuas en la Fig. 5) confirmaron este punto. Además, se sabe que la isoterma de temperatura es un método poco satisfactorio para describir el daño tisular, pues este depende de la temperatura y del tiempo de exposición. Aunque, como estamos interesados en la zona de coagulación del tejido, que es menor que la región donde ocurre el daño tisular [9], hemos utilizado esta como contorno de coagulación.

Para concluir, hemos observado que los resultados experimentales y teóricos se encuentran en bastante concordancia, lo que sugiere que el modelo teórico podría ser útil en el estudio de nuevos diseños de electrodos bipolares refrigerados o en la mejora de los actuales.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por el Plan Nacional de I+D+I del Ministerio de Ciencia e Innovación (TEC2008-01369/TEC), el proyecto FEDER MTM2010-14909 y la beca VaLi+D (ACIF/2011/194) de la Generalitat Valenciana.

Referencias

[1] Poon RT. Current techniques of l iver transaction. *HBP (Oxford)*, vol 9, sup 3, 2007, pp 166-173(ISSN: 1477-2574)

[2] Voeller RK, et al. Efficacy of a novel bipolar RF ablation device on the beating heart for atrial fibrillation ablation: a long-term porcine study. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, vol 140, sup 1, 2010, pp 203-8 (ISSN: 0022-5223).

[3] Burdío F, et al. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: Computational modeling and in vivo experiments. *Biomed Eng Online*, vol 8, 2009, pp 6 (ISSN: 1475-925X).

[4] Berjano EJ, et al. Improved perfusion system for bipolar radiofrequency ablation of liver. *Physiol Meas*., vol 27, sup 10, pp 55-66, 2006 (ISSN: 0967-3334)

[5] Pätz T, Körger T, Preusser T. Simulation of Radiofrequency Ablation Including Water Evaporation. *IFMBE Procedings of World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Munich, 2009, pp 1287-90.

[6] Bilotsky Y, Gasik M. Modelling multilayers systems with time-dependent Heaviside and new transition functions. *Proceeding of the Nordic COMSOL Conference*, 2006.

[7] Berjano EJ. Theoretical modeling of epicardial RF ablation: state-of-the-art and challenges for t he future. *Biomed Eng Online*, vol 5, 2006, pp 24 (ISSN: 1475-925X).

[8] Abraham JP, Sparrow EM. A thermal-ablation bioheat model including liquid-to-vapor phase change, pressure- and necrosis-dependent perfusion, and moisture-dependent properties. *Int J Heat Mass Tran*., vol 50, 2007, pp 2537-44 (ISSN: 0017-9310)

[9] Strigel RM, et al. An electrode array for limiting blood loss during liver resection: optimization via mathematical modeling. *TOBEJ*, sup 4, 2010, pp 39 -46 (ISSN: 1874-1207)

Intra Heartbeat Variability as a Tool for Cardiovascular Diagnosis and Monitoring

D. Ruiz Aguado, M. Martín Fernández, J. Royuela del Val, J.P. Casaseca de la Higuera, C. Alberola López

Laboratorio de Procesado de Imagen, ETS de Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain, ruiagu@lpi.tel.uva.es

Abstract

Heart rate variability has been used as an important tool for cardiovascular diagnosis in the past decades. However, little attention has been paid to intra heartbeat variability (IHBV), that is, the variability of the duration of the different intervals of the heart beats themselves. This work offers a first glance of the potential of IHBV as a diagnosis tool, allowing to easily separate healthy from pathological subjects.

1. Introduction

Heart rate variability has been used as an important tool for cardiovascular diagnosis in the past decades [1],[2]. However little attention has been paid to intra heartbeat variability. This work illustrates how a simple statistical analysis can characterize the intra heartbeat variability (IHBV), allowing an easy comparison between healthy and pathological subjects.

The paper is structured as follows: in Section 2 the main points and segments of the heartbeat are identified and the main concepts dealt with in the paper are defined; in Section 3 we conduct a study of the variability of those points and segments. In Section 4 the *mean heartbeat* is defined and compared among different subjects. The results indicate the validity of this concept for diagnostic purposes.

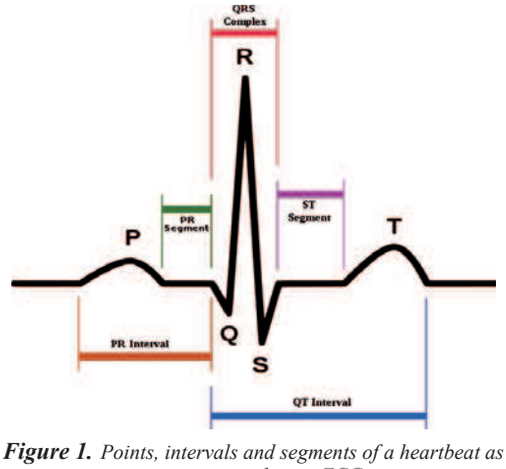


Figure 1. *Points, intervals and segments of a heartbeat as measured in an ECG.*

2. Heartbeat variability

Each heartbeat, as measured in an electrocardiogram (ECG), presents several peaks and valleys (waves) as depicted in Figure 1. The P wave is the electrical potential detected during the depolarization of the atria. The QRS complex is the manifestation of the depolarization of the ventricles and the T wave is the repolarization of the ventricles. The repolarization of the atria is normally masked by the much larger potential of the QRS complex and thus is not detected. The P and T waves and the QRS complex are well defined by 11 temporal points, that is, the beginning, the peaks and the end of each wave. Furthermore, a 12^{th} point can be considered as the beginning of the P wave of the next heart beat. A heartbeat is thus defined by those 12 points (or 11 intervals between those points) that will be hereafter referred to as *heartbeat points*. The *heartbeat distance* is defined in this work as the time interval between the beginning of two consecutive P waves (PP distance). The *instantaneous heart rate* (or, simply, heart rate) is thus the inverse of the PP distance. In the literature, this parameter is customarily defined as the inverse of the RR distance since the RR points are easier to localize; however, this definition is less adequate here since the RR distance includes half of two different heartbeats and we focus on intra-beat issues. The *heartbeat separation* is considered here as the length of the TP interval, that is, from the end of the T wave of a heartbeat to the beginning of the P wave of the next heart beat.

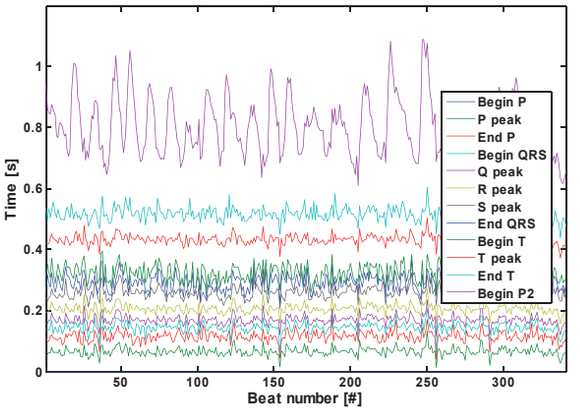


Figure 2. *Location of heartbeat points (with respect to the onset of P wave) obtained from a 5 min ECG of a healthy subject measured with an Omicrom FT Surveyor at 250 Hz..*

The first step of this study is checking the variability of these points between different heartbeats and analyzing what the impact of the heart rate and the noise of the measurement are. The ECG is previously filtered and preprocessed in order to cancel as much noise and measurement-related problems as possible, and then the ECG is automatically delineated in order to find the

heartbeat points. For illustration purposes, Figure 2 shows the 12 points of each heartbeat of a short (5 min) ECG, related to the beginning of the P waves.

3. Heartbeat vs. heart rate variability

Heart rate variability is used to refer to the variable distance between consecutive heartbeats. This variability is perfectly normal and it is actually a sign of good health [3]. When comparing the variability detected in each point of the heartbeat of a healthy subject with the heartbeat distance, it is observed that only the TP segment is correlated (see Figure 3). This means that the heart rate variability in healthy subjects seems to be due exclusively to variations in the separation between heartbeats, not to variations in the heartbeats themselves. Thus, only the TP segment must be corrected to account for the heart rate variability. This conclusion is logical if we think that, once the electrical impulse that initiates the heartbeat is fired, the impulse travels as a domino chain through the different parts of the heart. The propagation of the electrical impulse is only influenced by variations in the concentration of ions in the cell membrane and these variations are very slow. Although it is well known that the length of the QT segment indeed depends on the mean heart rate [3]-[7], the short variations found in the instantaneous heart rate are not translated into variations of the QT. In fact, the QT segment has a delay of even several minutes with respect to the variations of the mean heart rate. A faster variation of the QT segment with the mean heart rate can even be a sign of pathologies [6].

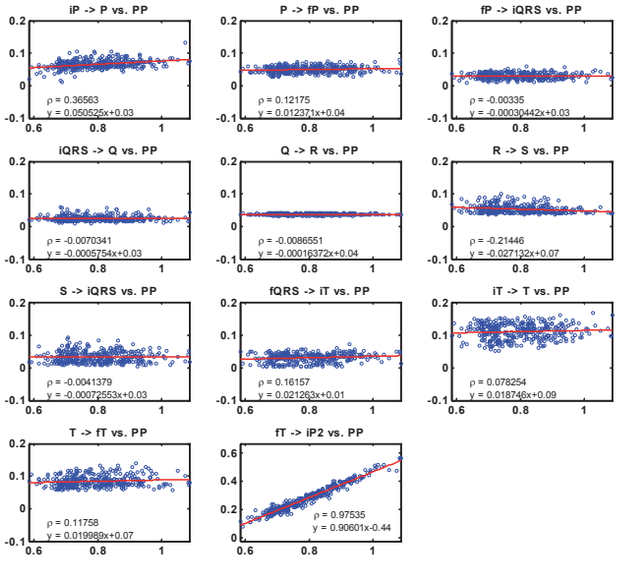


Figure 3. *Heartbeat interval length vs. heartbeat distance (PP). The dataset is the same as in Figure 2.*

The histograms of the interval length between two relevant points of the heartbeat (with mean previously subtracted) is shown in Figure 4. It is remarkable that the peak R does not almost present any variability. The peak R is the largest in the lead selected so it is the easiest to delineate. This could mean that part of the variability found in the other points, if not all, can be due to the difficulties in finding the exact location of each point, but not to real heartbeat variability.

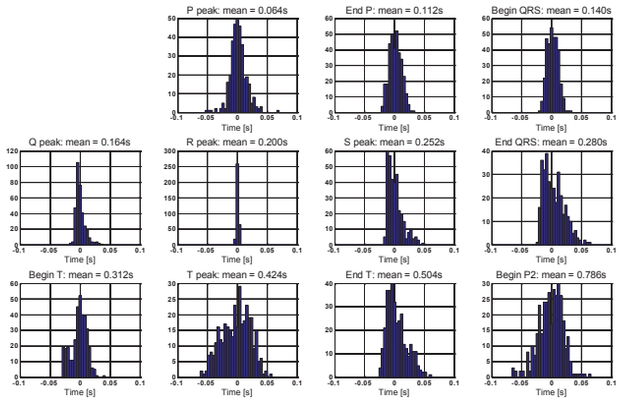


Figure 4. *Histograms of the length between two relevant points of the heartbeat (mean previously subtracted)*

Considering only the distances between the three peaks of the heartbeat (P->R, R->T and T->P of the next heart beat), the histograms of Figure 5 can be obtained, showing even lower variability. The variability of the peaks is in the order of ~0.005 s when the ECG is measured at 250 Hz, that is, similar to the accuracy of the measurement (0.004 s). This confirms that the variability of the points is largely related with the way in which the heartbeats are measured and delineated and not due to physiological heartbeat variability.

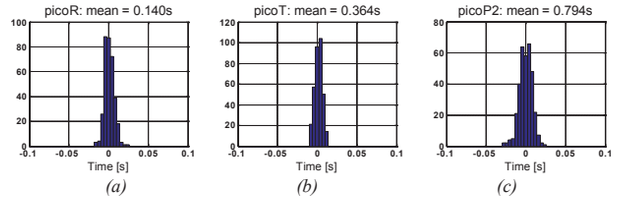


Figure 5. *Histograms of the interval length between the P, R and T wave peaks: (a) from P to R peak; (b) from R to T peak; (c) from T to P peak of the next heart beat.*

Finally, Figure 6 shows the comparison of the mean times of the heartbeat points measured in two leads of the same ECG. The mean and deviation of the points remains almost constant between the different leads.

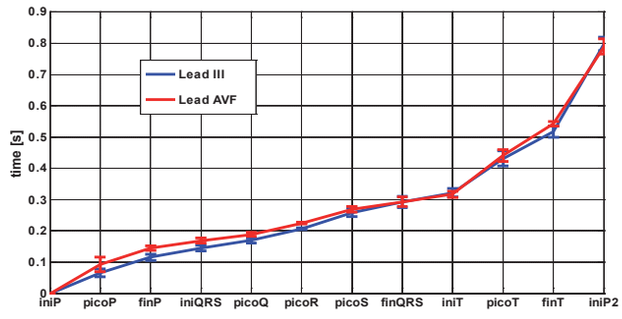


Figure 6. *Comparison of the mean heartbeat obtained using different leads of the same ECG.*

4. Mean heartbeat comparisons

The *mean heartbeat* is defined as a virtual heartbeat whose relevant points are located at the sample mean of the corresponding heartbeat points in the available data (see Figure 6). The variability of each point is measured through the sample variance. We have obtained the mean heartbeat in different ECG: five ECG of healthy subjects

(controls) as well as from six ECG of patients with different pathologies (cases). In order to offer a hint of the accuracy of the results, two ECGs from the same patient (cases P10 and P11) are included in this preliminary study.

As mentioned before, in order to directly compare the results between the mean heartbeats, it is necessary to correct the heartbeat length with respect to the mean heart rate [7]. It was previously stated that the QT segment varies with the mean heart rate, however if the conductivity of the heart cells has increased or decreased with the mean heart rate, it is unreasonable to think that only the ventricles are affected and to correct only the QT segment. In this work, the entire heartbeat will be corrected using Bazzet's formula [5], that is, both the part depending on the conductivity of the ventricles and the part depending on the atria. Bazzet´s correction is not the most accurate [7] but it is the most extended and remains valid in the range of frequency rates observed in this work. Once the correction is done, the mean heartbeats can be directly compared since they are independent of the mean heart rate.

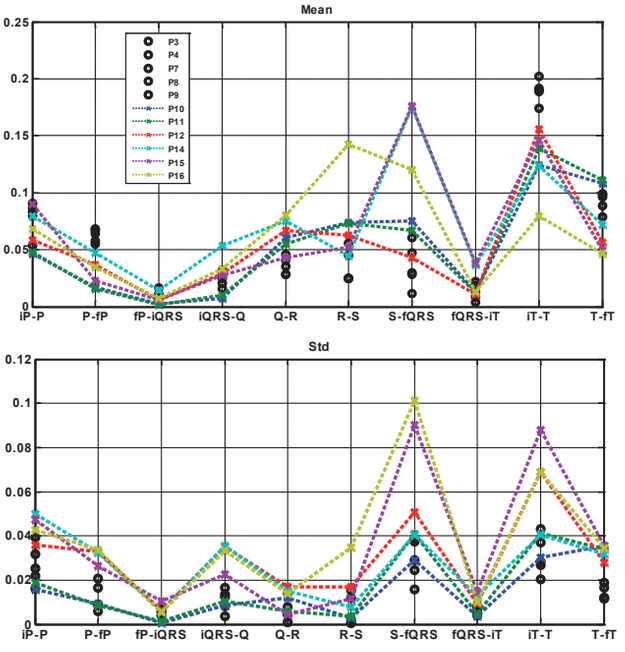


Figure 7. *(top) Mean and (bottom) standard deviation of the interval lengths between the heartbeat points of different individuals, once their dependences on the mean heart rate have been corrected. Black circles represent healthy subjects whereas dashed lines represent different pathological patients.*

The mean of each point of the heartbeats, and their corresponding standard deviations, from the five controls and the six cases are shown in Figure 7. All the measurements were taken in the Hospital Clínico Universitario of Valladolid with the same procedure and machine (Omicrom FT Surveyor at 250 Hz). It can be observed how the controls (black circles) are quite close to each other, showing a clear trend, whereas the cases present larger deviations in one or more parts of the mean heartbeat. Moreover, cases may also present differences in the variability, often larger than the controls, caused by the presence of different kind of heartbeats in the ECG. We can also infer the following:

- Pathological deviations from the healthy mean heartbeat (HMHB) may occur only in some heartbeat points, a fact that may help identify the pathology and/or the affected part of the heart.
- The combination of both mean and standard deviation seems sufficient to separate healthy subjects from pathological patients (although further study is necessary in this field). Therefore, not only separation from the HMHB can be identified as pathological (which is graphically the case with cases P10 and P11 in Figure 7) but also similarity in HMHB but a different standard deviation may be discriminated (as seems to be the case of case P12 in Figure 7).

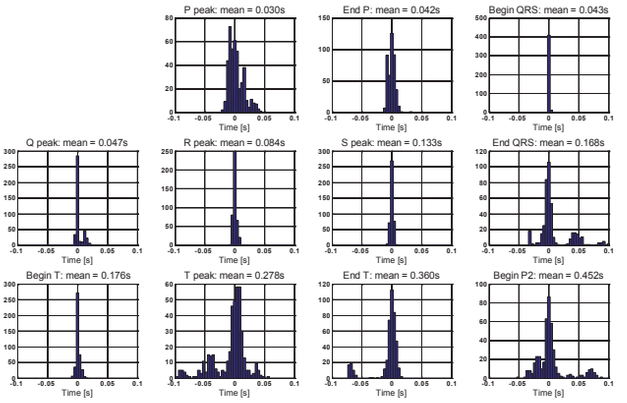


Figure 8. *Histograms of the interval lengths for patient P11.*

Furthermore, interval lengths are also an interesting source of information. Specifically, we have plotted in Figure 8 the histograms of the interval lengths of patient P11; clearly, different peaks can be observed which means that the underlying distribution consists of a mixture of distributions. Therefore, histograms with two or more well distinguished peaks may be an indicator of the presence of different modes of heartbeats in the ECG.

A useful and compact value that indirectly accounts for both variability as well as histogram shape is the interquartile range (from 25% to 75% of the distribution). This parameter is shown in Figure 9 (b) for the entire data set used in the paper.

Moreover, in the histograms above, mean values have been subtracted. However, if this information is accounted for, interesting conclusions may be drawn. In particular, we show in Figure 9 (a) the sample mean of the three wave lengths that form the heartbeat (P wave, QRTS complex and T wave). As can be observed, healthy and pathological subjects seem to show meaningful differences.

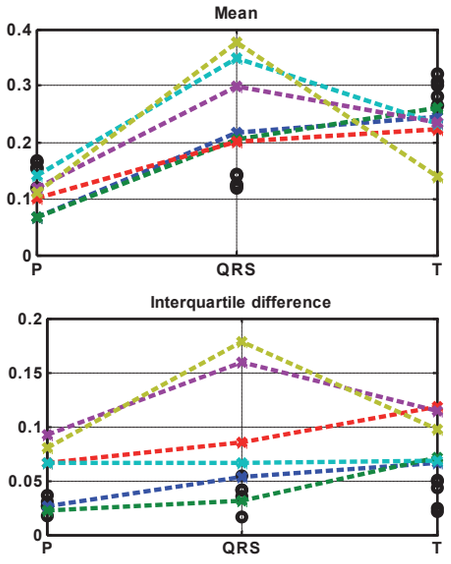


Figure 9. *(a) Mean length and (b) interquartile range of the P,QRS and T waves of the heartbeats of each subject. Black circles represent healthy subjects whereas dashed color lines represent different pathological patients*

These differences are further highlighted by means of a two-dimensional plot of these two features. Specifically, we take the controls, we leave one out and we calculate the sum (for waves P, QRS and T) of the (absolute) differences of each of the two variables (mean length and interquartile range) of this subject with the mean of the corresponding variables from the rest of the controls. We do the same with each of the cases (in this case we do not leave out one of the healthy subjects and the mean in each variable is calculated with all of them). The result of this operation is shown in Figure 10, where differences between 'healthy' and pathological' seem noticeable.

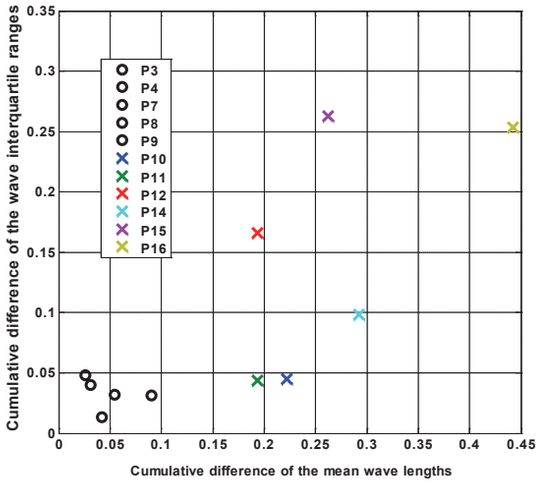


Figure 10. *Cumulative differences in mean length and interquartile range of the heartbeat wave lengths. Circles are healthy subjects and crosses are pathological patients.*

5. Conclusions

The variability found in the heartbeat points of healthy subjects seems exclusively due to the noise of the measurement and the imprecision of the delineator used. The variability found in other patients is due to their pathologies and a comparison of their mean heartbeats (in terms of accumulated wave lengths and interquartile range of the wave lengths) with those from healthy subjects can be an useful tool for diagnosis and control.

Although, a much larger set of patients should be studied in order to extract repeatable conclusions and to find the boundaries for healthy and pathological heartbeats, our results seem a correct starting point. Furthermore, it seems possible to extract information about the part of the heart affected by the pathology by analyzing different heartbeat intervals and their deviation from those of healthy subjects.

We understand that the analysis procedure presented here can set the basis of an atlas-based diagnosis tool, which can automate and accelerate the diagnosis and control of patients.

Acknowledgements

This work was partially supported by the "Ministerio de Ciencia e Innovación" under Research Grant TEC2010-17982, and by the "Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI)" under the cvREMOD project and Research Grant CEN-20091044.

References

[1] G. Baselli, S. Ceruti, S. Civardi, F. Lombardi, A. Malliani, M. Merri, M. Pagani And G. Rizzo, "*Heart Rate Variability Signal Processing: A Quantitative Approach As An Aid To Diagnosis In Cardiovascular Pathologies*", Int. J. Bio-Medical Computing, Vol. 20, pp. 51-70, 1987.

[2] *Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*, Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, *European Heart Journal,* Vol. 17, pp. 354–381, 1996.

[3] J. Fell, K. Mann, J. Roschke, M. S. Gopinathan, *Nonlinear analysis of continuous ECG during sleep I. Reconstruction*, Biol. Cybern., Vol. 82, pp. 477-483, 2000.

[4] I. Schlamowitz, *An analysis of the time relationships within the cardiac cycle in electrocardiograms of normal men I. The duration of the QT interval and its relationship to the cycle length*. Am. Heart Jour. vol. 31, pp. 320–329, 1946.

[5] H. C. Bazett, An analysis of the time-relations of electrocardiograms, Heart, vol. 7, pp. 353–70, 1920.

[6] J. P. Singh, J. Johnston, P. Sleight, R. Bird, K. Ryder and G. Hart, *Left Ventricular Hypertrophy in Hipertensive Patients Is Asociated With Abnormal Rate Adaptation of QT Interval,* J.A.C.C., vol. 29(4), pp. 778–784, 1997.

[7] P. Davey, *A new physiological method for heart rate correction of the QT interval*, Heart, vol. 82, pp. 183–186, 1999.

Desarrollo de un biosensor electroquímico para la detección de endotoxinas

A. Zuzuarregui Olasagasti[1], E. Pérez-Lorenzo[1], M. Mujika Garmendia[1], S. Arana Alonso[1], S. Sánchez Gómez[2], G. Martínez de Tejada[2]

[1] CEIT (Centro de Estudios e Investigaciones Técnicas de Guipúzcoa) y Tecnun, Universidad de Navarra, San Sebastián, España, azuzuarregui@ceit.es

[2] Departamento de Microbiologia y Parasitologia, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Resumen

La detección sencilla y rápida de la endotoxina, una molécula presente en muchas bacterias, es crucial; ya que este pirógeno es muy tóxico y su introducción en el organismo puede causar el shock séptico y la muerte. Por ello, muchos productos de la industria biomédica y farmacéutica, incluyendo los dispositivos implantables y los fármacos inyectables deben estar libres de endotoxinas. En este trabajo se ha implementado un biosensor electroquímico de lipopolisacáridos (LPS) basado en la inmovilización de Polimixina B (PmB) en la superficie de un electrodo de oro. La PmB se une al electrodo por medio de una SAM (self-assembled monolayer). El diseño del dispositivo se ha optimizado para garantizar el máximo rendimiento del electrodo de trabajo. Para optimizar la activación de la superficie de oro, se han probado distintas disoluciones de electropulido. Para la validación final del sensor, se han llevado a cabo ensayos con diferentes concentraciones de LPS. Las técnicas de detección de endotoxinas existentes en el mercado (LAL, IPT, etc.) son costosas y de difícil ejecución; por lo que el método desarrollado en este trabajo es una alternativa viable a dichas técnicas. Se ha demostrado que el biosensor desarrollado es adecuado para la detección de pirógenos, midiendo la interacción con la PmB por medio de voltametría cíclica.

1. Introducción

El ser humano es extremadamente sensible a las endotoxinas ya que cantidades mínimas de estos pirógenos pueden causar efectos muy graves e incluso mortales en el organismo (fiebre, diarrea, coagulación de la sangre, etc.) [1]. Las endotoxinas son contaminantes habituales de fármacos, sueros y alimentos; por lo que es necesario poder detectarlas y garantizar su ausencia en lod dispositivos médicos implantables o cualquier fluido o producto que vaya a introducirse por vía parenteral en un paciente. Debido a estas razones, la implementación de técnicas específicas de detección de endotoxinas es de vital importancia.

En la actualidad existen diferentes métodos de detección de pirógenos (LAL, IPT, CG-EM, etc.), pero todos ellos son costosos tanto en tiempo como en recursos. Esto hace necesario el desarrollo de métodos alternativos que sean sencillos, rápidos, sensibles y de bajo coste. Los biosensores son firmes candidatos para ocupar el puesto de los procedimientos de detección de endotoxinas disponibles hoy en día.

Los biosensores son aplicables a infinidad de campos y permiten un análisis en tiempo real de las reacciones biológicas. Este tipo de sensores está constituido por dos elementos: un bio-receptor (en nuestro caso una molécula con gran afinidad por el lipopolisacárido bacteriano, la PmB) y un transductor que convierte la interacción biológica en una señal eléctrica que puede ser medida y analizada.

El dispositivo implementado en este trabajo se basa en la detección electroquímica del LPS mediante voltametría cíclica a través de la unión PmB-LPS [2,3]. Para asegurar la correcta inmovilización del ligando y evitar la adsorción inespecífica de las endotoxinas sobre la superficie de los sensores, se han utilizado las estructuras tipo SAM [4,5]. Esta organización de moléculas orgánicas permite optimizar la funcionalización de la superficie de los biosensores.

2. Métodos de fabricación y procedimiento experimental

2. 1. Materiales

El ácido sulfúrico, el agua apirógena, el sulfato de polimixina B y el buffer fosfato fueron suministrados por Sigma-Aldrich. El ácido perclórico y el etanol fueron proporcionados por Panreac. El ácido mercaptopropiónico (MPA), la 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimida (EDC) y el N-Hydroxysuccinimida (NHS) fueron adquiridos en Fluka. El agua ultra pura de resistividad 18,2 MΩ se obtuvo del sistema Milli-Q Water de Millipore. El lipopolisacárido (LPS), fue purificado de *E._coli* ATCC 35218 y proporcionado por el Departamento de Microbiología de la Universidad de Navarra.

2. 2. Métodos de fabricación

El dispositivo desarrollado es un biosensor electroquímico, por lo que el diseño del mismo consiste en tres electrodos: un electrodo de trabajo de oro, el contra-electrodo de platino y un electrodo de pseudo-referencia de plata. Se fabricaron diferentes sensores para analizar la influencia de la geometría del contra-electrodo

en la degradación de la capa de platino (debida a l a densidad de corriente que atraviesa la película) y el rendimiento del electrodo de trabajo [6,7].

La fabricación del sensor se llevó a cabo mediante las técnicas de microsistemas estándares. Por otro lado, se ha preparó una celda microfluídica de reacción que permite conectar el biochip a los instrumentos de medida y asegurar la reproducibilidad de las medidas (Fig. 1).

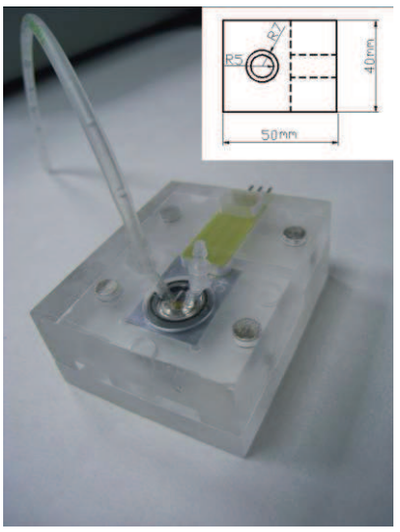


Figura 1. Sistema de medida basado en una celda micorfluídica de reacción. Unidades en mm

Este sistema reduce en gran medida el consumo de reactivos (la cámara de reacción tiene un volumen de 40 µl) al tiempo que mantiene estables las condiciones ambientales durante la inmovilización de los diferentes compuestos.

2. 3 Procedimiento experimental

Para limpiar y activar la superficie de oro, se sometieron los sensores a un electropulido mediante voltametría cíclica. Se probaron distintas disoluciones (ver más adelante) para optimizar la activación de los electrodos de trabajo. Esta activación permite una mejor inmovilización de las diferentes moléculas orgánicas y biológicas sobre la superficie de oro, ya que reduce la rugosidad de la película permitiendo un mejor acceso de los compuestos inmovilizados.

Las SAM se forman por la unión del sulfuro con el oro, por lo que se incubaron los sensores con MPA 1 mM durante 2 horas. Para garantizar la correcta inmovilización de la PmB, se activó la SAM con EDC y NHS.

Una vez activada la SAM se procedió a la inmovilización del ligando. Para ello se añadieron 100 µl de PmB (100 µg/ml) durante 2 horas. Finalmente, se añadió la muestra que contenía el analito en estudio (LPS) y se mantuvo en contacto con el sensor durante 30 min. La temperatura de ensayo durante todo el experimento es de 25 ºC.

Los experimentos de voltametría cíclica se realizaron en un rango de -0.2 a 0.7 V con una velocidad de barrido de 0.1 V/s. Se hicieron tres medidas en cada ensayo: el control del oro, una medida tras la inmovilización de la PmB y la evaluación de la respuesta del sensor tras la incubación con LPS (Fig. 2).

Todas las medidas electroquímicas se llevaron a cabo con el potenciostato Autolab PGSTAT 128N utilizando el software Nova 1.6 de Eco Chemie.

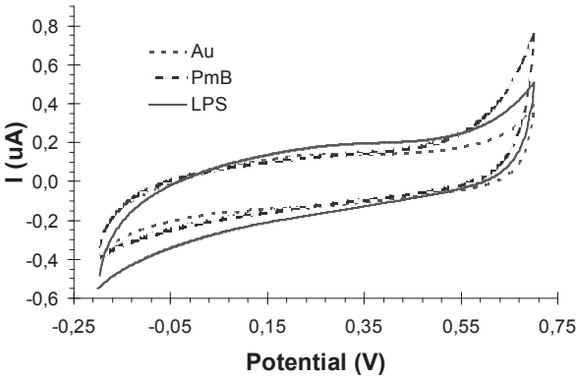


Figura 2. Voltamograma del oro, la PmB inmovilizada y el LPS detectado

Puede observarse en la figura 2 que al inmovilizar la PmB tiene lugar un incremento de la corriente, debido al carácter conductor de la molécula. Sin embargo, al incubar las muestras con LPS, la corriente vuelve a bajar debido a que la unión del LPS a la PmB neutraliza su carga eléctrica y aumenta la hidrofobicidad de la superficie del sensor da ndo lugar a un complejo más aislante. Los cambios en la corriente se corresponden a la cantidad de LPS detectado. Para cuantificar estos cambios se usó la siguiente ecuación.

$$\Delta I = \frac{I_2 - I_3}{Area_{WE}} \qquad Ec.\ 1$$

Siendo I_2 la corriente tras la inmovilización de la PmB, I_3 la corriente una vez se ha detectado el LPS y $Area_{we}$ el área útil del electrodo de trabajo.

3. Resultados y discusión

3.1. Efecto de la geometría del electrodo de platino

Se demostró que el área del contra-electrodo influye tanto en la degradación del mismo como en el rendimiento del electrodo de trabajo. Para analizar esta influencia se probaron electrodos con una relación geométrica de áreas (GAR) de 1.85 (Sensor tipo 1) y 14.15 (Sensor tipo 2). La respuesta de ambos sensores a muestras de concentración de LPS de 100 µg/ml se muestra en la Figura 3.

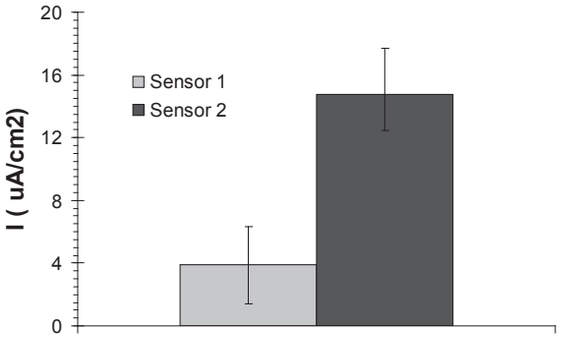


Figura 3. Análisis de la influencia del contra-electrodo

Los sensores tipo 2 proporcionaron una respuesta mucho mejor que los sensores tipo 1, ya que el cambio en la corriente fue considerablemente mayor. Esto concuerda con el hecho de que un aumento en la superficie del electrodo de platino mejora la eficiencia del electrodo de trabajo. Por lo tanto se eligieron los sensores tipo 2 para los siguientes ensayos.

3.2 Influencia de la disolución de electropulido

Para investigar el efecto de la disolución en el electropulido, se probaron dos soluciones: ácido perclórico y ácido sulfúrico. Para comparar ambos métodos, una vez finalizado el pulido se compararon las huellas de oro en sulfúrico (Fig. 4).

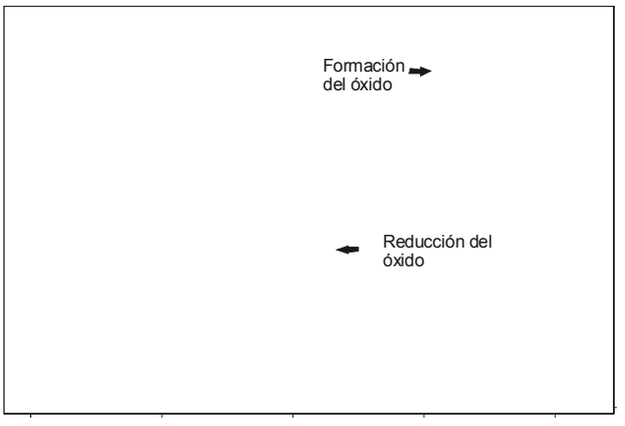


Figura 4. Huellas de oro con $HClO_4$ y H_2SO_4

Las dos huellas son similares y muestran que el pulido se ha realizado correctamente; sin embargo, hay algunas diferencias. Los electrodos electropulidos con ácido sulfúrico muestran unas regiones más definidas en la CV (formación y reducción del óxido) y la señal es ligeramente superior. Esto nos llevó a escoger el ácido sulfúrico como disolución de electropulido.

3.3 Validación del dispositivo

Con el objetivo de validar el biosensor desarrollado para una detección cuantitativa de LPS, se realizaron ensayos con diferentes concentraciones de endotoxinas (Fig. 5).

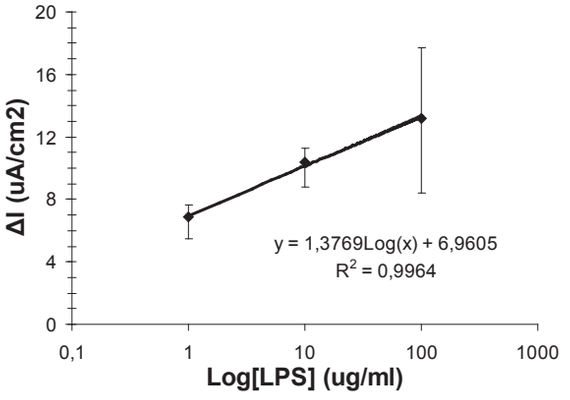


Figura 5. Detección cuantitativa de LPS mediante el biosensor

Los resultados obtenidos muestran que el biosensor desarrollado es adecuado para la detección de LPS, incluso a bajas concentraciones. Los buenos valores de dispersión experimental correspondientes a l a concentración de 1 µg/ml sugieren que se podría reducir la concentración de LPS para alcanzar un límite de detección menor.

4. Conclusiones

Se ha diseñado y fabricado un biosensor de endotoxinas y se ha analizado la respuesta del mismo frente a diferentes concentraciones de LPS. El dispositivo se ha desarrollado mediante las técnicas de microsistemas habituales y con las dimensiones óptimas de cada electrodo.

Se han optimizado las condiciones de electropulido y funcionalización del electrodo oro y se ha analizado la SAM como método adecuado y necesario de inmovilización de ligandos para el desarrollo de biosensores.

Se ha probado que la señal electroquímica obtenida por el sensor depende de la concentración de LPS y se han realizado ensayos con concentraciones de endotoxinas de 1, 10 y 100 µg/ml.

Por lo tanto, podemos asegurar que el biosensor desarrollado en este trabajo es capaz de detectar bajas concentraciones de endotoxinas, siendo un método sencillo y sensible de detección de pirógenos. Las técnicas actuales de detección de endotoxinas son caras y laboriosas, por lo que el biosensor implementado podría ser una herramienta útil para aplicaciones tanto biomédicas como industriales.

Referencias

[1] Ding S-J., Chang B-W., Wu C-C., Chen C-J., Chang H-C., 2007. Electrochemistry Communications. 9, 1206-1211.

[2] Inoue K.Y., Ino K., Shiku H., Matsue T., 2010. Electrochemistry Communications. 12, 1066-1069.

[3] Kato D., Iijima S., Kurita R., Sato Y., Jia J., Yabuki S., Mizutani F., Niwa O., 2007. Electrochemistry Communications. 22, 1527-1531.

[4] Ignat T., Miu M., Kleps I., Bragaru A., Simion M., Danila M., 2010. Materials Science & Engineering B. 169, 55-61.

[5] Pillay J., Agboola B.O., Ozoemena K.I., 2009. Electrochemistry Communications. 11, 1292-1296.

[6] Radev I., Cho Y-H., Koutzarov K., Sung Y-E., Tsotridis G., 2010. International Journal of Hydrogen Energy. 35, 12449-12453.

[7] Kim S.K., Hesketh P.J., Li C., Thomas J.H., Halsall H.B., Heineman W.R., 2004. Biosensors and Bioelectronics. 20, 887-894.

Diseño de un bioMEMS con un sensor magnetorresistivo integrado

M. Gomez Aranzadi[1], M. Mujika Garmendia[1], S. Arana Alonso[1], D. Hansford[2]

[1] CEIT y Tecnun, Universidad de Navarra, San Sebastián, España, {mgomez,mmujika,sarana}@ceit.es

[2] The Ohio State University, Columbus, USA, hansford.4@osu.edu

Resumen

El objetivo del presente artículo es presentar el diseño completo de un bioMEMS (biological Micro-Electro-Mechanical-System) formado por un sensor magnetorresistivo y su correspondiente estructura microfluídica. Se ha trabajado con un sensor de película delgada sobre sustrato de silicio para el cual se ha definido una red de canales que permitirán conducir el fluido al área donde se encuentra la superficie sensible del mismo. Para fabricar la estructura de canales se ha optado por el polidimetilsiloxano (PDMS), un material que debido a sus propiedades permite un procesado relativamente sencillo y su unión al silicio sin adhesivos adicionales.

1. Introducción

En las últimas décadas, los lab-on-a-chip han suscitado un gran interés entre las empresas de soluciones biotecnológicas y la comunidad científica debido a las ventajas que ofrecen respecto a las técnicas diagnósticas tradicionales. En concreto la capacidad de detección de agentes biológicos mediante un dispositivo portátil, de uso sencillo y sobre todo económico hace que el desarrollo de este tipo de dispositivos sea una de las líneas prioritarias tanto para el mercado como para las instituciones dedicadas a la investigación. Como consecuencia se ha puesto especial énfasis en desarrollar las tecnologías de bioMEMS (biological Micro-Electro-Mechanical-System) para conseguir lab-on-a-chip que ofrezcan diferentes posibilidades. Estos dispositivos funcionan en dos etapas: en una primera etapa se produce una interacción biológica y en una segunda etapa un sensor permite convertir esa variación a una magnitud física que pueda ser expresada de manera cuantitativa. Además de esto, en muchos casos es necesario establecer una estructura sobre el sensor para dirigir al punto de medida el fluido o compuesto en cuestión. De esta manera se puede conseguir un sistema con un alto grado de especificidad y que permite obtener una medida de elevada precisión. Los bioMEMS se pueden utilizar para diversas aplicaciones biomédicas como por ejemplo diagnóstico médico a domicilio, el suministro de pequeñas cantidades de medicamento a lo largo de un periodo de tiempo establecido o el desarrollo de tratamientos para enfermedades dermatológicas entre otras.

El proceso de interacción con la sustancia o compuesto biológico puede basarse en diferentes reacciones, como por ejemplo la respuesta antígeno-anticuerpo. Para conseguir una buena inmovilización una de las técnicas más utilizadas es el uso de SAMs (self-assembled monolayers), que permiten una alta efectividad a la hora de fijar el anticuerpo, además de favorecer la captura específica del antígeno disminuyendo la adsorción no específica de compuestos no relacionados [1-5]. Generalmente las SAMs están formadas por tres partes: un grupo activo que interactúa fuertemente (enlace covalente) con el sustrato, una cadena álcali que da estabilidad al conjunto por medio de interacciones de fuerzas de Van der Waals y por último grupos funcionales que serán los encargados de acoplar una biomolécula a la monocapa. Debido a la alta afinidad de los grupos tiol (SH) con los metales nobles, y especialmente con el oro, las SAMs terminadas en este tipo de grupos se usan en diversas aplicaciones bioelectrónicas y en concreto en bionsensores [6], como es este caso. Esta capa de oro es el punto de unión entre en campo biológico y el eléctrico-electrónico.

El principio sensor puede ser potenciométrico [7], mecánico [8], amperimétrico [9], óptico [10], conductivo [11] o piezoeléctrico [12], entre otros. En este caso se ha optado por un sensor magnetorresistivo [13], [14], que junto a una SAM biofuncionalizada permite llevar a cabo ensayos inmunomagnéticos. La elección de este tipo de sensor, cada vez más presente y con una mayor implantación en lo que a nuevos diseños se refiere, se debe a varias ventajas que hacen que ya se utilice habitualmente en diferentes campos. Por un lado, las partículas magnéticas utilizadas en conjunción con los sensores magnetorresistivos son muy estables y no generan ruido ni señal de fondo significativa. Otra de las ventajas que presenta este tipo de sensores es que se pueden fabricar con tecnologías estándar de microsistemas y proporcionan una señal eléctrica de salida, con lo que el análisis de resultados se puede realizar de una manera relativamente sencilla. En cuanto al objeto de medida, una gran cantidad de elementos biológicos no presentan respuesta magnética lo que hace que el ruido que introducen en la medida sea mínimo. Y aunque las ventajas enumeradas ya serían por sí mismas dignas de consideración a la hora de elegir este tipo de sensor, la característica más importante es que los magnetorresistivos son escalables. Esto permite adaptar el diseño en función de las magnitudes a medir, hasta el

punto de poder definir un sensor que mida la presencia de una única molécula.

2. Materiales y métodos

2.1. Fabricación y funcionalización del sensor

Para fabricar el sensor se han utilizado blancos de cobre, cobalto, platino y oro. Los dos primeros se han utilizado en un equipo de Pfeiffer y los dos últimos en uno de Edwards. Con ellos se han realizado depósitos sobre una oblea de silicio oxidada térmicamente (4 pulgadas de diámetro, 450 µm de grosor). Para conseguir depósitos en las zonas especificadas por el diseño se han utilizado técnicas estándar de fotolitografía lift-off con un alineador EVG620 (EV Group, Austria).

La estructura utilizada en este caso consiste en una resistencia multicapa de cobre y cobalto $[Co(5,10nm)/Cu(2,47nm)]_{20}$ y contactos de platino de 200nm depositados sobre la oblea de silicio oxidado. El diseño de la oblea incluye 6 chips con 12 resistencias divididas en 4 filas, de tal manera que cada fila puede ser expuesta al mismo compuesto (figura 1a). Como complemento al depósito de las capas se realiza un tratamiento térmico a 300ºC durante 2 horas en una atmósfera reductora de N_2 y H_2 que sirve para mejorar las propiedades magnéticas de la resistencia multicapa, y posteriormente se deposita una capa de Si_3N_4 para pasivar la superficie del chip además de protegerlo de la oxidación. Éste depósito se realiza con un equipo de depósito químico en fase vapor asistido por plasma (PECVD) Plasmalab 80+ de Oxford. Además de estos depósitos, y como paso final, es necesario depositar una capa de oro sobre la resistencia para sobre ella poder formar la SAM.

Para generar la SAM se ha utilizado ácido 3-mercaptopropiónico (MPA) de Fluka, así como dicloruro de etileno (EDC) y N-Hidroxisuccinimida (NHS) de Thermo Scientific. La formación de la SAM se realiza en tres etapas. En un primer momento se incuba 1 mM de MPA en la capa de oro durante 2 horas, que al ser un ácido tiolado que crea un fuerte enlace con la superficie de oro. A continuación se añade EDC durante 1 hora. Para terminar, se añade NHS durante otra hora. Estos dos reactivos se utilizan para activar la SAM y permitir la biofuncionalización de la superficie, aunque en este caso se ha no se ha trabajado con el stack completo, es decir, la SAM no se ha funcionalizado con ninguna molécula: únicamente se ha activado para aprovechar la afinidad con las aminas presentes en la superficie de las partículas paramagnéticas. Éstas presentan diámetros de entre 0,2 y 2 µm y contenido de pigmento magnético de entre el 35% y el 65%. Se han adquirido ya funcionalizadas con aminas a Merck-Estapor.

2.2. Fabricación de la estructura microfluídica

La estructura microfluídica se ha fabricado con polidimetilsiloxano (PDMS) formado por base y agente curante Sylgard 84 (Dow Corning, Michigan, USA), para lo cual se ha fabricado un molde en oblea de silicio oxidada térmicamente. El molde se ha definido en la superficie de la oblea con una estructura de resina fotosensible negativa SU-8 100 y propilenglicol monoetil éter acetato (PGMEA) como revelador (MicroChem Corp., MA, USA). Para polimerizar la resina y generar las estructuras con la forma deseada se ha utilizado el mismo alineador que en el caso del sensor, junto con una máscara fabricada en film transparente impreso con fotoplotter (Micro Litography Services Ltd., Essex, UK). El curado del PDMS, previo paso por un desgasificador para eliminar las burbujas formadas en el proceso de mezcla, se ha realizado en una estufa de secado Heraeus.

El primer paso en el proceso de fabricación ha sido definir el diseño para generar la estructura de canales deseada. Para ello se ha trabajo a partir de las máscaras utilizadas para la fabricación del sensor, ya que el objetivo es conseguir un diseño que se acople perfectamente con éste. La finalidad principal es conseguir que la trayectoria del fluido atraviese el espacio que se encuentra sobre la superficie sensible del sensor, es decir, sobre la capa de oro que recubre la resistencia multicapa con la SAM formada sobre ella. Teniendo en cuenta la configuración de las magnetorresistencias, se han generado cuatro canales que recorran las respectivas filas. Estos canales serán de 400 micras de anchura para cubrir toda la superficie útil del sensor, pero dejando poco margen lateral para intentar que todo el fluido pase por encima de la superficie de la SAM. Además se ha decidido que los dos canales centrales tengan la entrada y la salida común para de esta manera obtener más medidas de una misma muestra, es decir, mayor redundancia (figura 1b).

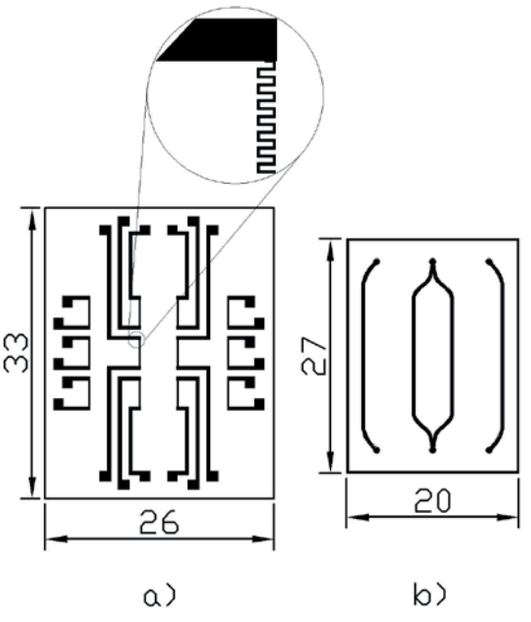


Figura 1. *Diseño del chip. a) layout del sensor con detalle de la magnetorresistencia. b) estructura microfluídica.*

Una vez definidas las dos dimensiones en el plano horizontal, se ha considerado la tercera dimensión que definirá la altura de los canales. En este caso se ha pensado en una altura de 100 µm, ya que las esferas magnéticas presentan un diámetro de entre 0,2 y 2 µm. Para conseguir estructuras de 100 µm se ha establecido un protocolo consistente en varias etapas. Dentro del mismo,

y teniendo en cuenta que se trabaja con resina SU8-100, cabe destacar que la limpieza de la oblea se realiza con una solución piraña (H_2SO_4:H_2O_2) y aclarado en agua desionizada (DI) ya que para el proceso la adherencia de la resina es crítica, con lo que se busca una superficie lo más limpia posible. Por otra parte, dentro del resto de tareas habituales de tratamiento térmico, insolado y revelado también cabe mencionar que, al tener que insolar un grosor considerable de resina, la exposición se realiza en varias etapas para que las tensiones generadas durante la exposición se puedan relajar.

Una vez generado el molde, se procede a obtener las estructuras microfluídicas en PDMS. Para ello, primero se unen los dos componentes (la base y el agente curante) en una proporción 10:1. Este proceso es crítico ya que la mezcla debe ser uniforme para evitar un deterioro del molde. Tras verter la mezcla sobre el molde, la oblea recubierta con el PDMS se traslada a un desgasificador. Después de varios ciclos de vacío intercalados con periodos a presión atmosférica se eliminan todas las burbujas generadas en el mezclado del PDMS y se introduce el conjunto en la estufa de secado a 65 ºC para proceder a su curado. Tras dos horas en el horno y con el PDMS ya curado, se procede a s epararlo de la oblea obteniendo así las estructuras.

Para finalizar se montan los chips uno a uno depositando para ello la estructura de PDMS sobre el sensor sin ningún tipo de adhesivo añadido. El propio sellado físico del PDMS sobre el silicio es suficiente para soportar las presiones que se generan por el paso del fluido.

3. Resultados y discusión

3.1. Estructura microfluídica

El factor más importante a la hora de diseñar la máscara, además de las formas que queremos obtener, ha sido tener en cuenta que el molde es el negativo de la estructura. Por otra parte, debido a que el tamaño de la estructura microfluídica se ha ajustado hasta hacerla lo más pequeña posible, se pueden obtener un número mayor de éstas por oblea. Esto se debe a que, como en el chip es necesario extraer las medidas mediante los contactos de Platino, éstos siempre quedan en el exterior. Gracias a esto por cada oblea se pueden obtener hasta 10 estructuras microfluídicas, mientras que en el caso de los sensores se pueden obtener un máximo de 6.

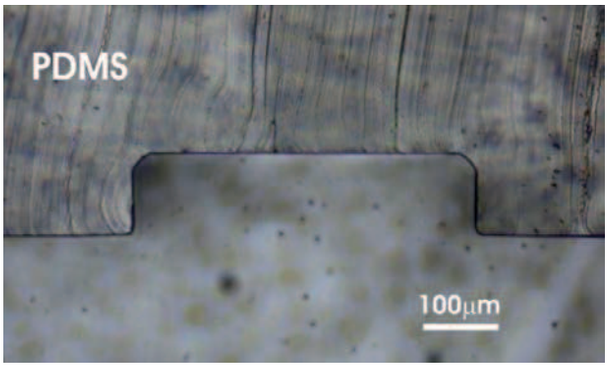


Figura 2. *Sección del canal.*

Otra de las razones que permiten obtener más estructuras microfluídicas que chips es que, al estar trabajando con PDMS, se consigue un buen sellado de los chips uniéndolos uno a uno. Esta labor la facilita una buena sección de canal, como la que se ha logrado en este caso (figura 2). Como se puede observar, se han conseguido dos características esenciales para un buen funcionamiento del dispositivo, como son paredes verticales y un techo horizontal y perpendicular a éstas. Trabajando con otros materiales el pegado se tiene que hacer oblea con oblea, con lo que el diseño tiene que ser idéntico chip a chip en ambas aunque en una de ellas se pierda superficie útil.

3.2. Detección magnética

Una vez montados los chips (figura 3), se conectan al circuito para hacer pasar el fluido con las partículas superparamagnéticas y medir la respuesta del sensor.

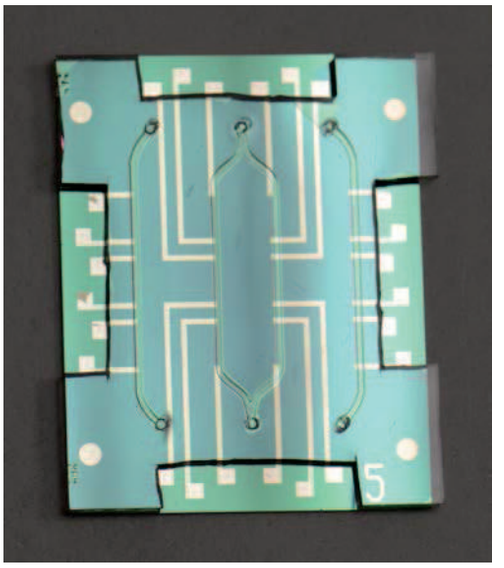


Figura 3. *Chip terminado.*

Una de las ventajas a la hora de comparar los resultados entre diferentes sensores y chips es que los desplazamientos magnetorresistivos en las medidas están sólo inducidos por las microesferas superparamagnéticas. Esto se debe a que, como se ha utilizado el mismo proceso de fabricación, el grosor de las capas de Si_3N_4 y oro es aproximadamente igual para todos los sensores, con lo que la distancia entre las esferas y el sensor es constante.

En cuanto a los ensayos realizados, se ha estudiado la influencia del contenido de ferrita en el comportamiento magnetorresistivo del sensor, ya que la obtención de partículas de diferente tamaño con el mismo contenido en ferrita es todavía relativamente difícil. Todos los ensayos se han realizado con soluciones con concentraciones de partículas de 100 µg/mL. Uno de los datos más importantes es que la relación entre el contenido de ferrita y el desplazamiento magnetorresistivo es lineal. Concretamente, esferas superparamagnéticas de 2 µm de diámetro (7,68 pg ferrita/esfera) producen un desplazamiento en los ciclos de histéresis

magnetorresistivos de hasta 9% a 175 Oe, mientras que para esferas de 1 µm (2,23 pg ferrita/esfera) y 0,2 µm (0,02 pg ferrita/esfera) este valor decrece a 5,1% y 3,7% respectivamente a 175 Oe como se puede observar en la figura 4.

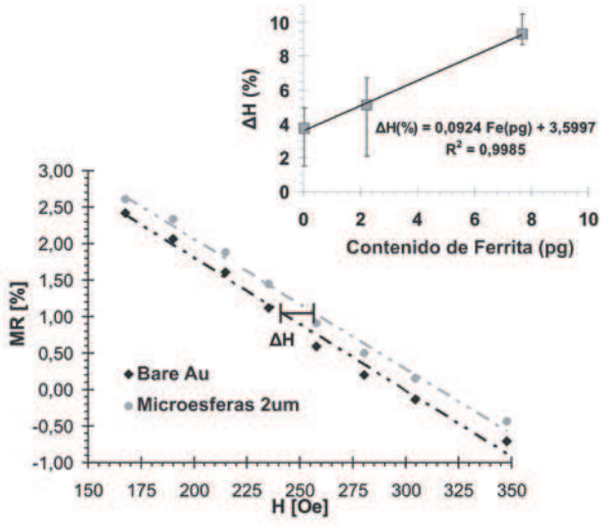


Figura 4. *Desplazamiento producido por las diferentes esferas superparamagnéticas en los sensores magnetorresistivos en función del contenido en ferrita.*

Las esferas de mayor tamaño producen un efecto mayor porque aunque tienen una menor proporción de ferrita (36%), la cantidad neta de la misma es mayor. El comportamiento lineal del sensor es más marcado trabajando con campos de baja intensidad, lo que hace que la sensibilidad del sensor sea muy alta frente a pequeñas variaciones en el contenido de ferrita, es decir, de partículas depositadas en la superficie de la SAM.

4. Conclusiones

Se ha obtenido un chip basado en una resistencia magnetorresistiva como sensor y una estructura microfluídica fabricada en PDMS. La característica más notable de esta configuración es que, al utilizar PDMS como material de fabricación de microestructuras, se consigue una alta repetibilidad en la forma y tamaño de los canales debido a la reutilización de un mismo molde. Además, el proceso de unión entre la estructura microfluídica y el resto de chip es inmediata debido al sellado que se produce entre el PDMS y la superficie de silicio pasivada con Si_3N_4. Por otro lado el sensor muestra un comportamiento lineal y estable, con lo que estamos en condiciones de afirmar que su funcionamiento es adecuado para ensayos inmunomagnéticos.

Referencias

[1] Baldrich E, Laczka O, Del Campo FJ, Muñoz FX. Gold immuno functionalisation via self-assembled monolayers: study of critical parameters and comparative performance for protein and bacteria detection. *Journal of Immunological Methods*, vol 336 (2), 2008, pp 203-212.

[2] Ulman A. Formation and structure of self-assembled monolayers. *Chemical Reviews*, vol 96 (4), 1996, pp 1533-1554.

[3] Yang M, Chen J. Self-assembled monolayer based quartz crystal biosensors for the detection of endotoxins. *Analytical letters*, vol 35, 2002, pp 1775-1784.

[4] Shankaran DR, Gobi KV, Miura N. Recent advancements in surface plasmon resonance immunosensors for detection of small molecules of biomedical, food and environmental interest. *Sensors and Actuators B: Chemical,* vol 121 (1), 2007, pp 158-177.

[5] Chen D, Li J. Interfacial design and functionization on metal electrodes through self-assembled monolayers. *Surface Science Reports*, vol 61 (11), 2006, pp 445-463.

[6] Arya SK, Solanki PR, Datta M, Malhotra BD. Recent advances in self-assembled monolayers based biomolecular electronic devices. *Biosensors and Bioelectronics*, vol 24 (9), 2009, pp 2810-2817.

[7] Hintsche R, Kruse Ch, Uhlig A, Paeschke M, Lisec T, Schnakenberg U,Wagner B. Chemical Microsensor Systems for medical applications in catheters. *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol 27 (1-3), 2005, pp 471-473.

[8] Ilic B, Czaplewski D, Craighead HG, Neuzil P, Campagnolo C, Batt C. Mechanical resonant immunospecific biological detector. *Applied Physics Letters*, vol 77 (3), 2000, pp 450-452.

[9] Poyard S, Jaffrezic-Renault N, Martelet C, Cosnier S, Labbe P. Optimization of an inorganic/bio-organic matrix for the development of new glucose biosensor membranes, *Analytica Chimica Acta*, vol 364, num 1, 1998, pp 165-172.

[10] Stokes DL, Griffin GD, Vo-Dinh T. Detection of E. coli using a microfluidics-based antibody biochip detection system, *Fresenius J Anal Chem.*, vol 369, 2001, pp 295-301.

[11] Park S-J, Andrew Taton T, Mirkin CA. Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes, *Science*, vol 295, num 5559, 2002, pp 1503-1506.

[12] Tombelli S, Minunni M, Mascini M. Piezoelectric biosensors: strategies for coupling nucleic acids to piezoelectric devices, *Methods*, vol 37, 2005, pp 48-56.

[13] Mujika M, Arana S, Castaño E, Tijero M, Vilares R, Ruano-López JM, Cruz A, Sainz L, Berganza J. Magnetoresistive immunosensor for the detection of Escherichia coli O157:H7 including a microfluidic network, *Biosensors and Bioelectronics*, vol 24 (5), 2009, pp 1253-1258.

[14] Manteca A, Mujika M, Arana S. GMR sensors: magnetoresistive behaviour optimization for biological detection by means of superparamagnetic nanoparticles, *Biosensors and Bioelectronics*, vol 26, 2011, pp 3705-3709.

Análisis de la actividad muscular en la espalda y antebrazo durante la cirugía laparoscópica: influencia del instrumental y de la experiencia del cirujano

F.J. Pérez-Duarte, F.M. Sánchez-Margallo, I. Díaz-Güemes Martín-Portugués, M. Lucas-Hernández, J. Usón Gargallo

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España
{fperez,msanchez,idoiadiaz,mlucas,juson}@ccmijesususon.com

Resumen

A pesar de las múltiples ventajas descritas para la Cirugía laparoscópica, esta técnica ocasiona mayor fatiga y riesgos posturales al cirujano en comparación con la cirugía convencional. Los objetivos de este trabajo son estudiar la actividad muscular que se genera durante la sutura y la disección laparoscópicas, en la espalda y antebrazo y si el nivel de experiencia en cirugía laparoscópica de los cirujanos influye en dicha actividad. El estudio interesa a 30 cirujanos los cuales se han dividido en 3 grupos atendiendo a su grado de experiencia y al tipo de ejercicio a realizar. Se ha registrado mediante Electromiografía (EMG) de superficie las señales eléctricas del trapecio y flexores y extensores del antebrazo durante la realización de los ejercicios de disección y sutura laparoscópica. El análisis la EMG determinó que existe un mayor nivel de actividad muscular en los cirujanos noveles que en el grupo de los expertos y que la sutura origina mayor demanda muscular que la disección.

1. Introducción

El rápido avance que ha experimentado la cirugía laparoscópica en los últimos años ha provocado en muchos cirujanos la necesidad de habituarse a esta disciplina y sus perspectivas [1-2], debido sobre todo a las múltiples ventajas que supone para el paciente: marcado descenso del dolor postoperatorio, reducción del trauma tisular y del ratio de infección, menor tiempo de hospitalización, mejores resultados estéticos, acortamiento del periodo de convalecencia y a una reintegración rápida a la actividad cotidiana [2-5]. Sin embargo, también entraña una serie de inconvenientes para el cirujano entre los que destacan los relacionados con la reducción de libertad de movimientos, existiendo un aumento de las posturas estáticas de la cabeza y tronco, la adopción y mantenimiento de posturas forzadas durante períodos de tiempo relativamente largos y el gran incremento de movimientos anómalos que el hombro y el brazo deben realizar en esta cirugía [6-8]. La combinación de todos estos factores hace que se reduzca el rendimiento y precisión del cirujano, aumentando al mismo tiempo la aparición de fatiga física y patologías musculoesqueléticas [9-12]. Además, hay dos aspectos específicos del instrumental que contribuyen a esta aparición de problemas musculoesqueléticos: su poca eficacia mecánica y el inadecuado diseño de los sistemas de agarre [9, 13].

Han sido varios los estudios que se han centrado en los diferentes tipos de mangos de instrumental, comparando unos con otros, tanto en funcionalidad como en la actividad muscular y fatiga que provocan en los músculos del cirujano, mientras se realiza una misma actividad. Estos concluyen que la configuración de los sistemas de agarre del instrumental laparoscópico tiene un diseño inadecuado, lo que se traduce habitualmente en la aparición de fatiga muscular, disconfort e incluso parestesias [9, 13-16]. Sin embargo, no hay apenas estudios que comparen diferentes maniobras laparoscópicas (corte, disección, sutura…), realizadas con el diseño de instrumental con el que generalmente se llevan a cabo en la práctica quirúrgica. Por ello, uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la actividad muscular generada en el brazo y espalda mientras se practican ejercicios de disección y sutura laparoscópica respectivamente.

Por otro lado, otros estudios han propuesto que el grado de experiencia en cirugía puede ser un factor que influya en el control postural [17-18] y en la fatiga de los cirujanos [19], viéndose que los cirujanos con más experiencia sufren menos fatiga en la musculatura de la espalda y cuello. El segundo objetivo de nuestro estudio es determinar si el nivel de experiencia en cirugía laparoscópica influye en la actividad muscular de la espalda y antebrazo de los cirujanos.

2. Material y métodos

3.1 Sujetos de estudio

Todos los ensayos han sido llevados a cabo en los quirófanos de cirugía experimental de nuestro Centro. La muestra se compone de 30 cirujanos expertos en cirugía laparoscópica que voluntariamente aceptaron participar en el estudio, divididos homogéneamente en los siguientes grupos: Expertos que realizaron sutura (E), Noveles que realizaron sutura (NS) y Noveles que practicaron disección (ND).

3.2 Ejercicios

Los ejercicios se llevaron a cab o en un simulador laparoscópio (SIMULAP, MISCJU, Spain), consistiendo el sistema de visión en una óptica de laparoscopia de 0 grados y 10 mm de diámetro (Karl Storz®, Germany). La disposición de los trocares fue siempre la misma, situando centralmente el trocar por donde se introduce la óptica y los dos trocares empleados para manejar las pinzas a 7 cm del primero, conformando un ángulo de 90º con la óptica. La altura de la mesa fue ajustada acorde con la estatura del cirujano y el monitor se colocó enfrente al cirujano, a la altura de sus ojos.

Para los ejercicios de sutura, se empleó en la mano derecha un p ortaagujas de mango axial (Karl Storz®, Germany) y en la izquierda un disector laparoscópico (Richard Wolf®, Germany), mientras que para los ejercicios de disección se empleó en la mano derecha una tijera con mango de anillas (Covidien®, USA) y en la izquierda otro disector (Richard Wolf®, Germany) (Figura 1). Todos los ejercicios se practicaron sobre estómago de cerdo y tuvieron una duración de 10 minutos, durante los cuales la postura del cirujano fue grabada mediante una cámara de vídeo digital (Sony®).

Figura 1. *Instrumental laparoscópico empleado durante la realización del estudio. De izquierda a derecha: tijera, disector y portaagujas.*

3.3 Electromiografía (EMG)

El equipo utilizado para realizar los estudios electromiográficos, de goniometría y de torsiometría fue el Sistema MP 150 (Biopac Systems, Inc.®) conectado a un PC (Sony VAIO®), junto con el software específico AcqKnowledge 3.7 (Biopac Systems, Inc.®), que permite la adquisición simultánea de hasta 16 canales analógicos y digitales, y una velocidad de muestreo de hasta 400 kHz.

Las señales electromiográficas fueron obtenidas de los músculos flexores del antebrazo derecho, extensores del antebrazo derecho y trapecio derecho. Esas señales mencionadas fueron registradas mediante electrodos de superficie triples, colocados sobre la zona media de cada uno de los grupos musculares. Previo a su colocación se procedió a limpiar la piel con alcohol para eliminar restos de suciedad, grasa o piel muerta que dificultan la transmisión de la señal.

Una vez se dispusieron los electrodos se procedió a registrar una prueba de esfuerzo para obtener la señal de la contracción isométrica máxima voluntaria (MVC) que cada músculo genera, con el fin de normalizar posteriormente la señal electromiográfica que se obtuvo durante los ejercicios. Esta contracción máxima voluntaria se obtuvo de cada músculo independientemente y para ello se pidió al cirujano que realizara unas tracciones específicas durante 8 segundos, con el propósito de obtener la máxima fuerza de contracción que con cada músculo pudieran realizar.

Durante la realización de los diferentes ejercicios las señales electromiográficas fueron amplificadas y transferidas a un ordenador portátil a una frecuencia de adquisición de 1000 Hz, para posteriormente ser almacenadas en un disco duro (Figura 2). Antes de su tratamiento las señales fueron visualmente inspeccionadas para detectar cualquier artefacto que luego pudiera interferir en el análisis.

Figura 2. *Registro de la EMG durante la realización de los ejercicios en simulador.*

Posteriormente las señales fueron integradas, se calculó la raíz media cuadrada (RMS) y a partir de ahí se obtuvieron los valores de amplitud media. Se hallaron diez valores correspondientes a cada uno de los minutos que duraron los registros. Los valores obtenidos de la señal se normalizaron dividiéndolos por el valor de la MVC, permitiendo así la comparación entre diferentes sujetos.

3.4 Análisis estadístico

Se ha obtenido una estadística descriptiva de cada variable calculando los parámetros característicos: media, desviación típica, máximo y mínimo.

Se ha empleado en todos los casos el Test estadístico Kolmogorov-Smirnov para determinar si los resultados siguen una distribución normal. En los casos en que dicha distribución haya sido normal hemos realizado un Test T-Student, para la comparación entre grupos, con un nivel de significancia de $p \leq 0{,}05$. Cuando los datos no hayan seguido una distribución normal los hemos analizado con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, también con un nivel de significancia de $p \leq 0{,}05$.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows (SpSS Inc., Chicago, Illinois).

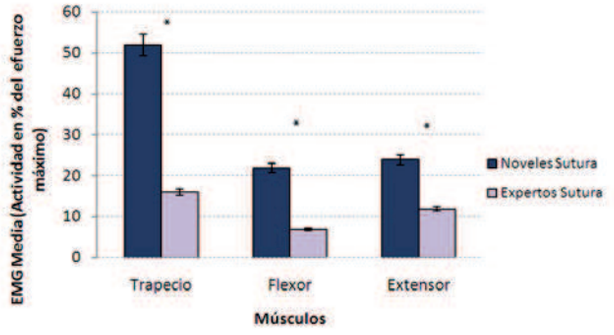
3. Resultados

4.1 Demográficos

Un total de 16 urólogos, 9 cirujanos generales y 5 ginecólogos (22 hombres y 8 mujeres) fueron incluidos en este estudio. Todos eran diestros y con una edad media de 38±7.13 años.

4.2 Nivel de experiencia

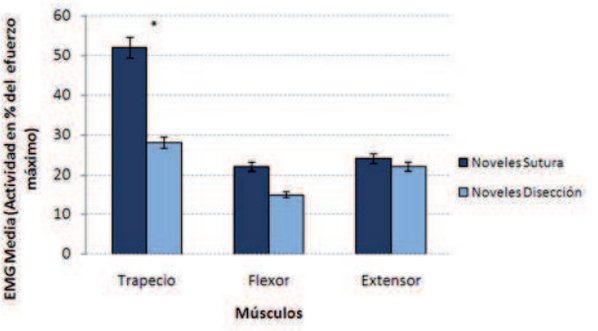
En la gráfica 1 se muestra los distintos valores de EMG normalizados obtenidos en el grupo de cirujanos básicos (NB) que realizaron sutura y de expertos (E). La actividad muscular fue significativamente inferior en el grupo de expertos, en comparación con el grupo de noveles, en los músculos trapecio (NS 52,94±6,12 vs E 16,32±4,68, respectivamente; p≤0,01), flexores del antebrazo (NS 22,20±4,45 vs E 5,87±2,05, respectivamente; p≤0,005) y extensores del antebrazo (NS 24,20±3,62 vs E 12,41±2,05, respectivamente; p≤0,05).



Gráfica 1. *Amplitudes medias normalizadas de la señal de EMG registradas en los músculos de estudio en el grupo de noveles (realizando sutura) y expertos.*

4.3 Tipo de ejercicio

La gráfica 2 muestra los valores de EMG normalizados obtenidos en ambos grupos de cirujanos básicos. La actividad muscular fue significativamente superior durante el ejercicio de sutura, en comparación con el ejercicio de disección, en el músculo trapecio (NS 52,94±6,12 vs ND 27,85±5,14, respectivamente; p≤0,01). Del mismo modo hemos encontrado una mayor actividad muscular durante la sutura, pero sin hallar diferencias estadísticamente significativas, en los músculos flexores del antebrazo (NS 22,20±4,45 vs ND 22,20±3,025, respectivamente; p =0,637) y extensores del antebrazo (NS 24,20±3,62 vs ND 24,47±3,41, respectivamente; p=0,938).



Gráfica 2. *Amplitudes medias normalizadas de la señal de EMG registradas en los músculos de estudio durante los ejercicios de sutura y disección.*

4. Discusión

En cirugía laparoscópica el diseño del instrumental y el equipamiento es, en muchos casos, deficiente en cuanto a criterios ergonómicos se refiere. Esto repercute en un aumento de la fatiga muscular, aparición de molestias e incluso lesiones ocasionadas por el uso de determinados mangos de instrumental [9, 13-16, 20].

Uno de los objetivos principales de nuestro trabajo ha sido el determinar si el nivel de experiencia en cirugía laparoscópica es un factor que afecte al nivel de actividad muscular en la espalda y antebrazo durante la cirugía laparoscópica. Uhrich et al [19] estudiaron la diferencia, en cuanto a fatiga muscular se refiere, entre un grupo de cirujanos expertos y otro de principiantes. Para ello ambos grupos realizaron ejercicios similares, mientras se registró mediante EMG las señales eléctricas que generaban los músculos de la espalda y cuello. Sus resultados apuntaban a que los músculos de los cirujanos expertos sufrían menor fatiga muscular para una misma actividad que en el caso de los noveles.

Sin embargo, en la bibliografía no hemos encontrado ningún trabajo que analice eso mismo pero en los músculos del antebrazo. Nuestros resultados muestran que en el grupo de expertos el nivel de actividad muscular es menor, sobre todo en el músculo trapecio. En ese sentido nuestros resultados concuerdan con los de Uhrich et al [19].

Respecto al estudio de los diferentes agarres de instrumental han sido varios los autores que han centrado sus investigaciones en este campo. Matern et al en dos de sus publicaciones estudiaron diferentes tipos de agarre del instrumental, entre los que se encuentran el axial y el de tijera con anillos para los dedos [15, 21]. En ambos trabajos evidenciaron que el instrumental con sistema de agarre axial ocasiona mayor fatiga muscular en el antebrazo que el mecanismo con anillos. Nuestros resultados son acordes con estos dos estudios ya que hemos comprobado que en los cirujanos que realizaron sutura laparoscópica, con un instrumental con sistema de agarre axial, se ha registrado un mayor nivel de actividad muscular que los que practicaron disección, con un instrumental con sistema de agarre de tijera con anillos para los dedos.

Un factor que no se tuvo en cuenta a la hora de plantear nuestro estudio fue la dificultad de los ejercicios planteados. En nuestro caso la elección de los dos tipos de ejercicio (disección y sutura) se fundamentó en la necesidad de comparar los dos tipos de empuñadura de las pinzas. Por un lado, empleamos el portaagujas cuyo sistema de agarre es de tipo axial mientras que el de la tijera y el del disector es de tipo anillo. Guillette et al [22] afirman que el control postural desciende conforme aumenta la dificultad del ejercicio. Esta última variable no la hemos tenido en cuenta ya que el ejercicio de sutura se considera de más dificultad que el ejercicio de disección, y por ello en la fatiga muscular pudiera ser que también influyera la dificultad del ejercicio.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran que la experiencia en cirugía laparoscópica es un factor que afecta al nivel de actividad muscular en la espalda y antebrazo. En los cirujanos con mayor nivel de experiencia se detecta menor nivel de actividad muscular que en los principiantes.

Por otro lado se ha observado que el ejercicio de sutura laparoscópica ocasiona mayor demanda muscular que el ejercicios de disección.

Agradecimientos

El presente estudio contiene resultados procedentes del subproyecto DPI2007-65902-C03-02 del Plan Nacional de I+D+i 2004-2007, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Referencias

[1] Usón J, F.M. Sánchez, S. Pascual, Climent S. Formación en Cirugía Laparoscópica Paso a Paso. Ed. Centro de Cirugía de Mínima Inasión, 2007.

[2] Khan MN, Fayyad T, Cecil TD, Moran BJ. Laparoscopic versus open appendectomy: the risk of postoperative infectious complications. *JSLS*, vol 11, sup 3, 2007, pp: 363-7.

[3] De la Cruz F, JL. DlC. Bypass Gástrico por Laparoscopia. Ed Centro de Cirugía de Mínima Invasión, 2005.

[4] Malek MM, Greenstein AJ, Chin EH, Nguyen SQ, Sandler AL, Wong RK, et al. Comparison of iatrogenic splenectomy during open and laparoscopic colon resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,* vol 17, sup 5, 2007, pp 385-7.

[5] Berguer R, Forkey DL, Smith WD. Ergonomic problems associated with laparoscopic surgery. *Surg Endosc,* vol 13, sup 5, 1999, pp 466-8.

[6] Matern U, Waller P, Giebmeyer C, Ruckauer KD, Farthmann EH. Ergonomics: requirements for adjusting the height of laparoscopic operating tables. *JSLS,* vol 5, sup 1, 2001, pp 7-12.

[7] Det MJ, Meijerink WJ, Hoff C, Totte ER, Pierie JP. Optimal ergonomics for laparoscopic surgery in minimally invasive surgery suites: a review and guidelines. *Surg Endosc*, vol 23, sup 6, 2009, pp 1279-85.

[8] Berguer R, Chen J, Smith WD. A comparison of the physical effort required for laparoscopic and open surgical techniques. *Arch Surg,* vol 138, sup 9, 2003, pp 967-70.

[9] Berguer R, Gerber S, Kilpatrick G, Remler M, Beckley D. A comparison of fore arm and thumb muscle electromyographic responses to the use of laparoscopic instruments with either a finger grasp or a palm grasp. *Ergonomics*, vol 42, sup 12, 1999, pp 1634-45.

[10] Berguer R, Smith WD, Chung YH. Performing laparoscopic surgery is significantly more stressful for the surgeon than open surgery. *Surg Endosc,* vol 15, sup 10, 2001, pp 1204-7.

[11] Haveran LA, Novitsky YW, Czerniach DR, Kaban GK, Taylor M, Gallagher-Dorval K.. Optimizing laparoscopic task efficiency: the role of camera and monitor positions. *Surg Endosc,* vol 21, sup 6, 2007, pp 980-4.

[12] Matern U, Faist M, Kehl K, Giebmeyer C, Buess G. Monitor position in laparoscopic surgery. *Surg Endosc,* vol 19, sup 3, 2005, pp 436-40.

[13] van Veelen M, Meijer DW, Goossens RH, Snijders CJ. New ergonomic design criteria for handles of laparoscopic dissection forceps. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, vol 11, sup 1, 2001, pp 17-26.

[14] Berguer R, Remler M, Beckley D. Laparoscopic instruments cause increased forearm fatigue: A subjective and objective comparison of open and laparoscopic techniques. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, vol 6, sup 1, 1997, pp 36-40.

[15] Matern U, Kuttler G, Giebmeyer C, Waller P, Faist M. Ergonomic aspects of five different types of laparoscopic instrument handles under dynamic conditions with respect to specific laparoscopic tasks: an electromyographic-based study. *Surg Endosc,* vol 18, sup 8, 2004, pp 1231-41.

[16] Matern U, Waller P. Instruments for minimally invasive surgery: principles of ergonomic handles. *Surg Endosc,* vol 13, sup 2, 1999, pp 174-82.

[17] Pellecchia G. Dual-task training reduces impact of cognitive task on postural sway. *J Mot Behav,* vol 37, sup 3, 2005, pp 239-46.

[18] Savoie S, Tanguay S, Centomo H, Beauchamp G, Anidjar M, Prince F. Postural control during laparoscopic surgical tasks. *Am J Surg,* vol 193, sup 4, 2007, pp 498-501.

[19] Uhrich ML, Underwood RA, Standeven JW, Soper NJ, Engsberg JR. Assessment of fatigue, monitor placement, and surgical experience during simulated laparoscopic surgery. *Surg Endosc,* vol 16, sup 4, 2002, pp 635-9.

[20] Inaki N, Kanehira E, Kinoshita T, Komai K, Omura K, Watanabe G. Ringed silicon rubber attachment prevents laparoscopic surgeon's thumb. *Surg Endosc,* vol 21, sup 7, 2007, pp 1126-30.

[21] Matern U, Giebmeyer C, Bergmann R, Waller P, Faist M. Ergonomic aspects of four different types of laparoscopic instrument handles with respect to elbow angle. An electromyogram-based study. *Surg Endosc,* vol 16, sup 11, 2002, pp 1528-32.

[22] Gillette JC, Quick NE, Adrales GL, Shapiro R, Park AE. Changes in postural mechanics associated with different types of minimally invasive surgical training exercises. *Surg Endosc,* vol 17, sup 2, 2003, pp 259-63.

Registro del potencial laplaciano del electrohisterograma

J. Alberola-Rubio[1], J. Garcia-Casado[1], Y. Ye-Lin[1], G. Pratas-Boluda[1], A. Perales[2], J. Valero[2]

[1] Grupo de Bioelectrónica (I3BH), UPV, Valencia, España {palberola,jgarciac,yiye,gprats,}@gbio.i3bh.es

[2] Servicio de Obstetricia, H. U. La Fe, Valencia, España, {perales_alf,valero_jav}@gva.es

Resumen

Los registros no invasivos de la actividad mioeléctrica uterina (electrohisterograma, EHG), pueden ser una alternativa para la monitorización de la dinámica uterina, actualmente realizada con tocodinamómetro (TOCO). El análisis de las características del electromiograma, puede ayudar al diagnóstico temprano del parto prematuro. El registro laplaciano de señales bioeléctricas, ha demostrado mejorar la resolución espacial y la reducción de interferencias en comparación con registros en superficie monopolares y bipolares. El objetivo principal de este trabajo es probar la viabilidad de los registros no invasivos de la actividad mioeléctrica uterina mediante el uso de técnicas laplacianas. Se realizaron cinco registros en mujeres con parto espontáneo o inducido. De cada registro se obtuvieron cuatro señales bipolares EHG, laplaciano discreto obtenido a partir de cinco electrodos monopolares y las señales de dos laplacianos continuos. También se registró simultáneamente la presión uterina interna (IUP) y externa (TOCO). Para evaluar la capacidad de detección de las contracciones uterinas en comparación con la IUP se calculó el índice de consistencia de contracción (CCI). Los resultados mostraron que el TOCO tiene menos consistencia (83%) que el EHG (91%, 83%, 87%, y 76%) para detectar las contracciones identificadas en la IUP. Además las señales de EHG obtenidas por los laplacianos continuos obtuvieron una consistencia tan buena como el mejor bipolar (91%), con el valor añadido de presentar una significante reducción de la interferencia de ECG.

1. Introducción

El parto prematuro y sus complicaciones asociadas es uno de los problemas más importantes en obstetricia, cada año representa el 7% de todos los partos y contribuye al 85% de todas las muertes perinatales [1]. Uno de los factores más importantes para que un tratamiento con tocolíticos sea efectivo es la detección temprana del parto prematuro, lo cual depende de la comprensión de los mecanismos que inician el parto [2].

Los clínicos no disponen de herramientas que les permitan distinguir las contracciones prematuras que son simplemente actividad fisiológica improductiva, de las contracciones uterinas eficaces, capaces de inducir la dilatación cervical progresiva, y que conduce al parto. El *estándar de oro* para la monitorización de las contracciones uterinas es la presión intrauterina (IUP), que ha demostrado la capacidad de proporcionar información fiable de las contracciones uterinas [2]. Sin embargo, su aplicación clínica es limitada, y no puede ser usada para la detección temprana del parto prematuro, debido a que su uso requiere de la ruptura de membranas para la colocación del catéter de presión intrauterina, pudiendo incrementar la incidencia de infecciones intraparto e incluso dañar al feto [2].

En la práctica clínica habitual la dinámica uterina se monitoriza con galgas que miden la presión en superficie abdominal (tocodinamómetro, TOCO). Esta técnica permite determinar de forma aproximada la frecuencia y duración de las contracciones. Sin embargo, el TOCO ha demostrado ser poco fiable como predictor de parto prematuro, además los parámetros proporcionados por éste son poco fiables e imprecisos y depende de la subjetividad del examinador [2].

La monitorización con electromiograma uterino se ha propuesto como una alternativa para la monitorización de las contracciones uterinas. Además la actividad eléctrica uterina puede ser detectada en superficie abdominal (electrohisterograma, EHG), y está correlacionada temporalmente con actividad mecánica de contracción. Hasta la fecha han hecho muchos esfuerzos para analizar la eficiencia de las contracciones. Esta parece estar relacionada con la frecuencia dominante de las ráfagas de potenciales de acción del EHG [3]. Los últimos estudios se han centrado en el análisis de la propagación del EHG durante contracciones, desvelando que la velocidad de propagación puede tener un papel fundamental en la eficiencia de las contracciones. Para ello han realizado registros de EHG multicanal mediante un conjunto de electrodos monopolares en superficie abdominal. Sin embargo, los registros monopolares y e incluso los bipolares han demostrado tener una baja selectividad espacial de los dipolos de corriente debido al efecto de conducción del volumen [4]. En este sentido, los registros de potencial laplaciano han sido propuestos para incrementar la resolución espacial de registros en superficie de otras bioseñales [4]. Además, la interferencia cardiaca está presente en los registros de EHG; en estudios previos de registro de señales mioelectricas intestinales han mostrado que el potencial laplaciano permite reducir esta interferencia [5]

El objetivo de este trabajo es examinar la viabilidad de los registros no invasivos del potencial laplaciano de la señal de EHG y compararlos con la capacidad de detección de las contracciones uterinas con los registros de TOCO, y EHG bipolar.

2. Materiales y métodos

2.1. Adquisición de señal

Los registros fueron hechos a 5 mujeres ingresadas en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia con parto espontáneo o inducido. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado. Los sujetos fueron mujeres sanas en primera fase de parto con embarazos simples, y

con estadios de gestación entre 37-41 semanas. La duración de cada sesión de registros fue de entre 30 min y 2 horas. Se desarrolló un sistema de registro con Labview® para obtener simultáneamente las señales de EHG, TOCO e IUP.

Para cada sesión de registro, la piel fue cuidadosamente preparada usando crema exfoliante de uso médico con el objetivo de reducir la impedancia de contacto. Cinco electrodos monopolares Ag/AgCl dispuestos en forma de cruz se utilizaron para obtener la señal de EHG monopolar, con una distancia entre electrodos de 25 mm. Dos registros de potencial laplaciano de EHG se obtuvieron directamente con dos electrodos activos de anillo concéntricos. Las características de éstos pueden ser encontradas en trabajos previos [5]. Los electrodos fueron colocados en superficie abdominal de acuerdo con la Fig. 1. Los electrodos de referencia y masa se colocaron en cada cadera de la mujer. Las señales de EHG fueron filtradas a [0.05, 35] Hz y con una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

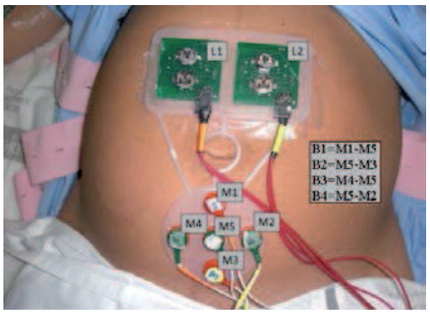


Figura 1. *Configuración de los electrodos superficiales para obtener simultáneamente el de cinco monopolares de EHG (M1-M5) y dos registros del potencial laplaciano usando laplacianos concéntricos en anillo activo (L1 y L2).*

Se empleó un tocodinamómetro colocado en superficie abdominal y un catéter de presión intrauterina ACCU-Trace para obtener las señales de presión externa e interna respectivamente. Estas señales fueron obtenidas usando monitor materno-fetal Corometrics 170 series y Corometrics 250cx Series de General Electric con una frecuencia de muestreo de 4 Hz. Toda los datos recogidos se almacenaban y dibujaban por pantalla en tiempo real.

2.2. Análisis de datos

En primer lugar, se obtuvieron las cuatro señales bipolares de EHG y laplaciano discreto a p artir del registro de EHG de los 5 e lectrodos monopolares y diezmados a 50 Hz. Las señales bipolares y de laplaciano discreto de EHG se obtuvieron como se detalla a continuación:

$$B_1 = V_1 - V_5;\ B_2 = V_5 - V_3;\ B_3 = V_4 - V_5\ \ B_4 = V_5 - V_2 \qquad (1)$$

$$L_D = \frac{4}{b^2}\left\{V_5 - \frac{1}{4}\left(V_1 + V_2 + V_3 + V_4\right)\right\} \qquad (2)$$

donde V_i es el potencial del electrodo i (i=1,…,5). B_j es la estimación bipolar (j=1,..,4). L_D es la estimación del potencial de laplaciano discreto en el electrodo central (electrodo 5), y *b* la distancia interelectrodo.

Las contracciones uterinas fueron identificadas visualmente en los distintos registros por expertos. Para evaluar la consistencia de las contracciones, se obtuvo el índice de consistencia de contracción (CCI), usado por [6], para la señales electrohisterográficas y tocográficas.

$$CCI = \frac{N_C}{\frac{1}{2}\left(N_T + N_E\right)} \qquad (3)$$

donde N_T es el número de contracciones detectadas por la IUP (considerado el *estándar de oro* para la monitorización de la actividad uterina), N_E es el número de contracciones detectadas por la señal bipolar de EHG, por la señal potencial laplaciano de EHG o la señal tocográfica y N_C es el número de contracciones consistentes. Una contracción se considera consistente cuando el pico de la contracción de identificada en la señal de EHG o tocográfica se encuentra en el intervalo de ±10 segundos del pico de la contracción identificada por el registro de IUP.

3. Resultados y discusión

La figura 2 m uestra un ejemplo de registro monopolar, bipolar y laplaciano en estado de reposo (sin contracción). Se puede ver como los monopolares se ven altamente afectados por la interferencia de ECG materno. Esta interferencia es menor en los bipolares, aunque puede ser fácilmente identificada; mientras que se ve significativamente reducida en la señal adquirida por los laplacianos. Estos resultados concuerdan con estudios previos que usan electrodos laplacianos activos para registrar señales mioeléctricas intestinales en superficie abdominal [5]. En este estudio, las señales de laplaciano activo presentan un ratio señal interferencia ECG mayor que los registros bipolares adquiridos simultáneamente.

La figura 3 muestra un ejemplo de registro de EHG (bipolar, laplaciano discreto y laplaciano activo) adquiridas simultáneamente con catéter de presión intrauterina (IUP) y con tocodinamómetro (TOCO) durante un periodo de actividad contráctil. Esta figura muestra como una contracción uterina está asociada con un aumento de presión en los registros IUP y TOCO, y

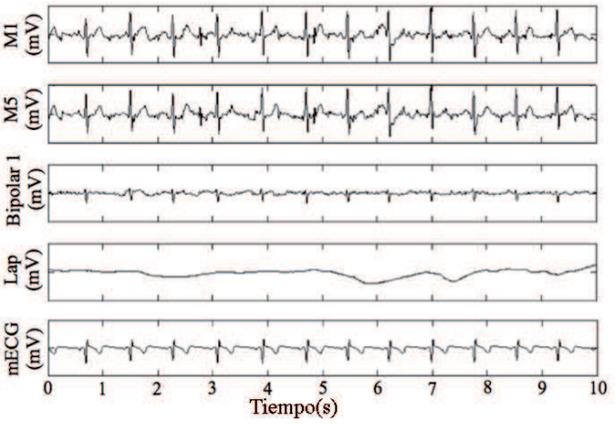


Figura 2. *Señales (de arriba-abajo): M1: monopolar 1, M5: monopolar 5, B1: bipolar1, Lap: laplaciano activo, mECG: ECG materno; registradas en periodo de reposo*

, con un tren de pulsos, aumento de la amplitud y la frecuencia, en los diferentes registros de EHG. Las contracciones detectadas coinciden en el tiempo cuando la paciente mostró síntomas de dolor. La duración de las contracciones está entorno a los 60 segundos y con una amplitud de alrededor de ±1mV en los registros bipolares coincidiendo con los valores descritos en la literatura [3].

Sin embargo, no todas las contracciones pudieron ser detectadas por las tres técnicas (IUP, TOCO y EHG) empleadas en este trabajo. El número de contracciones identificadas por cada técnica y el valor CCI que evalúa la consistencia de las contracciones detectadas por TOCO y por EHG en comparación con la IUP, se muestra en la tabla 1. La IUP detectó un total de 127 contracciones, mientras que sólo 98 fueron detectadas por el tocodinamómetro. Por otra parte, el bipolar 1 y el laplaciano activo 1 fueron los canales de EHG que más contracciones uterinas detectaron; 113 y 112 respectivamente.

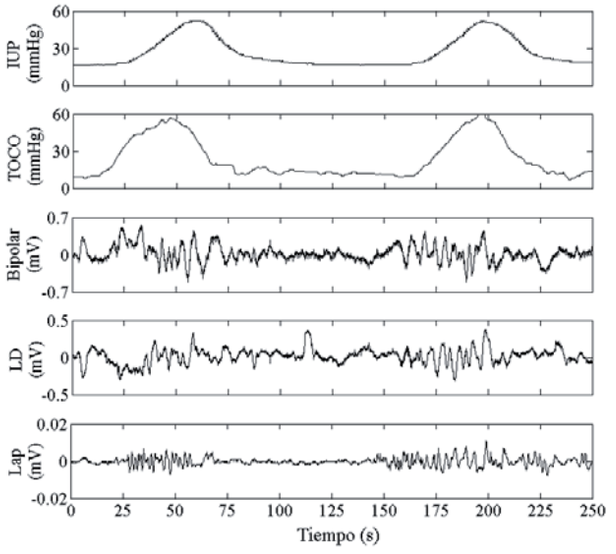


Figura 3. *Señales(de arriba a abajo): IUP: presión intrauterina, TOCO: tocodinamómetro, Bipolar: B_3, LD: Laplaciano discreto, Lap: Laplaciano activo; registradas en presencia de contracciones uterinas.*

El número de contracciones detectadas y el índice de consistencia del TOCO es menor que el de EHG. Como se ha detallado en la literatura, el TOCO es un método limitado que no proporciona información fiable sobre los parámetros de interés en el estudio de la dinámica uterina como son: intensidad, frecuencia y duración [8]. Además no hay un posicionamiento estándar para el transductor del TOCO y por tanto puede no detectar contracciones. La figura 4 muestra 250 segundos de sesión de registro 3. Durante ese periodo el TOCO no detectó dos contracciones que sí fueron fácilmente identificadas por IUP y por EHG. Este fallo puede ser debido a una mala colocación del tocodinamómetro.

Por otra parte, aunque la IUP esté considerada como el estándar de oro para la monitorización de la dinámica uterina, también puede no detectar alguna contracción. En la figura 5 se muestra un ejemplo donde la IUP falla en la detección de la contracción en el intervalo 250 a 400 segundos que sin embargo sí puede ser fácilmente identificada por el TOCO y por el EHG. Esto puede ser debido a que quizá el EHG sea más sensible a contracciones más localizadas y de menor amplitud que la IUP.

En lo que se refiere a los resultados del EHG, la diferencia entre el número de contracciones identificadas y el CCI entre el bipolar 1 y bipolar 4 probablemente se deba a la colocación de los electrodos. Los electrodos del bipolar 1 estén colocados verticalmente en el eje medio uterino subumbilical, donde se obtiene la mejor relación señal ruido [3], por su parte los electrodos del bipolar 4 están colocados horizontalmente en el mismo eje. El laplaciano discreto (LD) presenta sólo una ligera mejora respecto al peor canal bipolar porque presenta dependencia lineal con los cuatro registros bipolares. Finalmente, debe ser subrayado que las señales de los laplacianos activos (L1 y L2) presentan mejores resultados que el TOCO y similares al del bipolar 1.

Considerando la colocación de los electrodos laplacianos activos, sus resultados podrían ser mejores si fuesen colocados en el eje medio uterino subumbilical.

Sesión	Tiempo (min)	Para-metro	IUP	TOCO	B1	B2	B3	B4	L1	L2	LD
1	120	DC	41	35	38	36	36	36	38	39	36
		CCI	-	92%	96%	94%	94%	94%	96%	98%	94%
2	38	DC.	11	6	11	6	10	9	10	8	8
		CCI	-	57%	85%	67%	91%	86%	80%	73%	70%
3	107	DC.	33	18	30	28	30	26	32	26	22
		CCI	-	67%	94%	83%	92%	87%	96%	87%	79%
4	63	DC	21	18	15	9	15	8	14	11	11
		CCI	-	84%	75%	55%	79%	50%	78%	65%	65%
5	70	DC	21	21	19	18	10	2	18	18	13
		CCI	-	100%	95%	92%	65%	17%	92%	92%	76%
Global	398	DC.	127	98	113	93	101	81	112	102	90
		CCI	-	83%	91%	83%	87%	76%	91%	87%	80%

Tabla 1. *Número de contracciones detectadas (DC) y CCI para cada sesión de registro y los resultados globales. IUP: presión intrauterina, TOCO: tocodinamómetro, B_1, B2, B3, B4:Bipolar:, L1 y L2: laplacianos activos. LD: Laplaciano discreto.*

Euliano *et al* calculó el CCI entre el TOCO y la IUP, y entre registros bipolares e IUP. En su estudio, el obtuvo resultados similares (94% para EHG y 88% para TOCO) a los obtenidos en este trabajo. Sin embargo, las condiciones de detección de una contracción fueron menos severas en aquel trabajo frente al presente. Ellos consideraban que una contracción es consistente cuando el pico de la contracción en EHG está ±1min del pico de la contracción detectada por la IUP. Es este estudio consideramos un intervalo de ±10s desde el pico máximo de la contracción en EHG y del de IUP. Por tanto, intervalos más anchos pueden producir valores de CCI mayores; nosotros consideramos que nuestras condiciones son más realistas respecto a las condiciones fisiológicas y la velocidad de propagación de las contracciones.

Esta es la primera vez que se han usado satisfactoriamente electrodos laplacianos para obtener el potencial laplaciano en superficie de la señal electrohisterográfica para la identificación no invasiva de contrataciones uterinas. En referencia a esto, se debe mencionar que Li *et al* publicó un trabajo sobre el diseño de electrodos laplacianos activos para el registro de EHG [7], sin embargo no se identificaron contracciones, y nuestro grupo de trabajo no tiene constancia de otros trabajos que continúen con esta línea de investigación.

4. Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que los registros de EHG son más fiables para identificar a las contracciones uterinas que empleando tocodinamómetros (TOCO). Los registros laplacianos de EHG por medio de electrodos anulares son menos afectados por la interferencia cardíaca mientras se mantiene la fiabilidad para detectar las contracciones uterinas. Sin embargo, una base de datos más completa debe ser analizada para corroborar los resultados de este trabajo.

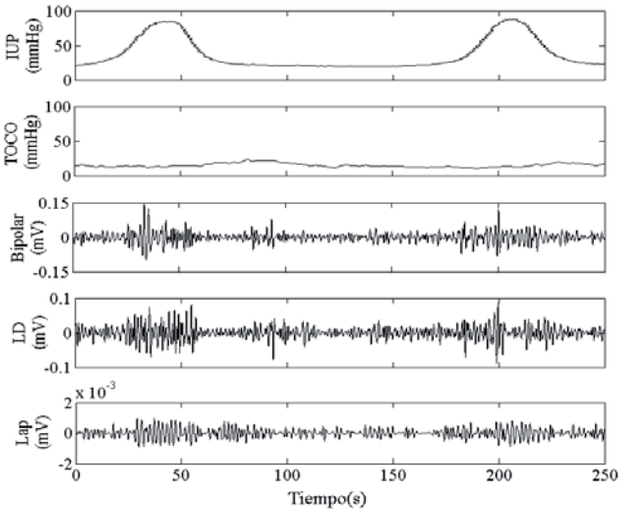


Figura 4.*Señales(de arriba a abajo): IUP: presión intrauterina, TOCO: tocodinamómetro, Bipolar: B_3, LD: Laplaciano discreto, Lap: Laplaciano activo. Toco falla en la detección de dos contracciones entre el segundo 0 - 250*

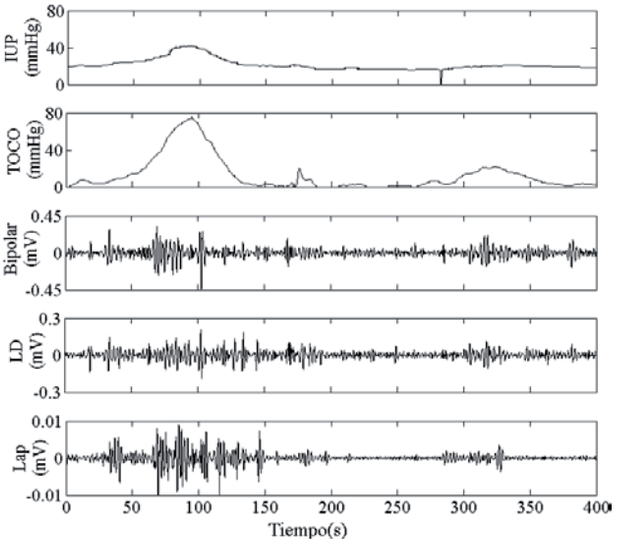


Figura 5.*Señales(de arriba a abajo): IUP: presión intrauterina, TOCO: tocodinamómetro, Bipolar: B_3, LD: Laplaciano discreto, Lap: Laplaciano activo. IUP falla en la detección de una contracción entre el segundo 250 - 400*

Agradecimientos

Los autores están muy agradecidos al Servicio de Obstetricia de la Hospital Universitario y Politécnico de la Fe. Este trabajo ha sido subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (TEC2010-16945) y por Universitat Politècnica de Valencia (PAID 2009/10-2298)

Referencias

[1] U.S.Preventive Services Task Force, "Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions". Annals of Internal Medicine, Willams & Wilkins, 1989.

[2] D. Schlembach, W. L. Maner, R. E. Garfield, and H. Maul, "Monitoring the progress of pregnancy and labor using electromyography," Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., vol. 144 Suppl 1, p. S33-S39, May2009.

[3] D. Devedeux, C. Marque, S. Mansour, G. Germain, and J. Duchene, "Uterine electromyography: a critical review," Am. J. Obstet. Gynecol., vol. 169, no. 6, pp. 1636-1653, Dec.1993.

[4] B. Hjorth, "An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations," Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., vol. 39, no. 5, pp. 526-530, Nov.1975.

[5] G. Prats-Boluda, J. Garcia-Casado, J. L. Martinez-de-Juan, and Y. Ye-Lin, "Active concentric ring electrode for non-invasive detection of intestinal myoelectric signals," Med. Eng Phys., Dec.2010.

[6] T.Y.Euliano, M.T. Nguyen, D. Marossero, and R.K. Edwards "Monitoring Contractions in Obese Parturients electrohysterography compared with traditional monitoring" Obstet&Gynecol, vol. 109, no.5, pp.1136-1140, May 2007

[7] G Li, Y Wang, L Lin, W Jiang, L L Wang, C-Y Lu and W. G Besio, "Active Laplacian electrode for the data-acquisition system of EHG", J. Phys.: Conf. Ser., vol 13, pp.330-335, 2005

Sensor Inteligente para la Monitorización de la Actividad Física y la Estimación del Gasto Metabólico en Mayores

D. Naranjo Hernández[2,1], L.M. Roa Romero[1,2], L.J. Reina Tosina[1,3], M.A. Estudillo Valderrama[2,1], G. Barbarov Rostán[1,2]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España, davidazuaga@gmail.com

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Sevilla, España

[3] Dpto. De Teoría de la Señal y Comunicaciones, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Resumen

Los perjuicios psicológicos y sociales que implican la pérdida de movilidad en las personas mayores, así como los gastos económicos asociados, justifican sobremanera la investigación y desarrollo de sistemas que tengan como objetivo preservar o recuperar su movilidad para alargar en la medida de lo posible su vida independiente. En el presente trabajo se presenta el diseño e implementación de un sensor inteligente de acelerometría para la monitorización de la actividad física y la estimación del gasto metabólico, el cual podrá ser utilizado en tratamientos preventivos que promuevan un envejecimiento activo y la vida independiente de las personas mayores, así como en la detección precoz de alteraciones que puedan ser indicativas de un deterioro psico-motor asociado al envejecimiento.

1. Introducción

En el 2030, un tercio de los europeos tendrá más de 65 años y el 40% de ellos no podrá alcanzar una calidad de vida digna de forma independiente, necesitando para ello de la ayuda de familiares y cuidadores profesionales y no profesionales [1]. El ejercicio físico y otras formas de actividad física proporcionan una gran cantidad de beneficios psicológicos y fisiológicos a las personas mayores, como la mejora de la capacidad cardiovascular, una disminución de la pérdida de masa muscular y ósea, reducción de la proporción de grasa, protección frente a estados de inflamación y activación del sistema inmunitario [2]. La actividad física ejerce un importante papel en la protección contra el deterioro funcional, retrasando y ralentizando el progresivo deterioro de las capacidades cognitivas y motoras que llevan a la incapacidad para la realización de las actividades cotidianas [2-3].

Estando demostrada la relación entre la pérdida de movilidad con la pérdida de la independencia, e incluso, con la mortalidad [4], resulta evidente que las intervenciones preventivas que tengan como objetivo preservar o recuperar la movilidad en los mayores, mejorarán tanto la cantidad como la calidad de su vida. Un conocimiento de la distribución e intensidad de los patrones de actividad e inactividad podría ayudar a cuantificar los umbrales de los niveles mínimos de actividad, con el objeto de perfeccionar la prescripción del ejercicio físico por parte del personal médico para obtener unos resultados preventivos óptimos [5].

La acelerométrica es el método comúnmente aplicado para la evaluación objetiva de la actividad física y el gasto metabólico en los estudios observacionales [6]. Algunos autores proponen utilizar el número acumulado de pasos al caminar como una estimación de la actividad física realizada [7]. Otros estudios proponen los minutos de actividad totales diarios [8] o utilizar una medida de la intensidad de la actividad [9]. La mayoría de los dispositivos acelerométricos tradicionales sólo almacenan una medida proporcional a la aceleración promedio en un determinado periodo de tiempo [6], [10]. También se han realizado propuestas basadas en la frecuencia de las transiciones posturales [11] y estimaciones del gasto energético [12]. Aunque son los sistemas basados en clasificaciones del tipo de actividad cotidiana realizada los que aportan mayor información sobre los patrones de comportamiento y hábitos de los usuarios monitorizados [13-14].

A pesar de todo, no existen todavía en el mercado soluciones económicas y eficaces con las que poder desarrollar un seguimiento personalizado y no intrusivo de las actividades cotidianas realizadas por los usuarios. En este sentido, el objetivo principal del presente trabajo será exponer una primera aproximación al diseño e implementación de un dispositivo de bajo coste para la monitorización de la actividad y la estimación del gasto metabólico que pueda ser aplicado al mayor número posible de escenarios, de forma independiente a su situación geográfica, como por ejemplo centros de día o residencias para personas mayores.

2. Descripción del Sistema

2.1. Arquitectura del Sistema

En este apartado se realiza una descripción de la arquitectura del sistema de monitorización, la cual ya fue presentada en [15], soportada en la base sobre un sensor inteligente denominado SoM (del inglés Sensor of Movements) para la monitorización personalizada y en tiempo real de la actividad física. El SoM ha sido concebido para ser integrado en un parche de piel biocompatible e impermeable que puede ser llevado de forma cómoda por el usuario en la espalda a la altura del sacro. Un adhesivo biocompatible es una novedosa solución para fijar el parche en ese lugar tanto tiempo como sea necesario, con el valor añadido de que evita la

posibilidad de que la persona olvide ponérselo, incluso mientras está tomando una ducha o está en la cama. El SoM se conecta con el Centro Remoto de Teleasistencia (CRT) a través de un dispositivo portable, el DAD (del inglés Decision and Analysis Device).

2.2. Diseño del SoM

El diseño del SoM, ya presentado en [15] puede descomponerse en los siguientes módulos (ver Figura 1):

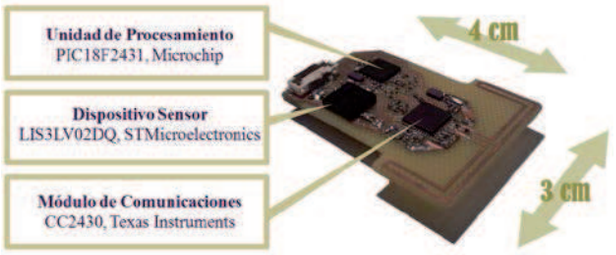


Figura 1. *Prototipo del SoM.*

- *Dispositivo sensor*: Responsable de la transducción de la señal biomédica monitorizada (aceleraciones en el caso del SoM) a una señal digital adecuada para su transmisión y/o procesamiento.
- *Módulo de comunicaciones*: Es responsable de la transmisión de la información biomédica y de la recepción de los comandos de configuración, descargando a la Unidad de Procesamiento de todas las tareas relacionadas con las comunicaciones.
- *Unidad de Procesamiento*: Su operación se descompone en uno o más Módulos de Procesamiento, de ejecución paralela, que tratarán de forma independiente las señales procedentes del dispositivo sensor para la detección de eventos de diferente naturaleza o para abstraer información relevante de dichas señales. La información relevante de cada Módulo de Procesamiento se estructura de forma secuencial en muestras de información, definidas en el tiempo mediante una frecuencia de muestreo configurable.

2.3. Descripción Funcional

En este apartado se realiza una descripción funcional del Módulo de Procesamiento que ejecuta en el SoM los algoritmos de estimación de nivel de actividad física. En este caso, cada muestra de información del Módulo de Procesamiento se corresponde con una variable que representa el nivel de actividad física del portador del sensor, estimado en el periodo transcurrido entre la muestra actual y la anterior. El clasificador distingue entre los siguientes niveles de actividad: nivel muy bajo (dormir, sentado), nivel bajo (comer, escribir), nivel medio (pasear, planchar) y nivel alto (subir escaleras, trabajo de casa intenso). En el algoritmo de procesamiento del clasificador las muestras de aceleración a 40 Hz son filtradas por un filtro paso de alta Butterworth de segundo orden con frecuencia de corte a 0.9 Hz ($A_{HP,x}$, $A_{HP,y}$ y $A_{HP,z}$). Después se realiza una estimación de la energía global de la actividad realizada sumando el cuadrado de 256 muestras de aceleración, multiplicando la componente vertical con un coeficiente de ponderación ($WeCo$ = 0.5) para dar mayor relevancia a las componentes horizontales en la estimación del nivel de actividad.

$$E_A = \sum_{i=0}^{255}\left(A_{\mathrm{HP,x}}(n-i)\right)^2 + \sum_{i=0}^{255} WeCo * \left(A_{\mathrm{HP,y}}(n-i)\right)^2 + \sum_{i=0}^{255}\left(A_{\mathrm{HP,z}}(n-i)\right)^2 \qquad (1)$$

La variable "nivel de actividad" es determinada dependiendo de la situación del valor de la variable E_A sobre las cuatro áreas establecidas por tres umbrales pre-configurados. El siguiente algoritmo muestra el método de clasificación utilizado:

IF $E_A <= LIMITE_{MB}$
  nivel de actividad = MUY BAJO;
ELSEIF $E_A <= LIMITE_B$
  nivel de actividad = BAJO
ELSEIF $E_A <= LIMITE_M$
  nivel de actividad = MEDIO;
ELSE
  nivel de actividad = ALTO;
END IF

3. Estimación del Gasto Metabólico

Un grupo de seis voluntarios realizó un conjunto de actividades cotidianas para validar la operación del clasificador del nivel de actividad física (nivel de actividad muy bajo, bajo, medio y alto).

- *Actividades de muy bajo nivel*: durmiendo (A1), sentado (A2).
- *Actividades de nivel bajo*: comiendo (A3), haciendo una manualidad (punto) (A4), de pié hablando (A5), escribir sentado (A6).
- *Actividades de nivel medio*: pasear (A7), lavar los platos (A8), planchar (A9), barrer de forma no intensa (A10).
- *Actividades de nivel alto*: bajar escaleras (A11), ejercicio físico (rotaciones repetidas del tronco, A12), andar rápido (A13), trabajos de casa intensos (A14), subir escaleras (A15).

El SoM fue programado para transmitir datos de forma continua el valor de la variable EA cada vez que se calculaba su valor (ver Figura 2). Los umbrales de la variable del nivel de actividad en el clasificador del nivel de actividad física fueron previamente fijados a través de un conjunto preliminar de experimentos. Durante los experimentos, el SoM clasificó correctamente el nivel de actividad en todos los casos, mostrando la viabilidad de la técnica de clasificación propuesta con un 100% de éxito en los experimentos realizados (ver Tabla 1).

Una vez mostrada la viabilidad del SoM y de los algoritmos propuestos para la estimación del nivel de actividad física, se procedió a evaluar la utilidad práctica de la variable E_A como estimador del gasto metabólico. Con tal propósito, en primer lugar se identificaron las actividades realizadas en los experimentos acudiendo al

código de estandarizado de actividades físicas propuesto en el Compendium of Physical Activities [16], el cual ha sido desarrollado para facilitar la comparación entre valores de intensidad de actividad física en estudios observacionales. El Compendium proporciona un esquema de codificación que asigna a cada actividad específica un código de cinco dígitos y su correspondiente nivel equivalente de intensidad metabólica (MET, en inglés). Se define un MET como el gasto metabólico asociado como estándar de una actividad de descanso (4.184 KJ Kg^{-1} h^{-1}). El gasto metabólico en METs asignado al resto de actividades se define entonces como la razón existente entre el gasto metabólico asociado a la actividad y el gasto metabólico de la actividad patrón de 1 MET.

Número de voluntarios	6
Hombres/Mujeres	3/3
Edad	27.8±6.4 años
Peso	85.3±25.2 Kg
Altura	170.7±11.9 cm
Número total de experimentos	90
Número total de actividades	15
Número total de errores	0

Tabla 1. *Características de los experimentos realizados para la clasificación del nivel de ADL.*

La Tabla 2 muestra la correspondencia entre las actividades realizadas en los experimentos, el código asociado a la misma según el Compendium y su equivalente en METs. La Figura 3 representa gráficamente la correspondencia entre el logaritmo en base 10 del valor medio de la variable E_A para cada una de las actividades con el logaritmo en base 10 de su equivalente en METs.

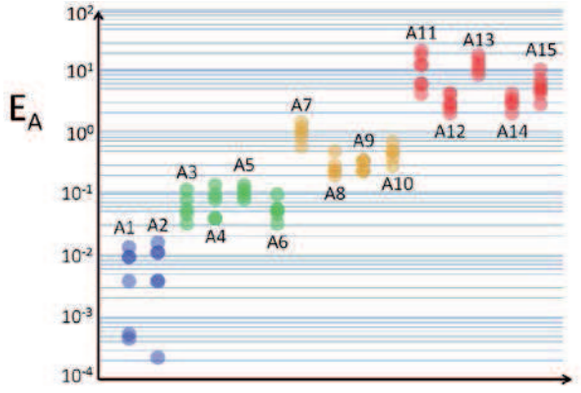


Figura 2. *Variable E_A en los experimentos de nivel de actividad física.*

La correlación lineal observada permite establecer la siguiente relación lineal entre los valores de la variable E_A y su equivalente aproximado en METs, obtenida mediante aproximación de mínimos cuadrados.

$$\log_{10}\left(METs_{equivalente}\right) = 0.228 \cdot \log_{10}\left(E_A\right) + 0.487 \quad (2)$$

A partir de la ecuación anterior y teniendo en cuenta las definiciones realizadas en el Compendium, es posible establecer la siguiente ecuación como aproximación a la estimación del gasto metabólico asociado a una actividad:

$$GM = \frac{10^{0.228 \cdot \log_{10}(E_A)+0.487} \cdot 4.184 \cdot m}{60 \cdot \Delta t} \quad (3)$$

donde *GM* es el gasto metabólico asociado a la actividad en KJ, *m* es la masa del usuario en Kg y Δt es el tiempo que ha durado la actividad en minutos.

ACTIVIDAD	CÓDIGO	METS
Durmiendo	07030	0.9
Sentado	07021	1
Comiendo	13030	1.5
Manualidad (punto)	05080	1.5
De pié, hablando	09050	1.8
Escribiendo, sentado	09040	1.8
Paseando	17250	3.5
Lavando los platos	05041	2.3
Planchando	05070	2.3
Barriendo	05010	3.3
Bajando escaleras	17070	3
Ejercicio físico	15300	4
Andando (rápido)	17220	5
Trabajos de casa intensos	05027	4
Subiendo escaleras	17130	8

Tabla 2. *Códigos y METs correspondientes a las actividades de los experimentos.*

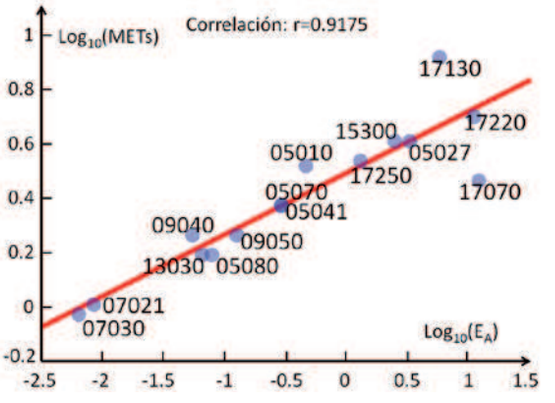


Figura 3. *Correspondencia entre* $\log_{10}(E_A)$ *y* $\log_{10}$(METs) *en las actividades realizadas.*

4. Conclusiones

En el presente trabajo muestra el diseño hardware y software de un sensor inteligente portable y económico para la monitorización de la actividad física. En su desarrollo se ha empleado una arquitectura modular que facilita la actualización tecnológica del dispositivo y la integración de nuevas funcionalidades y servicios. Los resultados han mostrado la viabilidad del dispositivo así

como del algoritmo de estimación del nivel de actividad física (100% de acierto en las pruebas de laboratorio).

Además, ha sido posible establecer una ecuación que aproxima el gasto metabólico asociado con la realización de las actividades cotidianas de la vida diaria (ADL). Esta aproximación es válida para todas las actividades realizadas salvo las correspondientes a bajar escaleras, donde el gasto metabólico asociado está sobreestimado, y subir escaleras, donde está subestimado. Estos resultados eran previsibles, ya que subir escaleras supone un mayor esfuerzo respecto del movimiento horizontal debido a la oposición que realiza la fuerza de la gravedad. Por el contrario, al bajar las escaleras se beneficia de su efecto. Actualmente se está investigando una mejora del software de clasificación del nivel de actividad para poder distinguir actividades que impliquen desplazamientos en la dirección vertical, con el objeto de corregir la ecuación de estimación del gasto metabólico para obtener una mejor aproximación en todos los casos.

Una vez adaptado el sistema a personas mayores, la información proporcionada por el dispositivo permitirá promover intervenciones y tratamientos preventivos basados en programas de ejercicio y actividades con el objeto de disminuir el riesgo de discapacidad, mejorando la movilidad e independencia de las personas mayores. Además, el sistema de monitorización propuesto podría ser utilizado por parte del personal médico en el seguimiento y prescripción del ejercicio físico para un control preventivo óptimo, y en la detección de situaciones de alarma ante comportamientos inusuales en la persona (no se ha levantado de la cama en su horario habitual, no se detecta actividad durante un periodo de tiempo definido) u otras alteraciones en las rutinas de actividad relacionadas con patologías psicomotrices (Alzheimer, demencia, esclerosis múltiple, etc.)).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia, Junta de Andalucía, bajo el Proyecto P08-TIC-04069 y por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, bajo el proyecto PI082023. El CIBER-BBN es una iniciativa enmarcada en el VI Plan Nacional I+D+i 2008-2011, Iniciativa Ingenio 2010, programa Consolider, Acciones CIBER y financiada por el Instituto de Salud Carlos III con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Referencias

[1] Zouba N, Bremond F, Thonnat M. An Activity Monitoring System for Real Elderly at Home: Validation Study, *7th IEEE International Conference on Advanced Video and Signal Based Surveillance*, pp. 278-285, 2010.

[2] Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Ein-Mor E, Jacobs JM. Physical Activity, Function, and Longevity Among the Very Old, *Arch Intern Med*, vol. 169, num. 16, pp.1476-1483, 2009.

[3] Hirvensalo M, Rantanen T, Heikkinen E. Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of independence in the community-living older population, *J Am Geriatr Soc*, vol. 48, pp. 493–8, 2000.

[4] Groessl EJ, Kaplan RM, Rejeski WJ, Katula JA, King AC, Frierson G, Glynn N, Fang-Chi Hsu, Walkup M, Pahor M. Health-Related Quality of Life in Older Adults at Risk for Disability, *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 33, num. 3, 2007.

[5] Lord S, Martin Chastin SF, McInnes L, Little L, Briggs P, Rochester L. Exploring patterns of daily physical and sedentary behaviour in community-dwelling older adults, *Age and Ageing*, vol. 0, pp. 1–6, 2011.

[6] Van Hees VT, Pias M, Taherian S, Ekelund U, Brage S. A method to compare new and traditional accelerometry data in physical activity monitoring, *IEEE International Symposium on a World of Wireless Mobile and Multimedia Networks*, pp.1-6, 2010.

[7] Yang C.C., Hsu Y.L. A Review of Accelerometry-Based Wearable Motion Detectors for Physical Activity Monitoring, *Sensors 2010*, vol. 10, pp. 7772-7788, 2010.

[8] Gerdhem P, Dencker M, Ringsberg K, Åkesson K. Accelerometer-measured daily physical activity among octogenerians: results and associations to other indices of physical performance and bone density", *Eur J Appl Physiol*, vol. 102, pp. 173–180, 2008.

[9] Dinh A., Teng D, Li Chen, Yang Shi, McCrosky C, Basran J, Del Bello-Hass V. Implementation of a Physical Activity Monitoring System for the Elderly People with Built-in Vital Sign and Fall Detection, *6th Int Conf on Inf Tech: New Generations*, pp.1226-1231, 2009.

[10] Makikawa A, Asajima S, Shibuya K, Tokue R, Shinohara H. Portable physical activity monitoring system for the evaluation of activity of the aged in daily life, *24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society*. vol.3, pp. 1908-1909, 2002.

[11] Copeland JL, Eslinger DW (2009) " Acceleremoter assessment of physical activity in active, healthy older adults", *J Aging Phys Act*, vol. 17, pp. 17–30, 2009.

[12] Choi JH, Lee J, Hwang H., Kim JP, Park J., Shin K. Estimation of Activity Energy Expenditure: Accelerometer Approach, *27th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society*, pp.3830-3833, 2005.

[13] Najafi B, Aminian K, Paraschiv-Ionescu A, Loew F, Bula CJ, Robert P. Ambulatory system for human motion analysis using a kinematic sensor: monitoring of daily physical activity in the elderly, *Transactions on Biomedical Engineering, IEEE*, vol.50, num.6, pp.711-723, 2003.

[14] Yang C.C., Hsu Y.L. Algorithm Design for Real-time Physical Activity Identification with Accelerometry Measurement, *33rd Annual Conference of the IEEE of Industrial Electronics Society*, pp. 2996-3000, 2007.

[15] Naranjo D, Roa LM, Reina LJ, Estudillo MA. Personalización y Adaptación Continua al Medio en un Sistema de Detección de Caídas, Actas XVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Madrid, 2010.

[16] Ainsworth et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities, *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 32, num. 9, Suppl, pp. S498-S516, 2000.

An Integrated Platform Enabling Theranostic Applications at the Point of Primary Care (TheraEDGE)

A. Homs-Corbera[1,2], J. Samitier[1,2], F. Guasch[3]

[1] Departamento de Electrónica, Facultat de Física, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, Spain, ahoms@ibecbarcelona.eu

[2] Nanobioengineering Group, Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, Spain

[3] Biokit SA, Werfen Group, Lliçà d'Amunt, Spain

Abstract

TheraEDGE is an industry-driven project to accelerate the adoption of theranostics applications in Primary Care, built around the high-incidence clinical case of early-diagnosing of lower respiratory tract infections. TheraEDGE aims to simultaneous test for different pathogens and their antibiotic resistance resulting in enhanced clinical outcomes, improved patient healthcare and reduced costs. In the first three years of the project different pathogen detection techniques and miniaturized sample preparation systems have been explored and implemented in order to individuate the best alternative to build a commercially feasible diagnostics system based on single use disposable cartridges. The sensitivity of the final detection system is compatible with the defined requirements of non-amplified samples collected with primary care protocols and the estimation of a single analysis time once fully implemented is currently of about 30 minutes. The instrument and the cartridge have been designed and prototyped in order to meet clinical usability requirements defined by the CLIA-waived standards of the FDA. Another aspect of the project has been the development of an information and communication system architecture aimed to standardize Point of Care Testing (POCT) instruments interoperability and to support General Practitioners in patient management and clinical decision-making.

1. Introduction

Pathologic microorganisms, such as some sorts of bacteria, viruses, fungi and parasites, may undergo changes that diminish the efficiency of the medications used to cure the infections they cause. This is known as antimicrobial or drug resistance and is a major health concern since a non treatable infection can spread easily, may kill, and is associated to very important costs to individuals and society. Community-acquired Lower Respiratory Tract Infections (CA-LRTI) are a common cause of acute illness in the elderly and the most common reason for consultation with the general practitioner. The spectrum of associated diseases ranges from a mild mucosal infection, to acute bronchitis or acute exacerbation of chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), infective exacerbation of asthma, to overwhelming parenchyma infection in patients with community-acquired pneumonia (CAP). Analogously, the number of pathogens related to LRTI with various susceptibilities to antimicrobials is very large challenging diagnostic microbiology [1]. As a result, the diagnose of CA-LRTI in primary care is very challenging, currently being based primarily on medical history and physical examination since only few patients undergo laboratory investigations. These diagnostic uncertainties have resulted in prescriptive misuse, which largely explains the escalating antibiotic resistance of common bacterial respiratory pathogens in the community.

In order to overcome current limitations on the accurate diagnostic and treatment of this and other microorganism-based infections the Theraedge Point of Care (POC) medical systems are expected to:

- **Improve treatment efficiency and reduce current pathogens antibiotic resistance growth** by eliminating diagnostic uncertainties and pointing out the correct specific treatment.
- **Achieve a faster clinical turnaround** by enabling clinical decision-making in less than 30 minutes from sample extraction to result delivery.
- **Improve analytical performance** by employing novel detection techniques with higher specificity and sensitivity than currently being used alternative POC analytical methods.
- **Stress usability and robustness** by promoting the development of standard analytical and operational platforms.
- **Provide economic systems** by promoting therapeutic education and compliance to generate more efficient healthcare economics.

To achieve these objectives an industry-driven multidisciplinary international team of engineers, researchers and medical doctors, leaded by the Spanish clinical diagnostics company Biokit SA, is cooperating in close relationship. The developing consortium is integrated by: University of Antwerp (BE), University of Linköping (SE), University of Bielefeld (DE), University of Cambridge (UK), Technical University of Dresden (DE), University of Twente (NL), IMM Mainz (DE), University of Barcelona (ES), Hospital Clínic of Barcelona (ES), Clinical Research Associates & Consultants (SK), Medical Device Consultancy (UK), Tekever (PT), Ridgeback (IT), Systelab Technologies (ES), NTE-Sener (ES), and Biokit (ES).

2. Medical System Overview

The complete medical system is organized as three main platforms (Figure 1) interacting together to perform as a complete diagnostic and data-base structure fully supporting general practitioners.

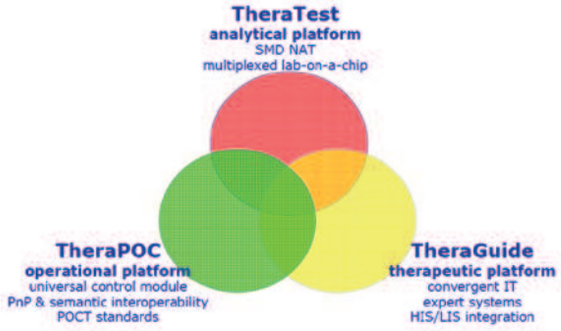


Figure 1. *Theraedge medical system integrating platforms.*

Communication between the three platforms is being taken into consideration during the project in order to optimize integration at the end of the development of the different system parts.

2.1. TheraTest Platform

It consists of a disposable cartridge, or Lab-on-a-Chip (LOC) device, based detection subsystem operated by a computer size controlling instrument in order to perform all the analytical operations needed on the original clinical sample. This device performs all the operations ranging from nucleic acid (NA) extraction to pathogens detection, and quantification, exploiting fluidics at the microscale and very sensitive fluorescence and LASER based novel detection techniques. It supports multi-marker assays with no need for NA amplification. This platform is aimed to become a key enabler for NA Testing at the POC by providing less complex, faster, more sensitive and more specific assays.

2.2. TheraPoc Platform

It corresponds to an architecture that provides Plug and Play semantic interoperability and creates opportunities for the standardization of POCT instruments and information systems. As a remarkable achievement it offers radical usability, robustness and vendor interoperability improvements. At the end of the project it is intended that practitioners will be able to run out-of-the-box multiple compliant devices even from one single PDA-based operator interface.

2.3. TheraGuide Platform

It is build up of a set of applications constructed on a convergent Information and Communication Technologies (ICT) platform that supports general practitioners in their patient management and clinical decision-making. Furthermore, it will provide therapeutic services for patient education and compliance monitoring in order to fight antibiotic misuse and abuse.

3. Results

The activities in the first three years have allowed achieving most of the technical and programmatic milestones of the project established for this period. In general terms, the consortium has not identified any showstopper that could endanger the potential deployment of a multi-marker nucleic-acid amplification free molecular diagnostic device in primary care settings fulfilling the requirements of short turnaround times and usability.

Having defined the consolidated Product Design Requirements during the first year, the consortium progressed during the second and third years towards the consolidation of the system design and production of first integrated prototype that would eventually meet the clinical, analytical and economical needs of primary care and hospital deployed molecular In Vitro Diagnostic (IVD) devices.

The collaboration and inputs from GRACE (A Network of Excellence funded by FP6) provided great accuracy of user requirements with a global European perspective on the first year. During the second and third year, this collaboration has been instrumental in performing the test campaign to determine the thresholds of colonization/infection on the selected panel. The results of this test could have an enormous impact in future health technology assessment studies to further strengthen the need and utilization of molecular tests versus other less sensitive and slower diagnostic alternatives in order to discriminate the clinical relevance of an identified pathogen in a clinical setting.

The technological developments in the first year had focused on defining a common bioassay protocol bringing together the developments of the 4 innovation panels of TheraEDGE to advance into an integrated and complete TheraTest platform of a single button usage after sample extraction useful and attractive to clinical practitioners. During the second year, a close collaboration with the partners involved in the assay protocol selection, cartridge design and detection system development achieved great progress defining the design of each step of the bioassay and accomplishing an increased robustness and simplification of the system. Continued cooperation and open discussions during the third year have meant a turning point into defining the interaction points of the different project expertise's and platforms and to steadily converge to the complete molecular IVD analytical device while evolving its different innovative blocks in parallel.

Both the operational and therapeutic platforms of TheraEDGE have been specified in detail, with the corresponding definitions for their utilization and workflow procedures. TheraEDGE has performed an exhaustive analysis of the clinical, technical, operational and legal implications of deploying a product intended to aid doctors in their clinical decision. The complexity and innovation character of TheraGUIDE has triggered the need to extend the product deployment and market study with a Health Technology Assessment to evaluate its commercial success and potential reimbursement in

public healthcare systems. Most of the Therapist and TheraGuide platforms objectives have been already fulfilled with their implementation and a proof-of-concept demonstration held at the Hospital Clinic of Barcelona. For the TheraTest Platform significant progress has been already done and the main achievements accomplished so far in this direction can be resumed as follows.

3.1. Sample Extraction & Cells Lysis on the Disposable Cartridge

The bioassay protocol for sample extraction and lysis has been optimized, simplified and readapted to comply with a miniaturized microfluidic device implementation. This part of the complete analytical protocol consists on, once the patient sample has been collected, cleaning up the sample and to separate the genetic material from the cells.

The optimized process complies with the time requirements for a POC device and shows high efficiency for different microorganisms [1,2]. Intensive collaboration between microbiologists, from Biokit SA and the University of Antwerp, and engineers, from the IMM and the University of Barcelona, has culminated with the fabrication and test of a polymeric microfluidic device accomplishing these steps of the bioassay (Figure 2) together with the NA extraction and purification step. The protocol has been implemented and successfully tested on this Lab-on-a-Chip (LOC) by trained biologists [3,4,5].

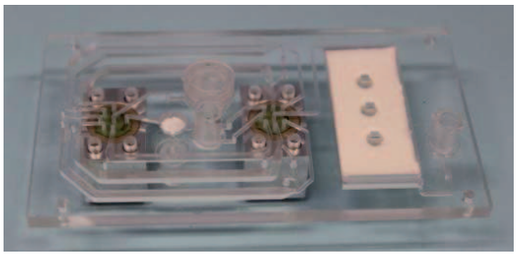


Figure 2. *Lab-on-a-Chip polymeric device integrating all the different steps for the sample preparation and nucleic acid extraction and concentration.*

The integration of this device into the final disposable cartridge has been already accomplished.

3.2. Nucleic Acid Purification & Concentration

This step of the bioassay protocol was originally developed independently from the previous one but as integration increased it was finally miniaturized and incorporated into the initial sample extraction microfluidics prototype [Figure 2]. It consists basically on collecting the NA from the sample and concentrating them in a clean buffer. This is a critical analytical step for achieving the needed yields of NA from the sample in order to obtain optimal amplification free detection sensitivity.

A system based on filtering Fujifilm membranes was first successfully tested using regular analytical laboratory means and instruments. Finally it was miniaturized and further tested on the LOC device together to the sample extraction and lysis part [3,4,5].

3.3. Nucleic Acid Fragmentation

This operation is needed in order to shorten the length of NA fragments and consequently to improve the overall detection performance by easing the attachment of fluorescent and magnetic labels to them. LOC hydrodynamic shearing methods combined with subtle thermal effects were explored on glass prototypes (Figure 3) at the University of Twente, achieving 10kbp to 6kbp fragment lengths [6]. Needed microfluidic pressures showed to be too high (over 1 b ar) for a reasonable implementation on a clinical POC device.

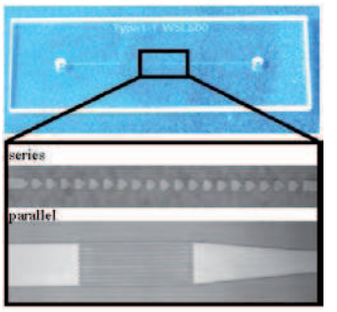


Figure 3. *Glass microfluidic structure used to fragment NA.*

Redesign of these initial prototypes in close collaboration with NTE-Sener, IMM and the University of Barcelona, in order to consider main instrument and LOC restrictions, led to a more relaxed microfluidic structure. This latest structure showed to be easier to fabricate and worked at lower pressures. The structure has been recently fabricated and integrated in the full polymeric disposable cartridge being pendent of final verifications.

3.4. Detection System

Different detection systems were explored during the project in order to achieve a highly sensitive analysis, but also to be able to build a system of reasonable size and at a competitive commercial cost. During the first year of this project, the development of this part focused in two main approaches, namely: the confocal microscopy [7] and the spectral based approaches [8]. The first of these approaches showed to be very sensitive and suitable for disposable cartridge integration but at a very high instrumentation cost [7,9].

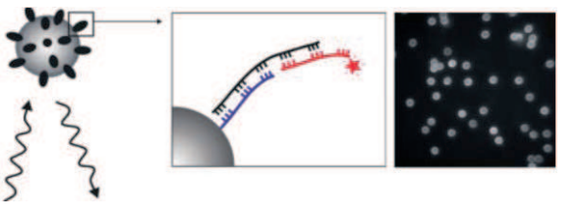


Figure 4. *Schematic principle of the bead-based fluorescence assay for amplification-free specific detection of target DNA.*

As a result, during the second and third years the universities of Cambridge and Bielefeld, have stretched their collaboration with the LOC and main instrument integrators on the Theraedge project, and proposed a different approach. This novel approach has meant a great progress in terms of system simplification and cost reduction making it more suitable for POC applications. This has been achieved by replacing the confocal system

by a sensitive direct imaging system based on beads [10] at the cost of losing molecular sensitivity and slightly complicating the microfluidic cartridge. The basic principle of this method is shown in Figure 4. On the other hand, the parallel work done on spectral approach (Figure 5) at the University of Dresden has shown the possibility to potentially combine it with the direct imaging system in order to increase the number of detectable pathogenic targets on a simpler way.

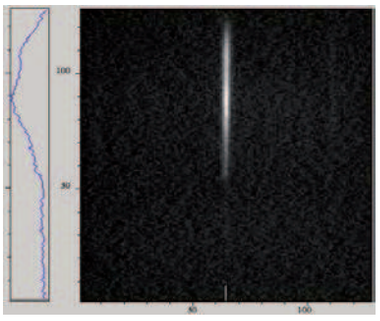


Figure 5. *Obtained emission spectra of one hybridized particle acquired by prism-based spectral detection.*

3.5. Disposable Cartridge & Controlling Main Instrument Integration

Finally, bioassay and detection systems definition have allowed identifying the disposable polymeric full cartridge main components. A complete design of the cartridge has been done and developed and the majority of the elements required to perform the analytical process have been successfully tested. With the present design is possible to fulfil two of the main goals of the project, being a cartridge free of wet interfaces, and meeting the requirements of a CLIA-waiver status.

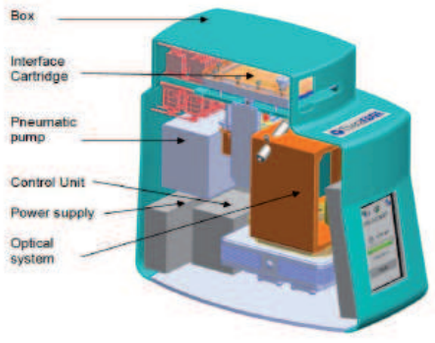


Figure 6. *Current design of the first Controlling Main Instrument prototype.*

Furthermore, the definition of the cartridge to main controlling instrument thermal, mechanical and optical, interfacing parts done before the implementation of both has allowed a parallel advance of the engineering work. Initial tests with the complete prototype cartridges and instrumentation have been performed for system control validation. The main controlling device developed at NTE-Sener (Figure 6) has also the capability of processing the acquired data and communicating through the TheraPoc and TheraGuide platforms. Usability and simplicity have been cared to the extreme and it is currently being further tested and optimized.

4. Conclusions

The sensitivity of the proposed detection system for TheraEDGE, is compatible with the detection requirements of non-amplified samples collected with the protocols of primary care. The short turnaround times of 30 minutes seem feasible with the present alternative. Both the instrument and cartridge prototypes are in-line to meet the usability requirements defined by the CLIA-waived standards of the FDA, which would also be applicable for the European IVD markets. Also, an important competitive advantage of TheraEDGE is its multianalyte capability and an effort has been done to keep the overall system and its disposables at an affordable by public healthcare systems cost.

Acknowledgements

This work was financially supported by the THERAEDGE Project (FP7-ICT-2007-216027), funded by the 'Information and Communication Technologies' programme under the 7th Research Framework Programme of the European Union.

References

[1] Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. *Journal of Clinical Microbiology*, Vol 47, No 1, 2009, pp 21-31 (ISSN: 0095-1137).

[2] Van Heirstraeten L, Lammens C, Loens K, Goossens H, Ieven M, Malhotra-Kumar S. *50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Boston (US), 2010, D170.

[3] Roeser T, Nieto Álvarez B, Camps Serra M, Drese KS, Homs Corbera A, Goossens H, Landgraf BE, Malhotra-Kumar S, Schwind C, Spang P, Van Heirstraeten L, Ritzi-Lehnert M. *Lab-on-a-Chip European Congress 2011*, Hamburg (DE), 2011.

[4] Roeser T, Van Heirstraeten L, Spang P, Schwind C, Nieto Álvarez B, Camps Serra M, Landgraf BE, Guasch F, Homs Corbera A, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Drese KS, Ritzi-Lehnert M. *Mikrosystemtechnik Kongress 2011*, Darmstadt (DE), 2011.

[5] Van Heirstraeten L, Roeser T, Spang P, Nieto B, Camps M, Landgraf B, Schwind C, Drese KS, Ritzi-Lehnert M, Goossens M, Malhotra-Kumar S. *21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, Milan (IT), 2011, P1909.

[6] Shui L, Jin M, Bomer JG, Carlen ET, van den Berg A. *Proceedings of the 21st Micromechanics & Microsystems Europe Workshop (MME)*, Enschede (NL), 2010, pp 124-127 (ISBN: 9789081673716).

[7] Ranasinghe RT, Brown T. *Chemical Communications*, Vol 47, 2011, pp 3717-3735 (ISSN: 1359-7345).

[8] Ries J, Petrov EP, Schwille P. *Biophysical Journal*, Vol 95, 2008, pp 390-399 (ISSN: 0006-3495).

[9] Yahiatene I, Klamp T, Schüttpelz, Sauer M. *Proceedings of the International Society for Optics & Photonics (SPIE) 2011*, Vol 7905, California (US), 2011 (ISBN:9780819484420).

[10] Klamp T, Yahiatene I, Lampe A, Schüttpelz, Sauer M. *Proceedings of the International Society for Optics & Photonics (SPIE) 2011*, Vol 7905, California (US), 2011 (ISBN: 9780819484420).

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Procesamiento de Señal 3

Moderadores: J. Joaquín Rieta, Daniel Sánchez Morillo
Aula C: HP

Hewlett-Packard

HP es una empresa tecnológica que opera en más de 170 países de todo el mundo. Exploramos de qué manera pueden ayudar la tecnología y los servicios a las personas y a las empresas a afrontar sus problemas y desafíos y a hacer realidad sus posibilidades, aspiraciones y sueños. Aplicamos nuevos conocimientos e ideas con el fin de crear experiencias tecnológicas más sencillas, valiosas y de confianza, mejorando al mismo tiempo de manera continua el modo en que nuestros clientes viven y trabajan.

Datos breves sobre HP:

- HP se constituyó en 1939.
- Corporate headquarters are in Palo Alto, Calif.
- Meg Whitman es consejera delegada y presidente.
- HP es la mayor compañía de TI del mundo, con un total de ingresos de 126.000 millones de dólares en el año fiscal 2010.
- Clasificación de HP en la lista Fortune 500 de 2010: No. 10.
- HP cuenta aproximadamente con 324.600 empleados en todo el mundo.

¿SABÍA QUE?

- Entregamos más de 1 millón de impresoras a la semana.
- En 2010 entregamos 64 millones de PCs, el equivalente a 2 PCs por segundo.
- Uno de cada tres servidores entregados en todo el mundo es de HP.
- HP Software permite realizar llamadas en más de 300 millones de teléfonos móviles a clientes de todo el mundo.
- HP ayuda a 50 millones de clientes a almacenar más de 4.000 millones de fotos en línea.
- HP Enterprise Services opera 5,8 millones de cuentas comerciales y procesa 78 millones de transacciones anuales, lo que supone 21 billones de dólares al año.

Copyright © 2011 Hewlett-Packard Development Company, L.P. T

Selección de características espectrales procedentes de la señal de flujo aéreo en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño

G.C. Gutiérrez Tobal[1], R. Hornero Sánchez[1], D. Álvarez González[1], J.V. Marcos Martín[1], F. del Campo Matías[2]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, gguttob@gmail.com

[2] Servicio de Neumología, Hospital Río Hortega, Valladolid, España, fsas@telefonica.net

Resumen

Este trabajo se ha centrado en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea hipopnea del sueño (SAHS). Para ello se ha construido un modelo de regresión logística con características espectrales seleccionadas automáticamente mediante introducción de variables paso a paso hacia delante (step-forward logistic regression, SLR). Dichas características se han obtenido de una región de muy bajas frecuencias, [0.017-0.058] Hz., de la densidad espectral de potencia (DEP) de 148 registros de flujo aéreo (FA). La capacidad de evaluación diagnóstica del modelo SLR se ha medido en términos de sensibilidad, especificidad, precisión y área bajo la curva receiver operating characteristics (AROC), alcanzando unos valores de 86%, 64.6%, 79 % y 0.865, respectivamente. La validez de los resultados se ha procurado mediante validación cruzada dejando uno fuera. Los resultados obtenidos sugieren que el tratamiento conjunto de la información espectral obtenida de registros FA resulta de utilidad en la ayuda al diagnóstico del SAHS.

1. Introducción

El síndrome de la apnea hipopnea del sueño (SAHS) es una enfermedad caracterizada por la aparición de periodos de ausencia total (evento de apena) o reducción significativa (evento de hipopnea) del flujo aéreo (FA) durante el sueño [1]. Su prevalencia se sitúa entre un 1% y un 5% de la población adulta occidental, aunque se estima que existe otro 5% que aún no ha sido diagnosticado [2]. El SAHS se ha relacionado con otras graves afecciones como: hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, disfunción neurocognitiva y accidentes cerebrovasculares [3]. Además, la hipersomnolencia diurna, característica de la enfermedad, se ha asociado al aumento de riesgo de accidentes laborales [4] y de tráfico [5].

El estándar utilizado para el diagnóstico del SAHS es la polisomnografía nocturna (PSG) [3]. Para determinar la presencia y severidad de la enfermedad, los especialistas clínicos utilizan el índice de apnea hipopnea (IAH) extraído de ella. Este parámetro estima el número de eventos de apnea e hipopnea por cada hora de sueño del paciente. La PSG ha demostrado su eficacia pero resulta compleja y costosa, lo que supone un aumento en el tiempo de espera para poder realizarla. En España, la espera se sitúa en un promedio de 5 meses [6].

Las limitaciones de la PSG han puesto de manifiesto la necesidad de encontrar alternativas diagnósticas. Dichas alternativas se han centrado en el análisis automático de un número reducido de señales, siendo el análisis de la señal FA una de ellas.

Se han llevado a cabo numerosos estudios centrados en la señal FA para la ayuda al diagnóstico del SAHS [7-11]. Algunos realizan su análisis sobre la señal en el dominio del tiempo, basándose en detectar eventos respiratorios para tratar de estimar el IAH [7-9]. Otros muestran la utilidad del análisis espectral empleando técnicas basadas en la transformada rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform*, FFT) [10] y en la transformada de Hilbert [11].

La construcción de modelos de regresión logística a partir de características extraídas de señales biomédicas también se ha empleado con éxito en el estudio del SAHS. De esta manera, existen estudios en los que se seleccionan características espectrales, no lineales y estadísticas, extraídas de la señal de saturación de oxígeno en sangre (SaO_2) [12]. También hay estudios que seleccionan características de la señal FA, junto con datos antropomórficos de los pacientes y puntuaciones obtenidas de encuestas realizadas por los mismos [9].

En el presente estudio se ha realizado un análisis espectral sobre registros de FA obtenidos mediante un sensor de tipo termistor. Para ello se han extraído varias características de una banda situada a muy bajas frecuencias en la densidad espectral de potencia (DEP) de cada uno de estos registros. La hipótesis de partida es que dichas características contienen información complementaría que, analizada de forma conjunta, puede resultar útil en el estudio del SAHS. Por este motivo, el objetivo del estudio es construir un modelo de regresión logística con aquellas características seleccionadas automáticamente mediante introducción de variables paso a paso hacia delante (S*tep-forward Logistic Regression*, SLR).

2. Sujetos y Señales

La población bajo estudio utilizada en este trabajo ha constado de 148 sujetos, 100 SAHS positivo y 48 SAHS negativo. Todos ellos eran sospechosos de padecer la

enfermedad antes del diagnóstico, presentando síntomas típicos como hipersomnolencia diurna, ronquidos y apneas referidas. En la tabla 1 se muestran varios parámetros demográficos y clínicos de interés, entre los que se encuentran la edad, el índice de masa corporal (IMC), el IAH de cada grupo y el tiempo medio de los registros (media ± desviación típica). Los especialistas clínicos han considerado como condición de diagnóstico positivo un IAH≥10 eventos/hora.

Los registros de FA fueron obtenidos en la unidad del sueño del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, como parte de la PSG realizada a los pacientes. La PSG fue llevada a cabo mediante un polígrafo Alice 5 de Philips Healthcare-Respironics. Para registrar la señal FA se utilizó un sensor de tipo termistor y una frecuencia de muestreo de 10 Hz. En la figura 1 se muestra un ejemplo de 90 segundos de la señal procedente del termistor, incluyéndose un segmento de respiración normal y un evento de apnea. La metodología utilizada fue aprobada por la junta de revisión de estudios sobre pacientes del hospital y todos los sujetos dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio.

3. Métodos

3.1. DEP: banda de interés

La DEP de los registros se estimó mediante el método de Welch [13]. Para ello se utilizó una ventana deslizante de Hanning con solapamiento del 50% y tamaño de segmento de 900 muestras (90 segundos).

En la figura 2 se observa una representación conjunta de la DEP del grupo SAHS positivo y del grupo SAHS negativo. Para llevar a cabo dicha representación se utilizó la mediana de los valores de amplitud de la DEP de cada registro, para cada frecuencia. Se escogió la mediana por ser más robusta frente a valores espurios que la media. Esta figura muestra de forma cualitativa una región de muy bajas frecuencias en la que la amplitud de la DEP conjunta del grupo SAHS positivo es sensiblemente superior a la del grupo SAHS negativo.

Para confirmar la existencia de una banda de interés a muy bajas frecuencias, también se realizó un análisis con test de significanción sobre los valores de amplitud de cada componente frecuencial. La prueba de Lilliefors indicó que los datos no siguen una distribución normal, por lo que el test de significanción empleado fue Kruskal-Wallis.

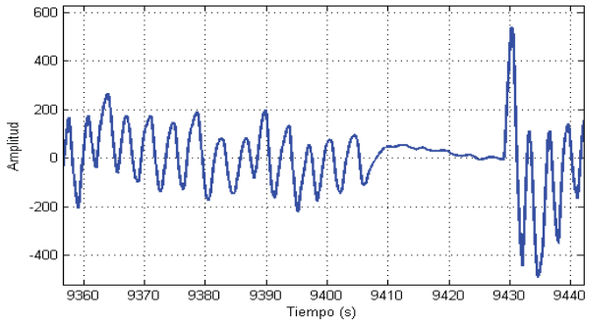


Figura 1. *Ejemplo de 90 segundos de la señal FA procedente de termistor.*

En la figura 3 se representan los *p-valores* obtenidos de la comparación, para cada frecuencia, de las DEPs de ambos grupos. Se puede apreciar que existe una región a muy bajas frecuencias en la que se alcanzan diferencias significativas (*p-valor*< 0.01). La banda de interés seleccionada, [0.017-0.058] Hz., fue obtenida como aquella en la que las diferencias entre grupos indicaban *p-valor*<10^{-8}.

3.2. Extracción de características

Tras la obtención de la banda de frecuencias de interés, se extrajeron hasta siete características espectrales de ella: amplitud de pico (*AP*), potencia (P_B), distancia de Wootters (*DW)* y los momentos estadísticos del primer al cuarto orden (M_1-M_4).

AP y P_B son características espectrales clásicas. *AP* es el máximo de la DEP en la región de interés y P_B el área bajo la curva de esa misma región. Estos parámetros pueden calcularse mediante las siguientes expresiones:

$$AP = \max_{DEP\in[0.017-0.058]} \{DEP(f)\}, \quad (1)$$

$$P_B = \sum_{f=f_i}^{f_{N-1}} \frac{DEP(f_i) + DEP(f_{i+1})}{2} \cdot (f_{i+1} - f_i), \quad (2)$$

con f (Hz.) ∈ [f_i, f_{N-1}], i=1, 2,…,N-1 y N≡ nº de puntos de la DEP en la región de interés.

DW es una medida de desequilibrio que calcula la distancia, definida según Wootters [14], de la DEP normalizada a una distribución probabilística uniforme. Alternativamente, se puede considerar también como una medida de la irregularidad de la señal. Es posible obtenerla mediante la expresión:

$$DW = ar\cos\{\sum_{f=f_1}^{f_2} \sqrt{DEP_{norm}(f)} \cdot \sqrt{1/N}\}, \quad (3)$$

Este parámetro toma valores más bajos cuanto más parecida sea la DEP_{norm} a una distribución uniforme, es decir, cuanto más distribuida esté la potencia a través de sus componentes frecuenciales. Por el contrario, toma valores más altos cuanto menos se parezca a una distribución uniforme, es decir, cuanto más concentrada esté la potencia de la señal a lo largo de su espectro.

Características	Todos	SAHS$^+$	SAHS$^-$
Nº Sujetos	148	100	48
Edad (años)	50.9±11.7	51.9±11.4	48.7±12.1
Hombres (%)	79.1	85.1	66.7
IMC(kg/m^2)	29.1±4.6	29.7±4.7	27.6±4.9
T. de registro (h)	7.24±0.38	7.23±0.36	7.27±0.43
IAH(e/h)	-	32.9±24.3	4.0±2.4

Tabla 1. *Datos clínicos y demográficos de la población bajo estudio*

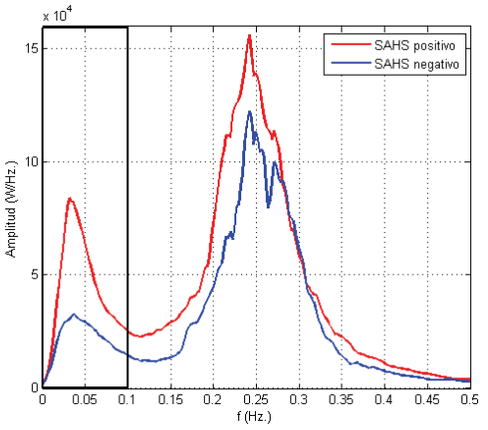


Figura 2.*Representación conjunta de la DEP de los grupos SAHS positivo y SAHS negativo*

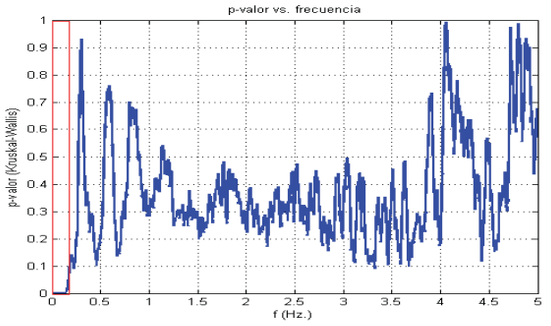


Figura 3.*p-valor vs. frecuencia en la DEP. Banda de interés delimitada en color rojo.*

Finalmente, los momentos estadísticos del primer al cuarto orden calculados en la banda de interés son la media (M_1), la desviación típica (M_2), el *skewness* (M_3) y la *kurtosis* (M_4).

3.3. Selección de características: SLR

El algoritmo utilizado para realizar la selección automática de características paso a paso hacia delante es el propuesto por Hosmer y Lemeshow [15]. Este algoritmo se basa en incluir o excluir de un modelo de regresión logística, y de forma secuencial, aquellas características cuyo *p-valor* de la razón de verosimilitud sea menor que un umbral de entrada α_E o mayor que un umbral de salida α_S, respectivamente (con $\alpha_S > \alpha_E$).

3.4. Análisis estadístico

La prueba de Lilliefors indicó que los datos de las características extraídas no siguen una distribución normal, por lo que se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para comprobar la existencia de diferencias significativas entre los grupos SAHS positivo y SAHS negativo. Se consideraron diferencias significativas aquellas en las que *p-valor* < 0.01.

La evaluación de la capacidad diagnóstica, tanto da las características extraídas como del modelo SLR construido, se realizó en términos de sensibilidad (*S*), especificidad (*E*), precisión (*P*) y área bajo la curva *receiver operating characteristics* (*AROC*).

La validación de los resultados obtenidos se llevó a cabo mediante validación cruzada dejando uno fuera.

4. Resultados

La tabla 2 recoge los resultados obtenidos de la evaluación diagnóstica de cada característica por separado. En ella se observa que todas alcanzan diferencias significativas entre grupos. La precisión más elevada se obtiene con las características *AP* y M_1 (75%) mientras que el *AROC* más alto se obtiene con M_2 (0.836).

La tabla 3 muestra el resultado de la evaluación diagnóstica del modelo SLR. Las características seleccionadas por el método han sido P_B, M_2 y M_3, obteniendo mayor *P* (79%) y *AROC* (0.865) que cualquiera de las características individuales.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha construido un modelo de regresión logística con características espectrales extraídas de 148 registros de FA. Hasta siete características han sido obtenidas de una banda de interés situada a muy bajas frecuencias de la DEP, [0.017-0.058] Hz. Tanto la representación conjunta de la DEP de los registros, como el test de significanción realizado para cada frecuencia, indican que en esa banda de interés se maximizan las diferencias entre grupos.

El motivo de estas diferencias se puede encontrar en la relación de esa región con los periodos de ausencia o disminución sensible de FA de los sujetos SAHS positivo. La frecuencia respiratoria normal en reposo se sitúa en torno a 0.25 Hz [16], consecuentemente, la banda de interés encontrada está relacionada con eventos de respiración anómala. Como se aprecia en las figuras 2 y 3, el rango completo de frecuencias en las que se han hallado diferencias entre grupos se sitúa entre 0 y 0.1 Hz. Puesto que los eventos de apnea e hipopnea deben tener una duración mínima de 10 segundos [3], la máxima frecuencia límite de dichos eventos es de 0.1 Hz. Por lo tanto, el resultado del análisis es fisiológicamente coherente.

Caract.	*p-valor*	*S (%)*	*E (%)*	*P (%)*	*AROC*
AP	<0.01	72.0	81.3	75.0	0.831
P_B	<0.01	73.0	75.0	73.7	0.802
DW	<0.01	65.0	81.3	70.3	0.760
M_1	<0.01	70.0	85.4	75.0	0.824
M_2	<0.01	71.0	79.2	73.7	0.836
M_3	<0.01	64.0	72.9	66.9	0.708
M_4	<0.01	74.0	68.8	72.3	0.705

Tabla 2. *Evaluación diagnóstica de las características por separado*

Modelo	*p-valor*	*S (%)*	*E (%)*	*P (%)*	*AROC*
SLR	P_B, M_2, M_3	86.0	64.6	79.0	0.865

Tabla 3. *Evaluación diagnóstica del modelo de regresión logística construido a partir de las características seleccionadas automáticamente*

Dentro de esa banda espectral (0-0.1 Hz.), las mayores diferencias encontradas entre los grupos se obtienen en los eventos producidos en la región [0.017-0.058] Hz., es decir, eventos con periodicidad en el rango [17.2-58.8] segundos.

Las siete características obtenidas también han presentado diferencias significativas. Tres de ellas, P_B, M_2 y M_3, fueron seleccionadas automáticamente mediante introducción de variables paso a paso hacia delante, para formar parte del modelo de regresión logística. Los resultados obtenidos, indican que la información conjunta del modelo SLR alcanza mayor *P* (79%) y mayor *AROC* (0.865) que las características individuales con valores más altos de *P* y *AROC* (75% y 0.836, respectivamente).

La construcción de modelos SLR en la ayuda al diagnóstico del SAHS también ha sido llevada a cabo en estudios previos. Se utilizaron 16 características espectrales, no lineales y estadísticas de la señal SaO_2 para obtener un modelo SLR de 4 características, alcanzando valores de 92%, 85.4%, 89.7% y 0.967, en *S*, *E*, *P* y *AROC*, respectivamente [12]. También se aplicó SLR a características obtenidas de registros FA, junto con datos antropomórficos y puntuaciones de encuestas [9], mostrando su potencialidad en el diagnóstico del SAHS.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones que hay que señalar. Sería recomendable ampliar tanto el número total de sujetos como el porcentaje de SAHS negativo utilizados en el estudio. Asimismo, se debería reproducir la metodología empleada en registros FA procedentes de sonda de presión, que refleja mejor la dinámica respiratoria que el termistor [17]. A pesar de esta última limitación, la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) recomienda el uso del termistor para la detección de los eventos de apnea [18], puesto que la sonda de presión sobreestima su número [17].

Como conclusión más relevante del estudio, se puede exponer que la información de las características espectrales obtenidas de la señal FA, tratada de manera conjunta a través de SLR, resulta útil en la ayuda al diagnóstico del SAHS, mejorando el rendimiento (*P* y *AROC*) de cada característica de manera individual.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación y los Fondos FEDER (TEC 2008-02241) y por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León (VA111A11-2).

Referencias

[1] Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, McEvoy RD, Loube DI. Home Diagnosis of Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature. *Chest*, vol 124, 2003, pp 1543-1579.

[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 1217-1239.

[3] Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Apnea. *Chest*, vol 132, sup 1, 2007, pp 325-337.

[4] Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of Snoring and Daytime Sleepiness in Occupational Accidents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol 164, 2001, pp 2031-2035.

[5] Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing Motor-Vehicle Colissions, Costs, and Fatalities by Treating Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, vol 27, sup 3, 2003, pp 453-458.

[6] Masa JF, Barbé F, Capote F, Chiner E, Díaz J, Durán J, López S, Marín JM, Montserrat JM, Rubio M, Terán J, Zamarrón C. Recursos y Demoras en el Diagnóstico del Síndrome de Apneas-Hipopneas Durante el Sueño (SAHS). *Archivos de Bronconeumología*, vol 43, sup 4, 2007, pp 188-198.

[7] Shochat T, Hadas N, Kerkhofs M, Herchuelz A, Penzel T, Peter JH, Lavie P. The SleepStrip™: An Apnoea Screener for the Early Detection of Sleep Apnoea Syndrome. *European Respiratory Journal*, vol 19, 2002, pp 121-126.

[8] Tonelli AC, Martinez D, Vasconcelos LFT, Gonçalves SC, Lenz MC, Costa S, Gus M, Oliveira E, Beltrami L, Danni F. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Outcomes With Home Portable Monitoring. *Chest*, vol 135, 2009, pp 330-336.

[9] Rofail LM, Wong KKH, Unger G, Marks GB, Grunstein RR. The role of single-channel nasal airflow pressure transducer in the diagnosis of OSA in the sleep laboratory. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol 6, sup 4, 2010, pp 349-356.

[10] Nakano H, Tanigawa T, Furukawa T, Nishima S. Automatic Detection of Sleep-disordered breathing from a single-channel airflow record. *European Respiratory Journal*, vol 29, 2007, pp 728-736.

[11] Salisbury JI, Sun Y. Rapid screening test for sleep apnea using a nonlinear and nonstationary signal processing technique. *Medical Engineering and Physics*, vol 29, 2007, pp 336-343.

[12] Álvarez D, Hornero R, Marcos JV, Del Campo F. Multivariate Analysis of Blood Oxygen Saturation Recordings in Obstructive Sleep Apnea Diagnosis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 57, sup 12, 2010, pp 2816-2824.

[13] Welch PD. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Transactions on Audio Electroacoustics*, vol AU-15, 1967, pp 70-73.

[14] Wootters WK. Statistical distance and Hilbert space. *Physical Review D*, vol 23, sup 2, 1981, pp 357-362.

[15] Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. John Wiley and Sons, New York, 2000.

[16] Farré R, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D, "Accuracy of thermistors and thermocouples as flow-measuring devices for detecting hypopnoeas," *European Respiratory Journal*, vol. 11 pp. 179-182, 1998.

[17] BaHammam A. Comparison of Nasal Prong Pressure and Thermistor Measurements for Detecting Respiratory Events during Sleep. *Respiration*, vol 71, 2004, pp 385-390.

[18] Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Manual, American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Análisis espectral de la señal de presión intracraneal recogida durante estudios de infusión en pacientes con hidrocefalia

M. García Gadañón[1], J. Poza Crespo[1], D. Santamarta Gómez[2], D. Abásolo Baz[3], R. Hornero Sánchez[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {margar,jespoz,robhor}@tel.uva.es

[2] Servicio de Neurocirugía, Hospital de León, León, España, dsantamarta@saludcastillayleon.es

[3] Centre for Biomedical Engineering, University of Surrey, Guildford, Reino Unido, D.Abasolo@surrey.ac.uk

Resumen

El estudio de la presión intracraneal (PIC) es importante para el tratamiento de pacientes con daño cerebral severo o hidrocefalia, entre otras patologías. En los tests de infusión se eleva la PIC de un paciente de forma controlada y se estudia si existen desordenes en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). En este trabajo se pretenden introducir métodos de procesado espectral en el estudio de la señal PIC durante los estudios de infusión. Para ello, se ha contado con una base de datos de 77 señales pertenecientes a pacientes con hidrocefalia. Cada señal se dividió en cuatro fases: basal, inicio de infusión, meseta y recuperación. Se han calculado la frecuencia mediana (MF) y las potencias absolutas (APs) en tres bandas de frecuencia para cada señal en estas cuatro fases. El objetivo es determinar si los métodos espectrales revelan diferencias entre fases del test o correlaciones con diversos parámetros clínicos. Los resultados obtenidos muestran que, tanto con la FM como con las APs se obtienen diferencias significativas entre etapas. Asimismo, se han obtenido correlaciones significativas con diferentes parámetros clínicos. Estos resultados indican que el estudio espectral de la señal PIC puede ser útil en la mejor comprensión de la dinámica del LCR y como ayuda en el manejo de patologías como la hidrocefalia.

1. Introducción

La señal de presión intracraneal (PIC) es fundamental en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con daño cerebral severo, hidrocefalia y diversos desordenes en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) [1]. Los tests de infusión son procedimientos rutinarios cuando se estudia la dinámica del LCR en pacientes que presentan características clínicas o radiológicas de hidrocefalia [1, 2]. En estos estudios, la PIC se incrementa de forma controlada, introduciendo un fluido en el espacio ventricular o espacio subaracnoideo [1]. La PIC resultante se registra en la región lumbar y ayuda a determinar si la tasa de reabsorción del LCR es capaz de soportar el ritmo de producción. En caso de que no sea así, se incrementaría el volumen de fluido en el cerebro, revelando problemas en la dinámica del LCR. En pacientes con hidrocefalia, estos tests ayudan a determinar si es necesaria la implantanción quirúrgica de una derivación o *shunt*, aunque también se ha demostrado su utilidad en el estudio de los cambios metabólicos en la materia blanca periventricular [3] y la respuesta hemodinámica asociada con el incremento de la PIC [4].

Algunos autores han estudiado la señal PIC empleando métodos de análisis no lineal. Se ha observado una reducción de la complejidad de la señal cuando se producen episodios de hidrocefalia en pacientes pedriáticos empleando la entropía aproximada [5]. Esta misma tendencia se ha confirmado posteriormente, empleando la complejidad de Lempel-Ziv, sobre señales registradas durante estudios de infusión [1]. El análisis espectral de la señal PIC ha sido también objeto de algunos trabajos previos. Algunos se centran en el estudio del comportamiento de las ondas lentas [6]. Las señales estudiadas se registraron empleando un transductor y se estudió estadísticamente su espectro de potencia. Holm y Eide [7] tratan de determinar si se pierde información en la reconstrucción de la señal PIC a partir del armónico fundamental de su espectro.

En este trabajo, se ha partido de señales PIC registradas durante tests de infusión, cada una de las cuales se dividió en cuatro fases: basal, inicio de la infusión, meseta y recuperación. Para cada una de las fases se han estudiado varios parámetros espectrales: frecuencia mediana (*MF*) y potencia absoluta (*AP*) en tres bandas de interés. Los objetivos del trabajo han sido determinar si estos parámetros pueden revelar diferencias entre las etapas del estudio de infusión o relaciones entre dichas fases y varios parámetros clínicos de los pacientes.

2. Base de datos

Nuestra base de datos contiene 77 señales de PIC registradas durante estudios de infusión en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de León. Los pacientes tenían diagnóstico de hidrocefalia (índice de Evans mayor que 0.30). La población bajo estudio estaba formada por 41 hombres y 36 mujeres con una edad media de 69.35 ± 14.34 años (media±desviación típica). Se obtuvo el consentimiento de los pacientes o de un familiar cercano para participar en el estudio.

Para realizar el test de infusión, tras medir la presión basal durante 5 m inutos, se procedió a la infusión con una solución Ringer a un ritmo constante de 1.5 ml/min hasta alcanzarse una etapa de meseta. En ese momento la infusión se interrumpió y se continuó con el registro de la señal PIC hasta que la presión del LCR descendió. Para cada una de las señales bajo estudio, un neurocirujano

definió 4 épocas libres de artefactos coincidiendo con las fases del test de infusión:

- Época 0: asociada con la fase basal.
- Época 1: corresponde al inicio de la infusión, donde se aprecia una pendiente ascendente en la señal.
- Época 2: asociada a la fase de meseta.
- Época 3: representa la fase final de recuperación y suele mostrar una pendiente descendente.

Estas cuatro épocas, para una de las señales de nuestra base de datos, se muestran en la Figura 1.

Las señales se muestrearon a una frecuencia de 100 Hz y se filtraron empleando un filtro *software* entre 0.1 y 10 Hz. Asimismo, se recogieron los siguientes parámetros clínicos para cada paciente: edad, índice de Evans (E), presión en la fase basal (P_0), amplitud en la fase basal (A_0), presión en la fase de meseta (P_p), amplitud en la fase de meseta (A_p) y resistencia a la reabsorción del líquido cefalorraquídeo (R).

3. Métodos

Para calcular los parámetros espectrales se partió del cálculo de la transformada corta de Fourier (STFT) con una ventana deslizante de 5 s y un solapamiento de 4 s [1, 8]. Para caracterizar la distribución de la potencia de la señal con la frecuencia, se calculó la densidad espectral de potencia (PSD) como la transformada de Fourier (TF) de la función de autocorrelación en cada segmento [9].

A partir de la PSD así obtenida, se calcularon cuatro parámetros espectrales: *MF* y *AP* en tres bandas de frecuencia. En primer lugar, se calcularon dichos parámetros en cada segmento temporal de 5 s de modo que se obtuvo un valor de cada parámetro para cada segundo a partir del quinto. Después, se promedió el valor obtenido para estos parámetros en cada una de las épocas libres de artefactos del test de infusión.

3.1. Frecuencia mediana

Este índice permite resumir en un único valor el contenido espectral de la PSD [9]. Se define como la frecuencia a la que se acumula el 50% del área de esta función. Se puede calcular del siguiente modo:

$$0.5 \cdot \sum_{0.1}^{10Hz} PSD(f) = \sum_{1}^{MF} PSD(f) \quad (1)$$

Donde MF se calcula numéricamente a partir de la PSD entre 0.1 y 10 Hz [9].

3.2. Potencia absoluta

La *AP* cuantifica el área bajo la PSD para ciertas bandas de frecuencia. De esta forma, se puede estudiar la contribución de las componentes espectrales en ciertos rangos de frecuencia a la señal total. Las bandas de interés para este trabajo se determinaron estudiando la forma de la PSD en nuestras señales. Para ello se calculó en primer lugar la PSD promedio para cada uno de los sujetos, PSD_{av_i}, $1 \le i \le 77$. A continuación se normalizó cada PSD_{av_i} al rango 0-1 del siguiente modo [10]:

$$PSD_{n_i}(f) = \frac{PSD_{av_i}(f)}{\sum_{f=0.1}^{10Hz} PSD_{av_i}(f)} \quad (2)$$

donde $PSD_{n_i}(f)$ representa la PSD normalizada para cada sujeto. Finalmente, se promediaron $PSD_{n_i}(f)$ para obtener una PSD promedio global, PSD_{av}. Del análisis de PSD_{av} se determinaron tres bandas de interés: banda 1 entre 0.1Hz y 1 Hz (B_1), banda 2 entre 1Hz y 2Hz (B_2) y banda 3 entre 2Hz y 3Hz (B_3).

Para cada una de las bandas, se determina *AP* como:

$$AP_{B_k} = \sum_{f \in B_k} PSD_{av_i}(f), \quad k = 1,2,3 \quad (3)$$

La evolución temporal de *AP* para la señal de ejemplo y las tres bandas se puede observar en la Figura 2.

4. Resultados

4.1. Consideraciones prácticas

El primer objetivo del estudio fue determinar si los parámetros espectrales calculados permitían revelar diferencias significativas entre las diferentes fases del test de infusión. Para ello se partió de la variación temporal de los mismos y se promediaron los valores de *MF*, AP_{B1}, AP_{B2} y AP_{B3} a lo largo de de cada una de las épocas libres de artefactos del test de infusión. De este modo, para cada sujeto y época, se dispondrá de un valor promedio de estos parámetros. Se denotará por *MF0* al valor de *MF* promedio en la época 0 y, de forma similar, *MF1*, *MF2* y

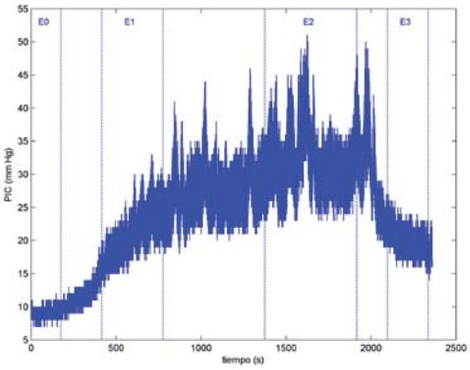


Figura 1. *Evolución de la frecuencia mediana con el tiempo. Las épocas libres de artefactos se han señalado sobre la figura (E0, época 0; E1, época 1 E2, época 2 y E3, época 3).*

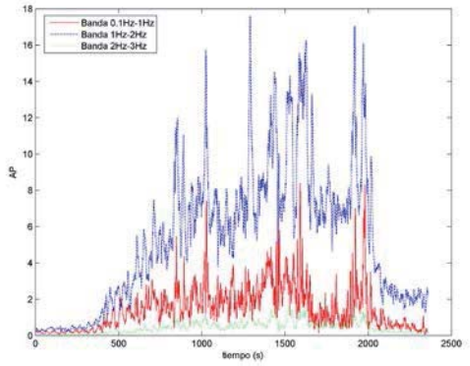


Figura 2. *Evolución de la potencia absoluta con el tiempo para las bandas de frecuencia estudiadas.*

MF3 representarán el valor promedio en las épocas 1, 2 y 3 respectivamente. Equivalentemente, $AP_{Bk}0$, $AP_{Bk}1$, $AP_{Bk}2$ y $AP_{Bk}3$ representan los valores promedio de la potencia absoluta en la banda B_k (k=1, 2, 3) para las épocas 0, 1, 2 y 3 respectivamente. En segundo lugar se determinó si existían correlaciones significativas entre los parámetros espectrales en cada época y los datos clínicos registrados de los pacientes.

4.2. Diferencias entre fases del test de infusión

En relación al parámetro *MF*, se ha observado que sus valores son más bajos en la fase basal, crecen durante la infusión hasta alcanzar los valores más altos en la fase de meseta y decrecen de nuevo en la fase de recuperación. Para determinar si existen diferencias significativas entre fases del test de infusión, se aplicó el test de Wilcoxon de los rangos con signo a los valores de *MF* en las distintas épocas [11]. Considerando un ni vel de significación p<0.01 se encontraron diferencias significativas entre las fases del test de infusión señaladas en la Tabla 1.

Con respecto a la potencia absoluta, se observa también un comportamiento similar en todas las bandas de interés. Las potencias absolutas suelen ser más bajas en la fase basal, crecen durante el inicio de la infusión hasta los valores de la fase de meseta y decrecen de nuevo en la fase de recuperación. El test de Wilcoxon de los rangos con signo reveló las diferencias significativas entre fases del test de infusión recogidas en las Tablas 2-4.

4.3. Relación con parámetros clínicos

En este trabajo se pretendía estudiar también si los parámetros espectrales podían revelar relaciones significativas entre las fases del test de infusión y diversos parámetros clínicos recogidos de los pacientes. Para ello, se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman [11], así como el p-valor asociado a dicho test, entre cada parámetro clínico y cada parámetro espectral calculado (*MF0*, *MF1*, *MF2*, *MF3*, $AP_{Bk}0$, $AP_{Bk}1$, $AP_{Bk}2$ y $AP_{Bk}3$, con k=1, 2, 3). Los p-valores obtenidos se recogen en la Tabla 5. Se ha considerado también en este caso un nivel de significación p<0.01.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha pretendido realizar una primera caracterización espectral de la señal PIC recogida durante estudios de infusión en pacientes con hidrocefalia. Para ello se han estudiado las cuatro fases en las que se divide el estudio empleando cuatro parámetros espectrales: *MF*, AP_{B1}, AP_{B2} y AP_{B3}.

En una primera parte del trabajo se estudió si los parámetros espectrales pueden revelar diferencias

	MF0	*MF1*	*MF2*	*MF3*
MF0	-	**0.0006**	**$6.92\cdot10^{-6}$**	**$1.00\cdot10^{-5}$**
MF1	**0.0006**	-	**$1.02\cdot10^{-6}$**	**0.0024**
MF2	**$6.92\cdot10^{-6}$**	**$1.02\cdot10^{-6}$**	-	0.0579
MF3	**$1.00\cdot10^{-5}$**	**0.0024**	0.0579	-

Tabla 1. *p-valor asociado al test de Wilcoxon para MF. Los valores significativos se han señalado en negrita.*

	$AP_{B1}0$	$AP_{B1}1$	$AP_{B1}2$	$AP_{B1}3$
$AP_{B1}0$	-	**$2.23\cdot10^{-8}$**	**$8.26\cdot10^{-13}$**	**$2.47\cdot10^{-9}$**
$AP_{B1}1$	**$2.23\cdot10^{-8}$**	-	**$1.41\cdot10^{-13}$**	0.1037
$AP_{B1}2$	**$8.26\cdot10^{-13}$**	**$1.41\cdot10^{-13}$**	-	**$5.10\cdot10^{-13}$**
$AP_{B1}3$	**$2.47\cdot10^{-9}$**	0.1037	**$5.10\cdot10^{-13}$**	-

Tabla 2. *p-valor asociado al test de Wilcoxon para AP_{B1}. Los valores significativos se han señalado en negrita.*

	$AP_{B2}0$	$AP_{B2}1$	$AP_{B2}2$	$AP_{B2}3$
$AP_{B2}0$	-	**$5.49\cdot10^{-13}$**	**$5.82\cdot10^{-14}$**	**$2.90\cdot10^{-13}$**
$AP_{B2}1$	**$5.49\cdot10^{-13}$**	-	**$2.46\cdot10^{-14}$**	0.7976
$AP_{B2}2$	**$5.82\cdot10^{-14}$**	**$2.46\cdot10^{-14}$**	-	**$4.43\cdot10^{-14}$**
$AP_{B2}3$	**$2.90\cdot10^{-13}$**	0.7976	**$4.43\cdot10^{-14}$**	-

Tabla 3. *p-valor asociado al test de Wilcoxon para AP_{B2}. Los valores significativos se han señalado en negrita.*

	$AP_{B3}0$	$AP_{B3}1$	$AP_{B3}2$	$AP_{B3}3$
$AP_{B3}0$	-	**$4.42\cdot10^{-12}$**	**$1.21\cdot10^{-13}$**	**$2.15\cdot10^{-12}$**
$AP_{B3}1$	**$4.42\cdot10^{-12}$**	-	**$3.24\cdot10^{-14}$**	0.6350
$AP_{B3}2$	**$1.21\cdot10^{-13}$**	**$3.24\cdot10^{-14}$**	-	**$6.05\cdot10^{-14}$**
$AP_{B3}3$	**$2.15\cdot10^{-12}$**	0.6350	**$6.05\cdot10^{-14}$**	**0**

Tabla 4. *p-valor asociado al test de Wilcoxon para AP_{B3}. Los valores significativos se han señalado en negrita.*

significativas entre fases del test de infusión. Los resultados recogidos en las Tablas 1-4 muestran que se obtienen diferencias significativas entre todas las fases salvo entre las fases de meseta y de recuperación en el caso de *MF* y entre las fases de inicio de la infusión y de recuperación en el caso de *AP* en las tres bandas. En la etapa de recuperación, los valores de la señal PIC, que han alcanzado su máximo en la fase de meseta, se vuelven a reducir gradualmente. No obstante, durante el tiempo de registro de nuestras señales, generalmente no se alcanzan los valores de la fase basal, sino que suelen ser más parecidos a los valores de la etapa de inicio de infusión. Por esta razón no se encuentran algunas diferencias significativas cuando se considera la etapa de recuperación.

Posteriormente se analizaron las correlaciones entre parámetros espectrales y diversos parámetros clínicos recogidos de los pacientes. Con *MF* sólo se ha obtenido una correlación significativa, entre *MF0* y A_0. Sin embargo, empleando la potencia absoluta se han encontrado más correlaciones significativas. Entre ellas cabe destacar, por un lado la relación entre las potencias absolutas y la forma de la señal ICP cuantificada por los parámetros A_0, P_p y A_p. Asimismo, es interesante destacar la relación con *R*, encontrada en todas las fases menos la basal. Este resultado se justifica porque la medida de *R* sólo es significativa cuando se somete al paciente a un aumento controlado de la PIC y no en la fase basal [12].

El estudio espectral de la señal PIC ha sido objeto de algunos trabajos previos. En [6] se estudió el comportamiento de las ondas lentas, con frecuencias inferiores a 1 Hz. Las señales estudiadas se registraron empleando un transductor y no durante un test de infusión. El espectro de estas señales se estudió de forma estadística, pero no a través de parámetros como los incluidos en este estudio. Holm y Eide [7] estudiaron la

	Edad	*E*	P_0	A_0	P_p	A_p	*R*
MF0	0.5895	0.6220	0.3533	**0.0051**	0.7862	0.4509	0.3214
MF1	0.4203	0.8993	0.2826	0.6203	0.8888	0.8534	0.7026
MF2	0.7413	0.7579	0.3430	0.8154	0.5655	0.3247	0.4282
MF3	0.6656	0.7209	0.6412	0.6276	0.8450	0.9847	0.8619
$AP_{B1}0$	0.0400	0.2991	0.1364	**0.0000**	0.5737	0.1048	0.9845
$AP_{B1}1$	**0.0002**	0.5981	0.6521	**0.0000**	**0.0020**	**0.0000**	**0.0001**
$AP_{B1}2$	**0.0008**	0.5334	0.8227	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**
$AP_{B1}3$	**0.0033**	0.9874	0.8732	**0.0000**	**0.0018**	**0.0000**	**0.0001**
$AP_{B2}0$	**0.0058**	0.9554	0.3621	**0.0000**	0.1476	**0.0000**	0.1630
$AP_{B2}1$	**0.0040**	0.1197	0.3263	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**
$AP_{B2}2$	**0.0024**	0.2496	0.1232	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**
$AP_{B2}3$	**0.0004**	0.1553	0.3012	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**
$AP_{B3}0$	0.0813	0.6191	0.1520	**0.0000**	0.0168	**0.0000**	0.0181
$AP_{B3}1$	0.0497	0.3579	0.2656	**0.0001**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**
$AP_{B3}2$	0.0428	0.6482	0.1404	**0.0001**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**
$AP_{B3}3$	0.0409	0.3285	0.4110	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**	**0.0000**

Tabla 5. *p-valor asociado al test de Spearman para determinar las correlaciones entre parámetros espectrales y parámetros clínicos. Los valores significativos se han señalado en negrita.*

señal PIC desde el punto de vista de su reconstrucción a partir del armónico fundamental del espectro de la señal. Su objetivo fue cuantificar la información contenida en dicho armónico. No obstante, hasta donde tenemos conocimiento, el estudio espectral de señales registradas durante tests de infusión no ha sido abordado.

Algunos estudios [1, 5] abordan el análisis no lineal de señales PIC correspondientes a t ests de infusión. En futuros estudios se tratará de investigar si los métodos espectrales y no lineales permiten obtener información complementaria para una mejor comprensión de los mecanismos que rigen la dinámica del LCR. Asimismo, se tratará de profundizar en el estudio espectral de estas señales mediante parámetros espectrales adicionales que complementen a los introducidos en este trabajo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto de investigación GRS 604/B/11 de la Gerencia Regional de Salid de la Junta de Castilla y León.

Referencias

[1] Santamarta D, Hornero R, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Fernández J, García-Cosamalón J. Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies. *Childs Nervous System*, vol 26, no 12, 2010, pp 1683–9.

[2] Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for m easurement of CS F absorption I: rationale and method. *Neurology*, vol 20, no 6, 1970, pp 534–44.

[3] Agren-Willsson A, Eklund A, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J. Brain energy metabolism and intracranial pressure in idiopatic adult hydrocephalus syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol 76, no 8, 2005, pp 1088-93.

[4] Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD. Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus. *British journal of neurosurgery*, vol 18, no 1, 2004, pp 56-61.

[5] Hornero R, Aboy M, Abásolo D, McNames J, Goldstein B. Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol 52, no 10, 2005, pp 1671-80.

[6] Lemaire JJ, Boire JY, Chazal J, Irthum B. A computer software for fr equential analysis of s low intracranial pressure waves. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 42, no 1, 1994, pp 1-14.

[7] Holm S, Eide PK. The frequency domain versus time domain methods for proc essing of i ntracranial pressure (ICP) signals. Medical Engineering & Physics, vol 30, no 2, 2008, pp 164-70.

[8] Akay M. Time, frecuency and wavelets in biomedical signal processing. IEEE Press, 1998.

[9] 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 & Physics*, vol 29, no 10, 2007, pp 1073–83.

[10] 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, no 1, 2008, pp. 141–52.

[11] Jobson JD. Applied Multivariate Data Analysis. Volume II: Categorical and Multivariate Methods. Springer, 1991.

[12] Czosnyka M, Batorski L, Laniewski P, Maksymowicz W, Koszewski W, Zaworski W. A computer system for t he identification of the cerebrospinal compensatory model. *Acta Neurochirurgica*, vol 105, no 3-4, 1990, pp 112–6.

Estudio de la Morfología del Ciclo Respiratorio mediante el Análisis de Componentes Principales en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica

A. Garde[1,2,3], L. Sörnmo[4], R. Jané[1,2,3], B.F. Giraldo[1,2,3]

[1] Dept. ESAII,Universitat Politécnica 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. of Electrical and Information Technology and Center of Integrative Electrocardiology, Lund University, Sweden

Resumen

El análisis de la morfología del ciclo respiratorio proporciona nueva información sobre el patrón respiratorio. En éste estudio se propone la caracterización de la morfología del ciclo respiratorio en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (CHF), con patrón de respiración periódico (PB) y no periódico (nPB), y sujetos sanos. A partir del análisis de componentes principales, se extrae un modelo del ciclo respiratorio para cada segmento de 30 segundos de la señal de flujo respiratorio. Se caracteriza la morfología de éste modelo mediante una serie de parámetros cuya relevancia se evalúa a partir de las siguientes tres clasificaciones: pacientes CHF con PB versus pacientes CHF con nPB, pacientes CHF versus sujetos sanos, y pacientes nPB versus sujetos sanos. Se estudian 26 pacientes CHF (8 PB y 18 nPB) y 35 sujetos sanos. Los resultados muestran que los pacientes CHF y sobre todo los PB presentan un ciclo respiratorio comprimido en el tiempo, con períodos más cortos de inspiración y espiración, y una mayor dispersión del valor máximo de inspiración y espiración (exactitud del 87%). El instante del máximo flujo espiratorio se produce antes en pacientes con CHF que en sujetos sanos (con una exactitud del 87%), con una pendiente más pronunciada entre inspiración y espiración. A su vez, la desviación estándar del tiempo de espiración, evaluada para cada ciclo, es mucho menor en pacientes CHF que en sujetos sanos. El instante del máximo flujo espiratorio se produce antes (con una exactitud del 84%) en pacientes nPB, que en sujetos sanos.

1. Introducción

El análisis de componentes principales (PCA) permite la transformación lineal de datos para la extracción de características y reducción de dimensionalidad en áreas como procesado de señales. Las componentes principales se obtienen como combinación lineal de las variables del conjunto de datos original, con un peso seleccionado de manera que éstas componentes estén mutuamente incorreladas. Cada componente principal representa la variabilidad de los datos, siendo ordenadas de mayor a menor [1], [2].

El análisis de componentes principales se emplea a menudo para estudiar la morfología de señales biomédicas ya que permite una extracción robusta de las propiedades de la forma de onda. Castells et al [3] presentan una visión general del PCA y sus diferentes aplicaciones en el procesado de la señal ECG.

La insuficiencia cardíaca crónica (CHF) se asocia con alteraciones en el sistema cardiovascular, y desajuste cardiorrespiratorio. Los pacientes CHF desarrollan a menudo anormalidades en la respiración que dan lugar a patrones de respiración periódica caracterizada por ciclos de hiperventilación e hipoventilación. Varios estudios han demostrado que ciclos alternantes de hiper e hipo-ventilación provocan oscilaciones en la presión arterial, frecuencia cardíaca, y el volumen tidal, lo que puede generar inestabilidad fisiológica en el sistema cardiovascular [4]. Por lo tanto, patrones de respiración anormales pueden aumentar la progresión de la insuficiencia cardíaca crónica y causar una mayor mortalidad. Estudios previos presentan la respiración periódica (PB) durante el sueño o vigilia, como un potente predictor de mal pronóstico en pacientes CHF [5]. En la literatura se ha reportado una prevalencia de PB de hasta un 70% en estos pacientes [6]. Por ello es importante realizar una buena estratificación de pacientes CHF en función de su riesgo y optimizar así la asignación de recursos limitados.

En estudios previos hemos caracterizado el patrón respiratorio en pacientes CHF a través de la envolvente de la señal de flujo respiratorio [7], y mediante la aplicación de la correntropy a la misma señal de flujo [8]. En este artículo se emplea el PCA para el estudio de la morfología de los ciclos de flujo respiratorio en pacientes CHF (tanto con PB como con nPB) y sujetos sanos.

2. Metodología

2.1. Análisis de Componentes Principales

Cuando una señal es recurrente por naturaleza, como la señal de flujo respiratorio, el análisis se basa a menudo en las muestras extraídas de un mismo segmento en los diferentes períodos de la señal. Una vez segmentada la señal, el conjunto de datos queda representado por una matriz $\mathbf{X}$ de datos $L \times N$ donde cada columna $\mathbf{x_i}$ contiene L muestras de cada ciclo respiratorio, siendo N el número de los sucesivos ciclos respiratorios:

$$\mathbf{X} = [\mathbf{x}_1 \quad \mathbf{x}_2 \quad \cdots \quad \mathbf{x}_N] \qquad (1)$$

El análisis de componentes principales asume que la señal $\mathbf{x}$ es un proceso aleatorio de media cero, caracterizado por la matriz de correlación $\mathbf{R_x} = E[\mathbf{x}\mathbf{x}^T]$. Las componentes principales $\mathbf{w}$ se calculan aplicando una transformación ortogonal lineal $\psi = [\psi_1 \ \cdots \ \psi_L]$ a $\mathbf{x}$ de manera que estas componentes sean mutuamente incorreladas [3]

$$\mathbf{w} = \psi^T \mathbf{x}. \qquad (2)$$

Las funciones de la base ortogonal se corresponden con los vectores propios más significativos de la matriz de $\mathbf{R_x}$. En este estudio, se emplea la matriz de correlación de la muestra, es decir,

$$\hat{R}_x = \frac{1}{N}\mathbf{X}\mathbf{X}^T \qquad (3)$$

donde **X** contiene los ciclos de flujo respiratorio detectados.

Se extraen los valores y ve ctores propios de $\hat{R}_x$ y se calcula el índice R_K que refleja la capacidad del subconjunto de K componentes principales de aproximar el conjunto de ciclos respiratorios en términos de energía,

$$R_K = \frac{\sum_{k=1}^{L}\lambda_k}{\sum_{k=1}^{K}\lambda_k} \qquad (4)$$

2.2. Caracterización del ciclo respiratorio

Se aplica una ventana móvil a la señal de flujo respiratorio diezmada a 10 Hz, y se calcula un modelo de ciclo respiratorio para cada ventana.

Puesto que los patrones de PB se caracterizan por la duración del ciclo entre 25 y 100s (es decir, 0.01 a 0.04 Hz), se selecciona una ventana móvil de 30s, con un solapamiento del 80%. Se detectan los ciclos respiratorios dentro de la ventana y se alinean al máximo valor de inspiración colocado en el segundo 2, manteniendo una duración fija del ciclo. Mediante el conjunto de ciclos respiratorios detectados dentro de cada ventana, se calcula la matriz de autocorrelación $\hat{R}_x$.

El modelo del ciclo respiratorio que se obtiene para cada ventana de 30s, se corresponde con la combinación lineal truncada de los K vectores propios ponderados por el promedio de sus principales componentes. El valor de K se determina de modo que el ciclo reconstruido contenga al menos el 95% de la energía total, y varía en un rango de 3 a 6.

Con el fin de caracterizar la morfología del ciclo de flujo respiratorio, se extraen parámetros como: tiempo inspiratorio (*Ti*) y espiratorio (*Te*), área del flujo inspiratorio (*Ai*) y espiratorio (*Ae*), máximo valor de flujo inspiratorio (*Mi*) y espiratorio (*Me*), curtosis del flujo inspiratorio (*Ki*) y espiratorio (*Ke*), instante del máximo flujo inspiratorio (*Ii*) y espiratorio (*Ie*), pendiente entre la inspiración y la espiración (*Slp*), y el error del modelo (*Merr*). El error del modelo se corresponde con la media del error cuadrático medio (MSE) entre el modelo del ciclo respiratorio y los ciclos dentro de la ventana. La figura 1 presenta el proceso de cálculo del modelo del ciclo respiratorio, y la figura 2 los parámetros que se extraen de cada modelo.

3. Base de datos

3.1. Señales respiratorias

Se han estudiado las señales de flujo respiratorio de 35 sujetos sanos (12 hombres, 23 mujeres, 26.6 ± 7 años) y 26 pacientes CHF (19 hombres, 7 mujeres, 65.0 ± 9 años). Las señales se adquirieron en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité ético. La señal de flujo respiratorio fue registrada a una frecuencia de muestreo de 250Hz, mediante un pneumotachografo (monitor Datex-Ohmeda, transductor de reluctancia variable modelo Validyne MP45-1-871). Teniendo en cuenta que el rango de la frecuencia respiratoria se extiende hasta 0.5 Hz, la señal de flujo respiratorio se filtra y se diezma a 10 Hz. De acuerdo con el criterio clínico y con el patrón respiratorio, los pacientes CHF se clasificaron en dos grupos: 8 con patrón de respiración periódico (PB) y 18 con patrón de respiración no periódico (nPB).

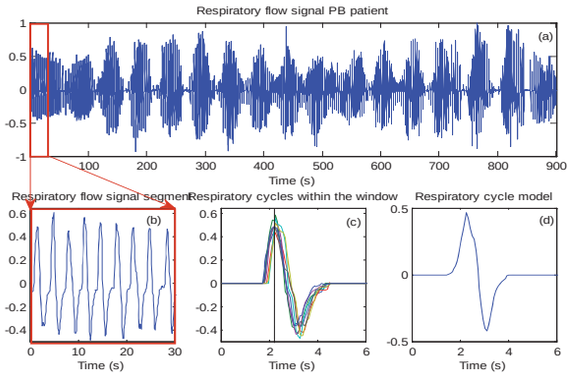


Figura 1. *(a) Señal de flujo respiratorio de un paciente CHF con respiración periódica, (b) un segmento de la señal de flujo respiratorio para la ventana seleccionada, (c) conjunto de ciclos sucesivos dentro de la ventana, y (d) modelo del ciclo respiratorio.*

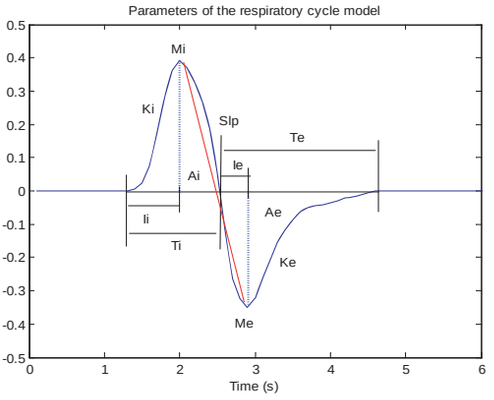


Figura 2. *Parámetros extraídos del modelo de ciclo respiratorio.*

4. Resultados

4.1. Ilustración del método

Las figuras 3, 4 y 5 presentan los resultados obtenidos al aplicar este estudio a un paciente CHF con PB, con nPB, y un sujeto sano, respectivamente.

4.2. Evaluación del método

La caracterización del ciclo de flujo respiratorio se evalúa mediante las siguientes tres clasificaciones: pacientes CHF con PB versus pacientes CHF con nPB, pacientes CHF versus sujetos sanos, y pacientes nPB versus pacientes CHF.

La Tabla 1 muestra la media, desviación estándar, y *p*-valor de los parámetros más relevantes en la clasificación de pacientes PB versus pacientes nPB. La desviación

estándar del máximo valor de flujo inspiratorio (*Mi*) y espiratorio (*Me*) es mayor en los pacientes PB debido a la periodicidad. Ambos, *Ti* y *Te* se reducen en los pacientes PB.

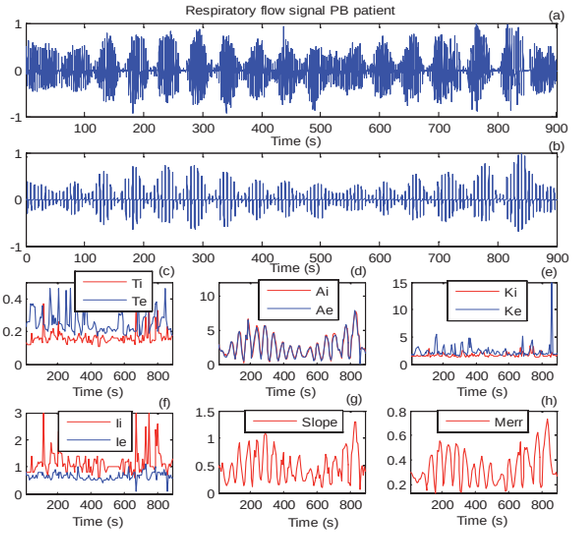


Figura 3. *(a) Señal de flujo respiratorio de un paciente CHF con respiración periódica, (b) señal creada con cada modelo de ciclo respiratorio obtenido para cada ventana a través de PCA, (c) tiempo de inspiración y espiración, (d) área de inspiración y espiración, (e) curtosis de inspiración y espiración, (f) instante del máximo flujo inspiratorio y espiratorio, (g) pendiente del modelo del ciclo respiratorio, y (h) error del modelo para cada modelo de ciclo.*

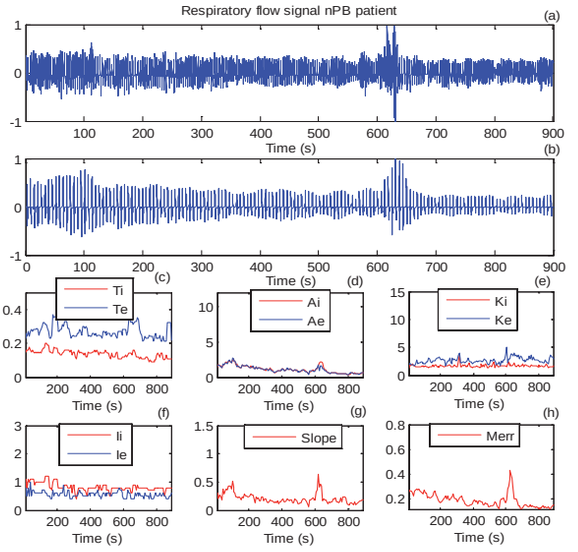


Figura 4. *(a) Señal de flujo respiratorio de un paciente CHF con respiración no periódica, (b) señal creada con cada modelo de ciclo respiratorio obtenido para cada ventana a través de PCA, (c) tiempo de inspiración y espiración, (d) área de inspiración y espiración, (e) curtosis de inspiración y espiración, (f) instante del máximo flujo inspiratorio y espiratorio, (g) pendiente del modelo del ciclo respiratorio, y (h) error del modelo para cada modelo de ciclo.*

La Tabla 2 presenta la media, desviación estándar, y p-valor de los parámetros más relevantes en la clasificación de pacientes CHF versus sujetos sanos. En ésta se observa claramente que el instante del máximo flujo espiratorio (Ie) se produce antes en pacientes CHF que en sujetos sanos. Pacientes CHF presentan una pendiente superior. La desviación estándar del tiempo espiratorio presenta una menor dispersión en los pacientes que en sujetos sanos.

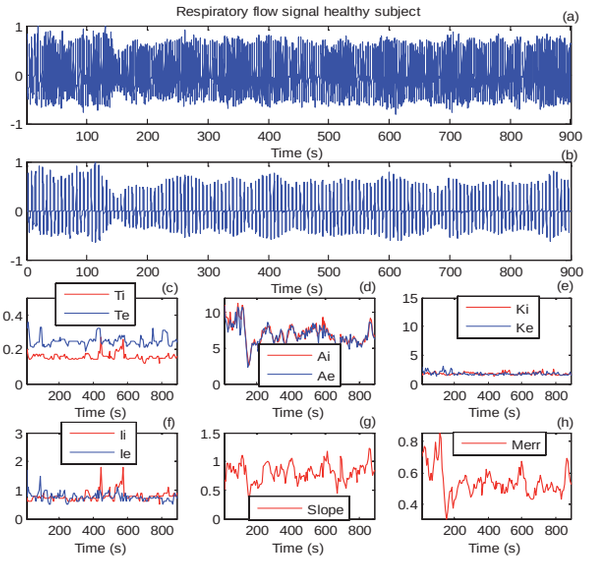


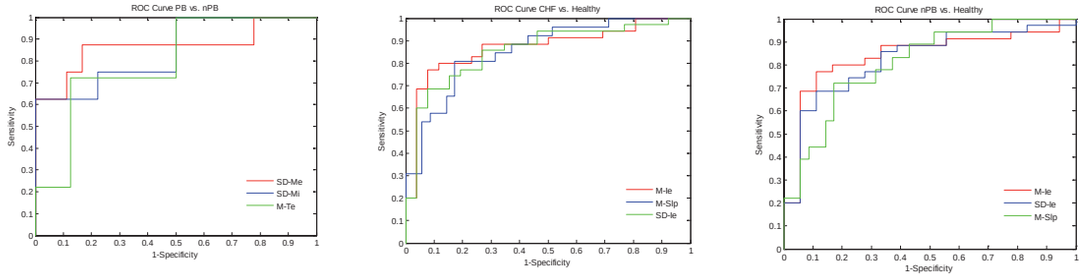
Figura 5. *(a) Señal de flujo respiratorio de un sujeto sano, (b) señal creada con cada modelo de ciclo respiratorio obtenido para cada ventana a través de PCA, (c) tiempo de inspiración y espiración, (d) área de inspiración y espiración, (e) curtosis de inspiración y espiración, (f) instante del máximo flujo inspiratorio y espiratorio, (g) pendiente del modelo del ciclo respiratorio, y (h) error del modelo para cada modelo de ciclo.*

PB vs nPB	PB (μ±σ)	nPB (μ±σ)	p-value
M−Merr	0.37±0.12	0.27±0.12	0.02
M−Ti	1.16±0.27	1.38±0.23	0.05
M−Te	1.79±0.34	2.21±0.31	0.02
M−Mi	0.44±0.05	0.36±0.11	0.05
M−Me	0.34±0.07	0.26±0.10	0.03
M−Slp	0.66±0.20	0.45±0.20	0.03
SD−Merr	0.19±0.09	0.11±0.05	0.04
SD−Te	0.22±0.05	0.34±0.15	0.03
SD−Ai	0.86±0.40	0.49±0.19	0.04
SD−Ae	0.84±0.40	0.49±0.19	0.05
SD−Mi	0.13±0.05	0.07±0.03	0.004
SD−Me	0.10±0.04	0.05±0.02	0.005
SD−Slp	0.27±0.11	0.17±0.09	0.04

Tabla 1. *CHF PB vs nPB (μ ± σ)*

CHF vs Sanos	CHF (μ±σ)	Sanos (μ±σ)	*p* -value
M−Merr	0.30±0.13	0.25±0.16	0.02
M−Ti	1.31±0.26	1.63±0.40	<0.0005
M−Te	2.08±0.37	2.72±0.75	<0.0005
M−Ki	1.72±0.10	1.81±0.15	0.009
M−Mi	0.39±0.10	0.32±0.13	0.02
M−Me	0.28±0.10	0.18±0.09	<0.0005
M−Ie	0.63±0.15	0.97±0.35	<0.0005
M−Slp	0.51±0.22	0.24±0.15	<0.0005
SD−Ti	0.19±0.07	0.31±0.14	<0.0005
SD−Te	0.30±0.14	0.66±0.40	<0.0005
SD−Ki	0.18±0.07	0.33±0.18	<0.0005
SD−Ke	0.49±0.31	0.68±0.51	0.03
SD−Mi	0.09±0.04	0.06±0.02	0.01
SD−Me	0.07±0.03	0.04±0.02	0.003
SD−Ii	0.18±0.08	0.28±0.11	<0.0005
SD−Ie	0.13±0.07	0.29±0.20	<0.0005
SD−Slp	0.20±0.10	0.11±0.05	<0.0005

Tabla 2. *CHF vs Sanos (μ ± σ)*



(a) AUC
SD-Me: 87%

SD-Mi: 85%

M-Te: 80%

(b) AUC
M-Ie: 87%

SD-Ie: 86%

M-Slp: 86%

(c) AUC
M-Ie: 84%

SD-Ie: 82%

M-Slp: 81%

Figura 6. *Curvas ROC obtenidas con (a) SD-Me, SD-Mi, M-Te, clasificando pacientes con PB versus nPB, (b) M-Ie, SD-Ie, M-Slp, clasificando pacientes CHF versus sujetos sanos, y (c) M-Ie, SD-Ie, M-Slp, clasificando pacientes nPB versus sujetos sanos.*

nPB vs Sanos	nPB(μ±σ)	Sanos (μ±σ)	p-value
M−Ti	1.38±0.23	1.63±0.40	0.005
M−Te	2.21±0.31	2.72±0.75	0.009
M−Ki	1.72±0.08	1.81±0.15	0.03
M−Me	0.26±0.10	0.18±0.09	<0.0005
M−Ie	0.66±0.16	0.97±0.35	0.01
M−Slp	0.45±0.20	0.24±0.15	<0.0005
SD−Ti	0.20±0.07	0.31±0.14	0.001
SD−Te	0.34±0.15	0.66±0.40	0.001
SD−Ki	0.17±0.08	0.33±0.18	<0.0005
SD−Ie	0.14±0.08	0.29±0.20	<0.0005
SD−Slp	0.17±0.09	0.11±0.05	0.004

Tabla 3. *nPB vs Sanos (μ ± σ)*

La Tabla 3 se presenta la media, desviación estándar, y *p*-valor de los parámetros más relevantes en la clasificación de pacientes nPB versus sujetos sanos. Igual que en pacientes CHF, el instante del máximo flujo espiratorio (*Ie*) se produce antes en los pacientes nPB que en sujetos sanos, con una pendiente superior. La desviación estándar del tiempo espiratorio es menor en pacientes nPB que en sujetos sanos.

5. Conclusiónes

Al clasificar pacientes PB versus pacientes nPB, la desviación estándar del flujo inspiratorio máximo y sobre todo la del flujo espiratorio máximo son mayores en los pacientes PB (con una exactitud del 87%), lo que podría estar relacionado con la periodicidad de estos pacientes. Los tiempos de inspiración y espiración se reducen en los pacientes PB.

El instante del máximo flujo espiratorio se produce antes y con menor dispersión en los pacientes CHF que en sujetos sanos (con una exactitud del 87%). Los pacientes presentan una pendiente superior con menores tiempos de inspiración y espiración, que los sujetos sanos.

Al comparar los pacientes nPB con sujetos sanos, el instante del máximo flujo espiratorio se produce antes y con una menor dispersión en los pacientes nPB que en sujetos sanos (con una exactitud del 84%). Además, los pacientes presentan nPB tiempos de inspiración y espiración reducidos y una mayor pendiente que en sujetos sanos.

Además de las diferencias encontradas con anterioridad en el patrón respiratorio pacientes CHF y sujetos sanos [7], [8], éstos también presentan diferencias significativas en su ciclo de flujo respiratorio. Por lo tanto, el estudio de la morfología del ciclo respiratorio es un enfoque prometedor para evaluar las diferencias entre pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y sujetos sanos, y puede contribuir en la mejora su pronóstico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por l a ayuda TEC2010-21703-C03-01 del M inisterio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España. Los autores agradecen a los equipos de los Drs. S. Benito y A. Bayés-Genis del Hospital de Santa Creu i Sant Pau, por su colaboración en la adquisición de las señales y la interpretación clínica de los registros.

Referencias

[1] I. T. Joliffe, *Principal Component Analysis*. Springer, New York, NY, USA, 2002.

[2] D. Hamilton, J. McQueen, and W. Sandham, “Improved pca based electrocardiogram data compression using variable length asymmetric beat vectors,” *EURASIP Journal on Applied Signal Processing*, vol. 6, no. 4, pp. 194–202, 1999.

[3] F. Castells, P. Laguna, L. S¨ornmo, A. Bollmann, and J. Millet, “Principal component analysis in ecg signal processing,” *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, 2007.

[4] L. AlDabal and A. BaHammam, “Cheyne-stokes respiration in patients with heart failure,” *Lung*, vol. 188, pp. 5–14, 2010.

[5] P. A. Lanfranchi, A. Braghiroli, E. Bosimini, G. Mazzuero, R. Colombo, C. F. Donner, and P. Giannuzzi, “Prognostic value of nocturnal Cheyne–Stokes respiration in chronic heart failure,” *Circulation*, vol. 99, no. 11, pp. 1435–1440, 1999.

[6] G. D. Pinna, R.Maestri, A.Mortara, P. Johnson, T.Witkowski, P. Ponikowski, D. Andrews, S. Capomolla, M. La Rovere, and P. Sleight, “Nocturnal periodic breathing is an independent predictor of cardiac death and multiple hospital admissions in heart failure,” in *Proc. Comput. Cardiol.* IEEE Press, 2006, pp. 837–840.

[7] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. Giraldo, “Breathing pattern characterization in chronic heart failure patients using respiratory flow signal,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 38, no. 12, pp. 3572–3580, 2010.

[8] A. Garde, L. Sörnmo, R. Jané, and B. Giraldo “Correntropy -based spectral characterization of respiratory patterns in patients with chronic heart failure,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 8, pp. 1964–1972, 2010.

Medición del contenido Nodipolar en registros BSPM de pacientes con Síndrome de Brugada.

A. Fonseca Guzmán[1], A.M. Climent[1], J. Millet[1], P. Berné[2], J. Brugada[2], R. Ramos[3], R. Brugada[4], M.S. Guillem[1]

[1]BioITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, Spain. adolfo.fonseca.guzman@gmail.com

[2] Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, España.

[3] Unitat de Recerca en Atenció Primaria-Girona, Institut Català de Salut, Girona, España.

[4] Centre de Genètica Cardiovascular, Universitat de Girona, Girona, España.

Resumen

El síndrome de Brugada (SBr) causa muerte súbita en pacientes con corazones estructuralmente sanos. La manifestación del SBr en el ECG es dinámica y la mayoría de los pacientes no muestran signos inequívocos del síndrome durante el registro del ECG. El contenido no dipolar (CNDP) en las señales ECG, permite evaluar las anormalidades en la repolarización ventricular, independientemente de la secuencia de activación ventricular. Un índice de CNDP alto indica disparidad en la duración de la repolarización, y se ha utilizado para evaluar la vulnerabilidad a las arritmias ventriculares. Obtuvimos mapas de potencial de superficie de 67 derivaciones en 93 SBr, 25 pacientes con Bloqueo de Rama Derecha (BRDHH) y 12 sujetos control. El contenido no dipolar medido en los registros de pacientes con SBr es significativamente más elevado que en pacientes control, lo cual puede significar un buen indicador de riesgo de sufrir ésta enfermedad.

1. Introducción

El síndrome de Brugada (SBr) es una enfermedad hereditaria que causa arritmias ventriculares y muerte súbita en adultos jóvenes con corazones estructuralmente sanos. El SBr se diagnostica en base a la historia clínica y familiar del paciente junto con un electrocardiograma (ECG) característico: segmento ST en forma de cueva con elevación superior a 0.2 mV en las derivaciones precordiales derechas (referido como electrocardiograma de tipo I) [1]. Sin embargo, la manifestación clínica del SBr es dinámica, con normalizaciones transitorias del ECG o conversión a un patrón con forma de joroba [2].

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Brugada es heterogéneo y la técnica más empleada para establecer el riesgo a sufrir eventos cardíacos se estima a partir de la inducibilidad de arritmias en el laboratorio de electrofisiología [2]. Sin embargo, sería de gran utilidad encontrar marcadores no invasivos del riesgo cardíaco.

Debido a que el SBr sólo se refleja como un trastorno eléctrico, el ECG es la única tecnología no invasiva que permite, hasta la fecha, realizar el diagnóstico de la enfermedad, que no muestra ninguna señal en las diferentes modalidades de imágenes médicas. Sin embargo, el ECG estándar presenta limitaciones derivadas de la representación incompleta de los campos eléctricos generados por el corazón que se obtiene a partir de su proyección en el estándar de 12 derivaciones. Con el objetivo de superar estas limitaciones, la tecnología conocida como Body Surface Potential Mapping (BSPM) es una tecnología electrocardiográfica avanzada por la cual se estudia el campo eléctrico global generado por el corazón mediante el registro simultáneo de los potenciales en varios lugares de la superficie torácica.

Debido a la naturaleza transitoria de la manifestación electrocardiográfica del SBr, es complicado obtener marcadores que permitan estimar el pronóstico de estos pacientes. En este sentido, se ha utilizado la medida del contenido no dipolar en las señales ECG, para evaluar el riesgo a sufrir arritmias ventriculares en pacientes de infarto de miocardio [3]. En pacientes con SBr, estas medidas no han resultado ser concluyentes [4] si bien los pacientes no se encontraban estratificados según su sintomatología o riesgo cardiovascular.

El objetivo de este estudio es determinar cuantitativamente el nivel de contenido no dipolar presente en los registro BSPM de pacientes con SBr estratificados según su pronóstico y evaluar el uso potencial de esta medida como posible indicador de riesgo.

2. Métodos

2.1 Población bajo estudio

En este estudio, se incluyeron 93 pacientes diagnosticados con SBr, clasificados en tres grupos: 19 pacientes con SBr que habían sufrido síncope o tienen un desfibrilador automático implantable fueron incluidos en el grupo A (SBr-A), 22 pacientes con SBr asintomáticos con un ECG tipo 1 fueron incluidos en el grupo B (SBr-B) y 52 pacientes con SBr asintomáticos y sin un ECG diagnóstico fueron incluidos en el grupo C (SBr-C). Además, se incluyeron 25 pacientes diagnosticados con Bloqueo de Rama Derecha (BRDHH) y 12 sujetos control. El diagnóstico clínico de SBr y BRDHH se estableció previamente a este estudio [5]. Los sujetos control seleccionados no tenían antecedentes de cardiopatía previa y presentaron un ECG normal en reposo.

2.2 Registro de la señal BSPM

Se adquirieron 64 derivaciones electrocardiográficas de forma simultánea para cada sujeto durante 10 minutos. Los electrodos se montaron [5] como se muestra en la Figura 1. Las señales fueron adquiridas a una frecuencia

de muestreo de 2048 Hz, con una resolución de 1 μV y un ancho de banda de 500 Hz. Las derivaciones estándar del ECG se calcularon a partir de las derivaciones registradas con BSPM en las posiciones más similar a las derivaciones estándar del ECG (ver Figura 1).

2.3 Procesamiento de la señal

Las señales de ECG fueron procesadas utilizando el software Matlab 7.10.0 (The Mathworks Inc,). En primer lugar, la línea base se estimó mediante el filtrado con un filtro paso bajo Butterworth de orden décimo, con una frecuencia de corte de 0,6 Hz después de diezmar la señal a una frecuencia de muestreo de 51.2 Hz. La línea base fue interpolada a 2048 Hz y se restó al registro original. Posteriormente, las señales de ECG se filtraron con un filtro paso bajo Butterworth de orden 10, con una frecuencia de corte en 70 Hz. La densidad espectral de potencia de todas las señales se calculó mediante el Periodograma de Welch con una ventana Hamming de 8 segundos y con un 50% de superposición. Las derivaciones que presentaran más de 0,5% de su contenido espectral en 50 Hz se filtraron con un segundo filtro notch de orden II centrado en 50 Hz. Todas las derivaciones se inspeccionaron visualmente después de la filtración y aquellas con un ruido considerable fueron excluidas para el posterior análisis.

Los complejos QRS se detectaron mediante la selección de un máximo local después de las pendientes más pronunciadas en un ECG simplificado por la técnica "Polyline splitting" [6]. A continuación, los promedios de complejos PQRST fueron obtenidos con la técnica "Template matching-averaging". Los puntos fiduciales en los latidos promedio se detectaron mediante la selección de los puntos anteriores o posteriores a los segmentos con pendientes más pronunciadas en un pulso simplificado obtenido con Polyline splitting. La detección de los puntos fiduciales fue manualmente verificada. Los puntos de Ponset y Toffset se utilizaron como puntos de anclaje para la estimación de la línea base sobre el promedio de latidos que finalmente fue sustraída a los complejos PQRST promedio.

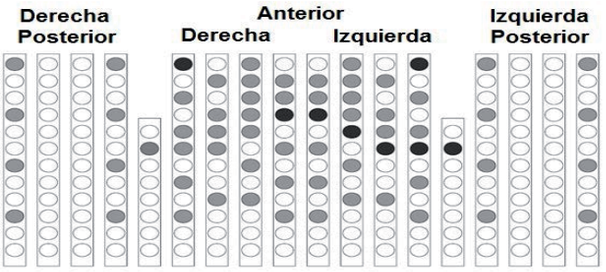


***Figura. 1**. Posición de los electrodos en nuestro sistema BSPM. Los puntos negros se corresponden a la localización de las derivaciones precordiales, brazos derecho e izquierdo.*

2.4 Obtención del Índice de Contenido No Dipolar mediante SVD

Con la finalidad de analizar los diferentes patrones de comportamiento del contenido no dipolar (CNDP), se han utilizado los diferentes complejos: PQRST, QRST y QRS. Brevemente, después de la descomposición en valores singulares (SVD) de cada uno de los conjuntos de señales, las 3 primeras componentes ortogonales representan el contenido dipolar de las señales, mientras que el resto de componentes, de la 4ª al 67ª, relacionan los componentes de la señal más allá del movimiento de un dipolo simple. Por lo tanto, se realizó el cálculo del contenido no dipolar como la relación existente entre la contribución de los valores singulares 4º al 67º, respecto a la contribución total:

$$CNDP = \frac{\sum_{i=4}^{N} \lambda_i}{\sum_{i=1}^{N} \lambda_i} \qquad N = 67 \qquad (1)$$

donde $\boldsymbol{\lambda}$ representa la variable con los valores singulares del conjunto de señales del mapa BSPM.

2.5 Obtención del Índice de Contenido No Dipolar mediante error RMS.

Con la finalidad de obtener un valor de contenido no dipolar con un método diferente a los presentados comúnmente en la literatura, se ha implementado un parámetro basado en la reconstrucción de las señales del ECG a partir únicamente de componentes dipolares, con lo cual se logrará realizar la cuantificación del aporte de CNDP a las derivaciones del ECG, para lo cual se han calculado los componentes principales de dichas señales.

La descomposición en componentes principales es una transformación lineal que tiene como finalidad transformar una matriz de observaciones (X) en una matriz de fuentes incorreladas (S) ordenadas según su varianza. Esta transformación se puede expresar según el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\hat{\mathbf{S}} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{X} \qquad (2)$$

donde A es la denominada matriz de mezclas. Una vez resuelto el sistema, es posible reconstruir las señales observadas a partir de las señales fuente utilizando la siguiente expresión:

$$\hat{\mathbf{X}} = \mathbf{W} \cdot \mathbf{S} \qquad (3)$$

donde W es la inversa de A y $\hat{\mathbf{X}}$ es la matriz de señales reconstruidas.

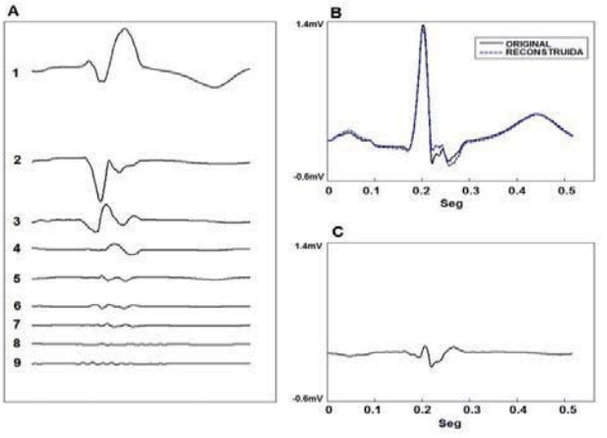


***Figura 2**. A, los primeros 9 coeficientes de autovectores de un BSPM de un paciente con SBr-A. B, Señal original V1 y reconstruida a partir de 3 primeros autovectores. C, error entre señal original y señal reconstruida.*

Para realizar la estimación del CNDP de la matriz de observaciones X, reconstruimos las señales observadas a partir de las tres primeras componentes principales de S poniendo a cero sus coeficientes correspondientes en la matriz W. Finalmente, calculamos la matriz de error en la reconstrucción como la diferencia entre las matrices observada (X) y reconstruida ($\hat{X}$), de la cual obtuvimos su valor cuadrático medio, valor que nos permite tener una estimación real sobre la aportación de CNDP presente más allá de la 3era componente (ver Figura 2).

2.6 Análisis Estadístico

Los valores del porcentaje de contenido no dipolar y RMS se expresan como media ± std. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando una prueba T de Student no pareada. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado como significativo.

3. Resultados

3.1 Índice de Contenido No Dipolar mediante SVD

Se ha observado que el nivel de CNDP en los promedios PQRST de los pacientes con SBr-A es significativamente más elevado que en los pacientes control (ver fig. 3). A su vez, los pacientes SBr-A presentan un índice de CNDP más elevado que los pacientes con BRDHH (p =NS), con SBr-B y los SBr-C (p =NS y p<0.05 respectivamente). El conjunto de pacientes con SBr (3 grupos conjuntamente) presentan un índice de CNDP más elevado que los pacientes control (p<0.05). Se ha concluido que el alto nivel de falta de dipolaridad en los promedios PQRST de los pacientes con SBr-B y SBr-C, respecto a los pacientes control, es significativa únicamente entre los grupos de pacientes SBr-B y controles (p<0.05) no siendo así entre SBr-C y controles (p=NS).

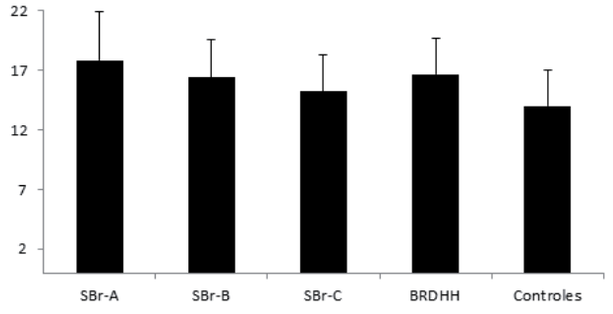


***Figura 3**. Porcentaje del CNDP en los promedios PQRST para los diferentes grupos.*

Al dirigir el estudio respecto a los complejos QRST de todos los pacientes se observó un comportamiento homogéneo al de los promedios PQRST (ver fig. 4), manteniendo los niveles de CNDP en el mismo orden de grupos pero con porcentajes menores respecto al PQRST. El índice de CNDP en los pacientes SBr-A y SBr-B fue 15±4% y 14±3% respectivamente, índices significativamente más altos que en pacientes control, los cuales presentan un valor de CNDP de 12±3% (ver fig. 4). Los pacientes SBr-C presentan un índice de CNDP más elevado que los pacientes control, no existiendo diferencia significativa. Los pacientes con BRDHH presentan un valor medio de CNDP de 14±3%, valor significativamente mayor que el de grupos SBr-C y control.

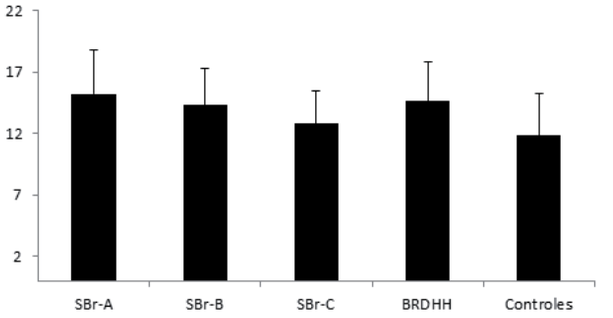


***Figura 4.** Porcentaje del CNDP en los segmentos QRST para los diferentes grupos.*

Al realizar la medición del CNDP en los complejos QRS se ha determinado que el valor medio en los pacientes BRDHH es significativamente más elevado, que el de los pacientes control (12±3% vs. 8±2%). Los SBr-A presentan un valor medio significativamente más alto que el grupo control, así mismo los SBr-B presentan también un índice de CNDP más elevado que los controles pero sin relación significativa (ver fig. 5). No se ha podido determinar una diferencia significativa entre el CNDP de los pacientes del grupo SBr-C y control.

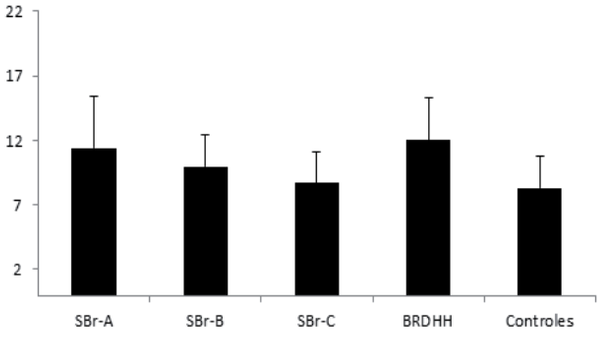


***Figura 5.** Porcentaje del CNDP en los complejos QRS para los diferentes grupos.*

3.2 Índice de contenido no dipolar mediante error RMS

Al realizar el cálculo del valor medio de RMS en los errores de las señales reconstruidas de los promedios PQRST de todos los grupos, se ha encontrado que los pacientes SBr-B presentan el nivel más alto, significativamente superior al del grupo control (17±5% vs. 12±4%), tal y como se muestra en la fig. 6. No se ha encontrado una diferencia significativa entre los niveles del valor RMS de pacientes SBr-A y SBr-B. El valor RMS en los pacientes SBr-A (16±5%) presenta también una relación significativamente más elevada contra los controles. No se pudo determinar diferencia significativa

entre el valor medio de RMS de los pacientes SBr-B y BRDHH.

Se han podido determinar las diferencias entre los valores promedio de RMS en los complejos QRST de los distintos grupos, siendo el valor más elevado el del grupo BRDHH (17±6%) contra 13±4% del grupo más bajo, los controles ($p<0.05$). Existe una diferencia significativamente más alta entre el valor RMS calculado en SBr-B y SBr-A (ver fig. 7), 17±5% y 16±5% respectivamente, siendo valores más elevados que el valor de los pacientes control ($p<0.05$ y p=NS).

El valor promedio de RMS calculado en los complejos QRS de los pacientes SBr-B y SBr-C fue 18±6% y 17±7% respectivamente, siendo ambos valores más elevados que el del grupo control (p=NS ambos) (ver fig. 8). Los pacientes BRDHH es el grupo que más nivel de RMS presenta siendo 22±9% contra 15±5% del grupo control ($p<0.05$).

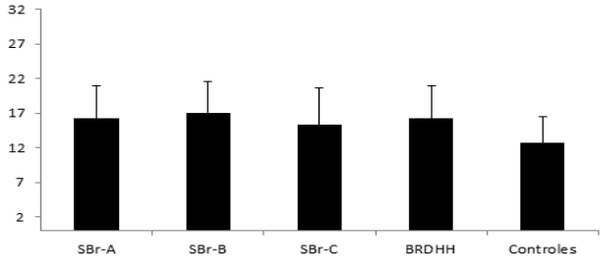


Figura 6. *Valor RMS en los promedios PQRST para los diferentes grupos.*

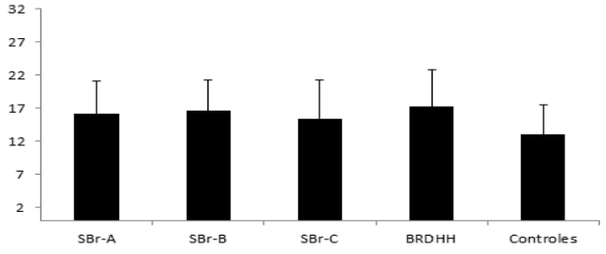


Figura 7. *Valor RMS en los segmentos QRST para los diferentes grupos.*

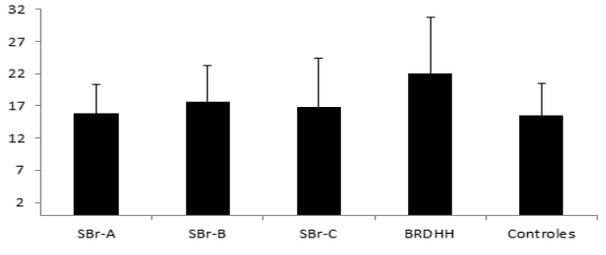


Figura 8. *Valor RMS en los complejos QRS para los diferentes grupos.*

4. Discusión

El contenido no dipolar en el ECG se ha propuesto para evaluar la vulnerabilidad a las arritmias ventriculares [3]. Hemos encontrado que los niveles de contenido no dipolar en los registros ECG de pacientes con SBr pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad, ya que los pacientes de SBr presentan en todos los casos, niveles más elevados de los valores medios de los sujetos control, lo cual refleja anormalidades eléctricas como se ha planteado en la literatura. Éste era un resultado que se esperaba, debido a la heterogeneidad eléctrica presente en éste tipo de pacientes.

Los resultados que obtuvimos en los diferentes complejos estudiados, reflejan que el contenido no dipolar es encontrado tanto en la despolarización como en la repolarización cardiaca, ya que al estudiar los complejos PQRST los niveles de CNDP son más elevados que en los complejos QRS, esto debido a los procesos de repolarización que se encuentran implicados en los complejos PQRST, por lo cual, al estudiar solamente el proceso de despolarización del ventrículo, el nivel de CNDP tiende a disminuir. El alto nivel de CNDP en los complejos QRS de pacientes con BRDHH, se debe a la disparidad en la despolarización de los ventrículos. Los valores obtenidos del cálculo del RMS en las señales del ECG reconstruidas a partir de sólo 3 componentes, confirman las anormalidades en la conducción eléctrica de aquellos pacientes con SBr y BRDHH.

La mayoría de las diferencias encontradas entre SBr y los sujetos control han resultado ser significativas, por lo cual, suponemos que estos parámetros pueden ser de gran ayuda como indicadores de riesgo para ésta enfermedad, pudiendo ser un parámetro de confianza en el momento de realizar el diagnóstico o corroboración de dicha enfermedad.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio Educación y Ciencia español bajo el proyecto TEC2009-13939, por la Universitat Politècnica de Valencia a través de su programa de investigación PAID y por las Consellerías de Sanidad y Educación de la Generalitat Valenciana dentro de sus programa de fomento de la investigación.

Referencias

[1] Brugada P. and Brugada R. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *JACC*. vol. 20, 1992, pp 1391-6.

[2] Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr. Probl. Cardiol.* vol. 30, 2005, pp 9-54.

[3] Zabel M., Malik M., Hnatkova K., Papademetriou V., Pittaras A., Fletcher RD and Franz MR. Analysis of T-Wave Morphology from the 12-Lead Electrocardiogram for Prediction of Long-Term Prognosis in Male US Veterans. *Circulation.* vol. 105, 2002, pp 1066-70.

[4] Postema P.G., Van Dessel P. F. H. M. Local Depolarization Abnormalities Are the Dominant Pathophysiologic Mechanism for Type 1 Electrocardiogram in Brugada Syndrome. *JACC*. vol. 55, 2010, pp 789-97.

[5] Guillem M.S., Climent A.M., Millet J., Berne P., Ramos R., Brugada J., Brugada R. Conduction abnormalities in the right ventricular outflow tract in Brugada syndrome detected Body Surface Potential Mapping. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* vol. 1, 2010, pp 2537-40.

[6] Jain R., Kasturi R., Schunck B.G.. Machine Vision. Mc Graw Hill. 1995;196

Clasificación de registros de mapeado cardíaco en fibrilación ventricular

J. Caravaca[1], E. Soria[1], A. Serrano[1], M. Bataller[1], M. Zarzoso[2], J Guerrero[1]

1 Grupo de Procesado Digital de Señal. Dpto. Ingeniería Electrónica, Universidad de Valencia, Valencia, España. juan.guerrero@uv.es

2 Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Valencia, España

Resumen

El presente trabajo estudia las modificaciones intrínsecas que el ejercicio físico produce en la respuesta cardíaca durante fibrilación ventricular (FV). Para ello se plantea el desarrollo de clasificadores (RL; regresión logística y ELM; Extreme Learning Machine) que diferencien entre el grupo control y los sujetos entrenados. Como parámetros de entrada a los clasificadores se han considerado dos relacionados con el espectro de la señal (FD: frecuencia dominante, y EN: energía normalizada), y otros relacionados con la regularidad y organización de las ondas de activación local, OAL, (IR: índice de regularidad y NO: número de ocurrencias). Se ha realizado un análisis de regiones de interés (ROI) de los tres primeros parámetros para valorar su uniformidad espacial. El trabajo tiene un doble objetivo: estudiar las capacidades de los distintos clasificadores y obtener información acerca de la importancia de las variables a la hora de realizar la clasificación.

Se analizaron registros de mapeado cardíaco correspondientes a dos grupos: control (G1: sin entrenamiento, N=10) y entrenados (G2, N=9).

Del estudio de las capacidades de ambos clasificadores, se puede observar cómo la ELM obtiene mejores índices de funcionamiento que la RL. Si se analiza el producto sensibilidad por especificidad en el conjunto de validación, se obtiene un 60.73% con la RL y un 72.37% con la ELM.

En cuanto al análisis de variables, los resultados obtenidos sugieren que los cambios intrínsecos en FV debidos al ejercicio físico están relacionados con la regularidad morfológica y la uniformidad espectral de las señales de activación del tejido cardíaco.

1. Introducción

El ejercicio físico modifica el equilibrio simpático-vagal del sistema nervioso vegetativo, produciendo un incremento de la actividad parasimpática que se manifiesta en una disminución de la frecuencia cardíaca [1,2]. Diversos estudios han demostrado una mayor facilidad para la aparición de muerte súbita cuando disminuye el tono parasimpático [3], así como un efecto antiarrítmico al aumentar la actividad vagal [4].

Sin embargo, no se dispone de resultados concluyentes sobre los efectos intrínsecos de la realización crónica de ejercicio físico. Se ha observado un incremento de la duración del potencial de acción de los cardiocitos ventriculares [5], pero las modificaciones en otros parámetros de excitabilidad miocárdica tales como la refractariedad, correlacionada con la FD espectral [6], necesitan ser estudiados.

Para analizar los efectos intrínsecos que el ejercicio físico produce en la respuesta cardíaca durante la fibrilación ventricular (FV), se obtuvieron dos grupos de registros correspondientes a animales sin entrenamiento (G1; N=10) y con entrenamiento físico (G2; N=9). Se han utilizado corazones aislados, lo que elimina la influencia del sistema nervioso vegetativo. Además, se ha mantenido la perfusión miocárdica durante la arritmia. Esto permite estudiar la FV en condiciones estables sin la interferencia de otras variables como el deterioro metabólico, que introducirían modificaciones temporales y regionales en los patrones de activación durante la FV.

El procesado se ha realizado en distintos frentes: cálculo espectral, análisis de la regularidad de la señal de FV y análisis de la distribución espacial de dichas características. El índice de regularidad (IR), propuesto en [7][8] para el caso de fibrilación auricular (FA), cuantifica la regularidad de la señal analizando la semejanza de las ondas de activación local (OAL) a lo largo de la ventana temporal considerada. Debido a que el análisis de regularidad compara únicamente la morfología de las OAL, otra información de interés como el periodo de activación se pierde [9]. Por tanto, este análisis se realiza conjuntamente con el análisis espectral. Además, para determinar el nivel de organización de la señal de fibrilación cardiaca, se ha utilizado el número de ocurrencias (NO), aplicada anteriormente al caso de FA para clasificarla según el criterio de Wells [10].

El objetivo del presente trabajo es estudiar el tipo de información obtenida de los parámetros espectrales y de regularidad, así como de sus distribuciones espaciales, para estudiar su importancia a la hora de clasificar entre registros obtenidos en corazones de animales que han sido sometidos a entrenamiento físico y sin entrenar. De esta forma, las características que más importancia tengan a la hora de hacer la clasificación serán aquellas que mejor modelen los cambios intrínsecos producidos con el ejercicio físico.

2. Metodologia

2.1. Adquisición de los datos

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) de 256 canales. Los registros se han adquirido utilizando un electrodo matricial de 240

electrodos localizado en ventrículo izquierdo de corazón aislado de conejo, perfundido mediante un sistema de *Langendorff*.

Se analizaron dos grupos: control (G1: sin entrenamiento, N=10) y entrenados (G2, N=9). La duración de cada registro es de 5.5 minutos, con frecuencia de muestreo de 1kHz. La FV se indujo por estimulación a frecuencias crecientes.

En todos los casos, se realiza un preprocesado para analizar la calidad del registro, descartando aquellos canales con baja amplitud o presencia de ruido. Para analizar la evolución de la fibrilación, los registros se procesaron en segmentos consecutivos de 4 segundos (4000 muestras). Para cada segmento y canal se obtiene el espectro de *Welch*, utilizando ventana de *Hanning* y 2 tramos no solapados (resolución: 0.5Hz). El análisis en el dominio de la frecuencia incluye la obtención de la frecuencia dominante del espectro (FD) y la energía normalizada (EN), definida como la energía espectral en una ventana centrada en FD ± 1Hz , y normalizada por la energía espectral en la banda de interés (5-35Hz).

El análisis de regularidad morfológica de la FV se realizó calculando, para cada segmento y canal, el índice de regularidad (IR). El algoritmo utilizado es una modificación del original [7][8] para adaptarlo a las características electrofisiológicas del modelo cardíaco utilizado [11].

A estas tres características se les aplica un algoritmo de identificación de regiones de interés (ROI) para estudiar su uniformidad espacial. De este modo se localizan espacialmente, dentro de los mapas obtenidos para los diferentes parámetros, las zonas de mayor regularidad morfológica (IR) o espectral (FD, EN). Para cada uno de los segmentos del registro se genera un mapa del valor de los parámetros para todos los electrodos, P(x,y). Para obtener las ROI se realiza previamente una binarización de P(x,y), aplicando un umbral al valor del parámetro, obtenido experimentalmente. Posteriormente se asigna a cada electrodo una etiqueta de pertenencia a una ROI determinada en función de su vecindad a otras que también superen el umbral. A partir de estas regiones de interés se obtienen las variables ROIsa, ROIsn, ROIen de cada una de las tres características anteriormente indicadas (FD, EN e IR).

Para determinar el nivel de organización de la señal de fibrilación cardiaca se calculó el NO. Esta característica se define como el porcentaje de muestras cuya amplitud está dentro de una ventana centrada en el cero respecto del número de muestras total de la señal.

De esta forma se tiene un total de 18 variables, 5 derivadas de IR, FD y EN (para cada característica ROIsa, ROIsn, ROIen y valores medio y desviación estándar en cada mapa) y otras 3 derivadas del NO (valor medio, desviación estándar y coeficiente de variación).

Estas variables se han calculado para cada segmento de cada registro, llegando a un total de 1626 patrones, de los cuales 814 son del grupo control, mientras que 812 pertenecen al grupo entrenados.

2.2. Clasificadores utilizados

Regresión Logística

La regresión logística es una técnica para modelar la probabilidad de un evento en términos de una serie de variables predictoras [12]. Si $p = \Pr(Y = 1)$ es la probabilidad de un evento, aquí se modela $\log[p/(1-p)]$ como una función lineal de las variables predictoras [12].

La ecuación que define la regresión logística es:

$$\Pr(Y = 1) = \frac{1}{1 + e^{\sum_{i=0}^{n} \omega_i \cdot x_i}}$$

Cada uno de los parámetros, ω_i, describe la contribución de cada variable a la salida del modelo. Un coeficiente positivo significa que, conforme aumenta el valor de la variable, la probabilidad del evento también aumenta. Igualmente, un coeficiente negativo significa que, si aumenta el valor absoluto de la variable asociada a ese coeficiente, disminuye también la probabilidad del evento. Por lo tanto es posible analizar la importancia de cada variable con el valor absoluto de su coeficiente.

Extreme Learning Machine

Es un tipo de red neuronal propuesta por Huang et al [13]. Este modelo de clasificación y regresión utiliza el esquema de red monocapa de alimentación hacia delante (*Single Layer Feed-forward Network*, SLFN), correspondiente a un perceptrón multicapa de única capa oculta y capa de salida lineal. En [13] se demuestra que los pesos y umbrales de la capa oculta de dicho modelo pueden ser asignados aleatoriamente, siendo necesaria únicamente la optimización de la capa de salida. Esta optimización puede hacerse mediante la *pseudo-inversa de Moore-Penrose*. De esta forma, la ELM permite reducir la carga computacional del entrenamiento del modelo neuronal, comparando con métodos de descenso de gradiente, o de búsqueda global, que requieren un tiempo mucho mayor.

A nivel formal, si se tiene un conjunto de P diferentes patrones, $D = (x_i, o_i)$; $i = 1...P$, dónde $x_i \in R^m$ y $o_i \in R^n$, de forma que el objetivo es encontrar una relación entre x_i y o_i ; las redes del tipo SLFN con N nodos obtienen su salida como:

$$y_j = \sum_{k=1}^{N} h_k \cdot f(w_k, x_j)$$

Dónde $1 \le j \le P$, w_k representa los parámetros del elemento k-ésimo de la capa oculta, $h_k$es el peso que conecta el elemento oculto k-ésimo con la capa de salida, y f es la función de activación de la capa oculta. De esta forma, la salida del modelo matemático puede expresarse en notación matricial como $y = G \cdot h$, dónde h es el vector de pesos de la capa de salida y G es una matriz dada por:

$$G = \begin{pmatrix} f(w_1, x_1) & \dots & f(w_N, x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ f(w_1, x_P) & \dots & f(w_N, x_P) \end{pmatrix}$$

Como se ha mencionado, la ELM propone una asignación aleatoria de los parámetros de la capa oculta, W_k, obteniendo los pesos de la capa de salida de acuerdo a la expresión $h = G^{\tau} \cdot o$, dónde $G^{\tau} = (G^T \cdot G)^{-1} \cdot G^T$ y el superíndice T significa trasposición matricial.

3. Resultados

3.1. Resultados de los clasificadores

Se divide el total de datos en 10 conjuntos para realizar validación cruzada (*v-fold*) [14]. En el caso de la ELM se realiza un entrenamiento probando distintos números de nodos ocultos y 100 asignaciones aleatorias por arquitectura. Como función de activación de la capa oculta se utiliza la función sigmoide. De entre todas las ELM obtenidas se selecciona aquella que tiene un mayor producto sensibilidad por especificidad para los datos de validación.

Con los datos de entrenamiento se obtienen los índices de funcionamiento de la siguiente tabla:

Modelo	Sens.	Esp.	VPP	VPN	AUC
RL	84.44%	81.29%	82.00%	83.89%	86.37%
ELM	91.30%	91.00%	91.09%	91.33%	95.07%

Tabla 1. *Sensibilidad (Sens.), especificidad (Esp.), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) obtenidos para los datos de entrenamiento con los clasificadores utilizados.*

Mientras que para los datos de validación se obtiene:

Modelo	Sens.	Esp.	VPP	VPN	AUC
RL	78.19%	77.67%	77.84%	78.32%	86.37%
ELM	84.91%	85.24%	85.28%	85.11%	91.56%

Tabla 2. *Índices de funcionamiento obtenidos para los datos de validación con los clasificadores utilizados.*

La ELM consigue mejores índices de funcionamiento tanto para los datos de entrenamiento y de validación. Esto se justifica con el gran número de parámetros ajustables de la ELM respecto a la regresión logística.

3.2. Resultados de los análisis de importancia

Una vez obtenidos los modelos se plantea extraer conocimiento de ellos, para lo cual se realiza un análisis de sensibilidad de las entradas. En este análisis se analiza la variación de la salida con respecto a variaciones en la entrada. En la regresión logística este valor es el valor absoluto del coeficiente asociado a cada entrada. Para la ELM el procedimiento es el siguiente:

- Se seleccionan los N mejores modelos (en nuestro caso N=40).
- Para cada uno de esos modelos se obtienen las salidas para el conjunto de validación (que denotaremos por O_k, donde k hace referencia al número de patrón.
- Para cada variable de entrada, X_i, se obtiene la salida para todos los patrones de validación cancelando dicha entrada (lo denotamos como $O_k^{X_i}$).
- Se obtiene la siguiente cantidad (aquí N_p es el número de patrones):

$$S(X_i) = \sum_{k=0}^{N_p} \left| O_k - O_k^{X_i} \right|$$

- Para cada modelo se ordenan las variables según el valor $S(X_i)$ correspondiendo los mayores valores a las variables más importantes; si $S(X_i)$es cercano a cero significa que obtenemos la misma salida del modelo usando, o no, esa entrada (es poco importante).
- Finalmente, se promedian las posiciones para los N modelos considerados

De esta forma se obtienen dos listas ordenadas de variables según su importancia, una para cada clasificador utilizado. La figura 1 muestra las diferentes variables que se han utilizado y su importancia relativa (sobre un fondo de escala de 100) en cada modelo.

La importancia de las variables depende del modelo, aunque se mantienen tendencias en el orden de importancia. Al cambiar la relación entre variables de entrada y salida, también cambian las importancias. El análisis realizado a la ELM tiene una mayor validez, ya que consigue mejores índices de funcionamiento.

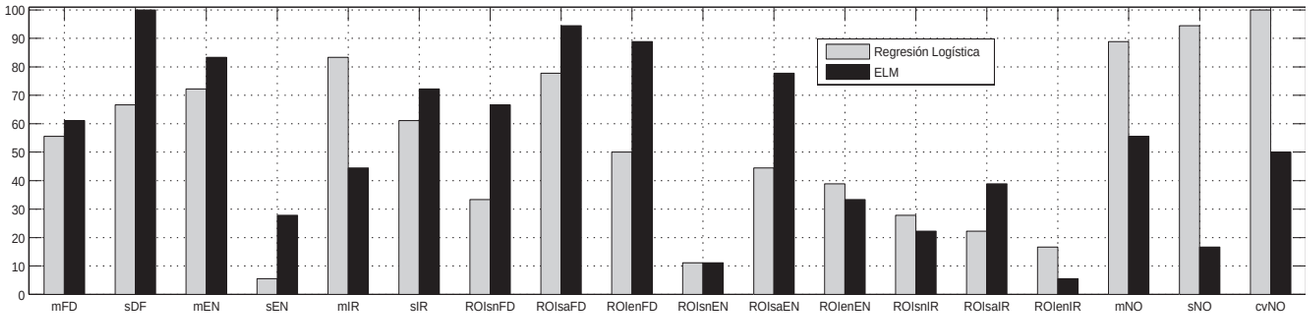


Figura 1. *Resultados de los análisis de importancias.*

Entre las nueve variables más importantes para la ELM, se tienen cinco derivadas de la FD, dos relacionadas con el IR y otras dos de la EN. Se tiene que la característica más importante es la FD, en concreto su desviación estándar y uniformidad espacial y temporal.

En el caso de la RL, entre las nueve variables más importantes, tres derivan de NO, tres de la FD, dos del IR y una de la EN. Se tiene que la característica más importante es el NO, en concreto su valor medio, desviación estándar y coeficiente de variación.

Entre las nueve variables más importantes para ambos modelos, se comparten seis. De estas variables comunes, la denominada ROIsaFD tiene una gran importancia para ambos clasificadores (2º en ELM y 5º en RL), por lo que es una característica que permite identificar las modificaciones producidas por el ejercicio físico en la respuesta cardíaca a la FV.

4. Conclusiones

Se han utilizado dos modelos para clasificación de registros de mapeado cardíaco en FV: un modelo clásico (RL) y uno derivado del aprendizaje máquina (ELM). Estos modelos se han usado con un doble objetivo: la obtención de los clasificadores y, por otra, la realización de un análisis de importancia de las distintas variables para realizar la clasificación. Se ha comparado la capacidad de clasificación de ambos modelos. El modelo que mejores resultados ha obtenido ha sido la ELM.

Las variables más importantes derivan de la distribución espacial de la FD, y por tanto de la uniformidad espacial del ritmo de activación ventricular, de la desviación estándar de FD, la cual refleja la desviación encontrada en términos de frecuencia de activación ventricular respecto al valor medio, y de la desviación estándar de IR, que refleja la desviación en términos de regularidad morfológica en un mapa.

Esto confirma resultados previos [15,16] que muestran una mayor regularidad morfológica así como una mayor estabilidad de la FD en el caso de sujetos entrenados, indicando que el ejercicio físico produce modificaciones intrínsecas en las características electrofisiológicas cardíacas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado dentro del proyecto DEP2010-22318-C02-02 del Plan Nacional de I+D+I.

Referencias

[1] Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical exercise. *Annu Rev Physiol* vol 45, 1983, pp 169-189.

[2] Scheuer J, Tipton CM. Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann. Rev. Physiol*., vol 39, 1997, pp 221-251.

[3] Billman GE. The effect of carbachol and cyclic GMP on susceptibility to VF. *FASEB J* vol 4, 1990, pp 1668-1673.

[4] De Ferrari GM, Vanoli E, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal reflexes an survival during acute myocardial ischemia in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Ann J Physiol*, vol 261, 1991, pp H63-H69.

[5] Natali AJ, Wilson LA, Peckham M, Turner DL, Harrison SM, and White E. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. *J. Physiology*. vol 541, 2002, pp 863-875.

[6] Chorro FJ, Cánoves J, Guerrero J, Mainar L, Sanchis J, Such L, López-Merino V. Alteration of ventricular fibrillation by flecainide, verapamil and sotalol. An experimental study. *Circulation,* vol 101, 2000, pp 1606-1615.

[7] Faes L, Nollo G, Antolini R, GaitaF, Ravelli F. A method for quantifying atrial fibrillation organization based on wave morphology similarity. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 49, 2002, pp. 1504–1513. (ISSN: 0018-9294)

[8] Faes L, Ravelli F. A morphology-based approach to the evaluation of atrial fibrillation organization. *IEEE Engineering In Medicine And Biology Magazine,* 2007, pp 59-67. (ISSN: 0739-5175)

[9] Masse S, Downar E, Chauhan V, Sevaptsidis E, Nanthakumar K. Wave similarity of human ventricular fibrillation from bipolar electrograms. *Europace*, vol 9, 2007, pp 10–19.

[10] Calcagnini G, Censi G, Michelucci A, Bartolini P. Descriptors of Wavefront Propagation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 2006, pp 71-78.

[11] Guerrero J, Bataller M, Serrano A, Chorro J, Alberola A, Such L. Análisis de regularidad en fibrilación ventricular: aplicación a registros de mapeado cardíaco. *Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica CASEIB'08)*, Valladolid, 2008, pp 96-99.

[12] Kleinbaum DG, Klein M. Logistic Regression: A Self-Learning Text. Springer, 2002. (ISBN 9781441917416)

[13] Huang GB, Zhu Q-Y, Siew CK. Extreme learning machine: Theory and applications. *Neurocomputing*, vol 70, 2006, pp 489–501.

[14] Alpaydin E, Introduction to Machine Learning (Adaptive Computation and Machine Learning series). The MIT Press, second edition, 2009. (ISBN 9780262012430)

[15] Guerrero J, Rosado A, Serrano AJ, Bataller M, Chorro J, Alberola A, Such L. Modifications on Regularity and Spectrum of Ventricular Fibrillation Signal Induced by Physical Training. *Actas de Computers in Cardiology* 2009, vol 36, pp 321−324. ISSN 0276−6574.

[16] Guerrero J, Serrano A, Bataller M, Rosado A, Chorro J, Such L, Alberola A. Relación entre el espectro y la regularidad en la señal de fibrilación ventricular modificada por el ejercicio físico. *Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, 2009, pp: 644-647.

Generación de Series Realistas de Intervalos Auriculares durante Fibrilación Auricular

A.M. Climent[1], F. Atienza[2], J. Millet[1], M.S. Guillem[1]

[1] BioITACA, Universitat Politecnica de Valencia, Valencia, España, acliment@itaca.upv.es

[2] Departamento de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Resumen

El objetivo del presente estudio es describir una arquitectura metodológica para la generación de series de activación auriculares realistas (i.e. intervalos AA) durante fibrilación auricular (FA). Dichas series de intervalos AA son de gran utilidad para evaluar el papel del proceso fibrilatorio auricular sobre la respuesta ventricular durante FA. En este trabajo se presenta una metodología para generar series de intervalos temporales que presenten una función densidad de probabilidad y una función de autocorrelación deseadas. Para comprobar el correcto funcionamiento del método se han utilizado series de 2000 intervalos AA obtenidos a partir de 20 registros endocardios. Los resultados muestran que las series de AA sintéticas presentan los mismos momentos estadísticos que las series reales, con una correlación mayor de 0.92 ($p<0.01$). La utilización de la metodología presentada puede ayudar a entender mejor el papel que juega la actividad auricular en la respuesta ventricular durante FA.

1. Motivación

La fibrilación auricular (FA) se caracteriza por una actividad eléctrica desorganizada en las aurículas, la cual está asociada con un bombardeo irregular de impulsos eléctricos hacia el nodo auriculoventricular (AV) [1]. Dado que el nodo AV no es capaz de conducir todas las activaciones auriculares, algunas de ellas son bloqueadas dentro del propio nodo. Esta propiedad de "filtrado" del nodo AV es fundamental para mantener el ritmo cardiaco en unos niveles compatibles con la vida. Sin embargo, la respuesta ventricular durante FA presenta intervalos de activación ventricular más cortos e irregulares que durante ritmo sinusal. Este ritmo rápido e irregular puede implicar un bombeo de sangre inadecuado provocando reducciones en el nivel de oxigenación sanguínea y acarreando graves problemas a largo plazo. La terapia conocida como control del ritmo ventricular trata de ajustar el ritmo cardiaco, normalmente mediante la modificación de las propiedades de conducción del nodo AV [1]. Sin embargo, recientemente se ha demostrado el importante papel que puede jugar la actividad fibrilatoria auricular sobre la respuesta ventricular durante FA [2]. Es por ello que para poder controlar de forma efectiva el ritmo ventricular en pacientes con FA se hace necesario entender en profundidad tanto el nodo AV como las características de la series de activaciones auriculares (series de intervalos AA).

En la literatura se pueden encontrar trabajos en los cuales se han realizado grandes esfuerzos para caracterizar y modelar la conducción del nodo AV [3-6]. Sin embargo, se ha prestado poca atención a las características específicas de las series de intervalos AA que bombardean el nodo AV. Normalmente, estas series se simulan mediante procesos completamente aleatorios con funciones densidad de probabilidad (FDP) Gaussianas o de Poisson [5-6]. Estas aproximaciones permiten modificar la media y la desviación estándar de la series AA, sin embargo otros importantes parámetros, como la asimetría de la FDP (i.e. skewness), la kurtosis o el grado de autocorrelación, pueden tener un importante papel sobre la respuesta ventricular.

En este trabajo presentamos una nueva metodología para la generación de series aleatorias que presenten una función densidad de probabilidad y una autocorrelación especifica. Dicha metodología será utilizada para generar series de intervalos AA realistas y evaluar su efecto sobre la respuesta ventricular durante FA.

2. Métodos

2.1. Generación de series de intervalos AA

Las series de intervalos AA realistas pueden ser generadas a partir de una serie de intervalos aleatorios con una FDP deseada, la cual posteriormente puede ser forzada a presentar una autocorrelación dada. En la literatura se han utilizado distribuciones Gaussianas o de Poisson para emular la FDP de las series de intervalos AA durante FA. Sin embargo, los momentos estadísticos de las distribuciones de Poisson están marcados por un solo parámetro λ. Esto implica que una vez fijado λ, los parámetros media, desviación estándar, kurtosis y skewness quedan fijados y no pueden ser ajustados. En el caso de la distribución Gaussiana, la media y la desivación estándar pueden ajustarse de forma independiente, sin embargo la kurtosis y la skewness presentan valores constantes (i.e. 3 y 0 respectivamente).

Por otra parte, la distribución de Pearson del Tipo IV permite variar de forma independiente la media, la desviación estándar, la skewness y la kurtosis. Es por ello que se presenta como una opción óptima para ajustar fenómenos biológicos como las series de intervalos AA durante FA. La expresión de la distribución de Pearson tipo IV es [7-8]:

$$f(x) = C \cdot \left[1 + \left(\frac{x-\mu_4}{\mu_3}\right)^2\right]^{-\mu_1} \cdot \exp\left[-\mu_2 \cdot \arctan\left(\frac{x-\mu_4}{\mu_3}\right)\right], \quad (1)$$

donde μ_1 y μ_2 son parámetros que marcan el grado de skewness y kurtosis de la distribución, y μ_3 y μ_4 son escalares que marcan la localización de la FDP [7-8]:

$$\mu_1 = (r+2)/2 \quad (2)$$

$$\mu_2 = \frac{-r(r-2)S_k}{\sqrt{16(r-1)-S_k^2(r-2)^2}} \quad (3)$$

$$\mu_3 = \sqrt{V\left[r-1-S_k{}^2(r-2)^2/16\right]} \quad (4)$$

$$\mu_4 = M - (r-2)S_k\sqrt{V}/4 \quad (5)$$

donde

$$r = \frac{6(K - S_k{}^2 - 1)}{2K - 3S_k{}^2 - 6} \quad (6)$$

y M, V, Sk y K son respectivamente la media, la varianza, la skeness y la kurtosis de la distirbución. El parámetro de normalización C depende de μ1, μ2 and μ3 [7-8]:

$$C = \left[\mu_3 \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^r(x)\exp(-\mu_2 x)dx\right]^{-1} \quad (7)$$

y puede ser ajustado de forma numérica [7-8].

Una forma elegante de generar series de números aleatorios que presenten dicha FDP fue presentada por Devroy [9]. Mediante ese procedimiento obtenemos una serie de AA incorrelada (AA_u). Para forzar una autocorrelación específica se realiza un filtrado paso bajo indicando como coeficientes del filtro los coeficientes de autocorrelación deseados *c*:

$$AA_c[n] = \sum_{k=0}^{M} c_k AA_u[n-k] \quad (8)$$

Donde AA_c es la serie de intervalos AA con una FDP deseada y una autocorrelación especifica. La metodología queda ilustrada en la Fig. 1.

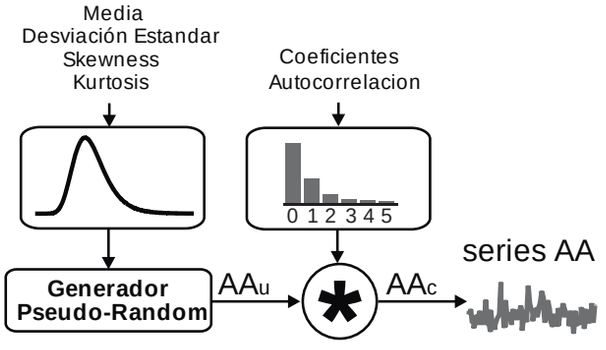


Figura 1.*Representación esquemática de la metodología para generar series de activaciones auriculares durante FA. AAu: series de intervalos AA incorrelada, AAc: series de intervalos AA correladas.*

2.2. Comparación con series de intervalos AA reales

Para demostrar la capacidad de la metodología presentada para generar series AA realistas se han utilizado series de 2000 latidos auriculares a partir de 20 registros endocárdicos. En concreto, se utilizaron los parámetros estadísticos de dichas series AA originales (AA_o) como entradas para la construcción de series de AA sintéticas AA_c mediante la utilización de la metodología descrita anteriormente (Fig. 1). Para cada conjunto de parámetros obtenidos a partir de las señales reales, se generaron 10 series AA_c sintéticas, cuyas características estadísticas se compararon con los parámetros estadísticos de las series AA_o mediante regresión lineal. Además la similitud entre los parámetros de las series reales y las series generadas se comparó utilizando un prueba T pareada ($p<0.05$).

2.3. Evaluación del papel de la actividad auricular en la respuesta ventricular durante FA

Finalmente, mediante la utilización de series de intervalos AA generados sintéticamente donde cada uno de los parámetros estadísticos podía ser fijado de forma independiente, se evaluó el papel que cada uno de estos parámetros juega en la respuesta ventricular durante FA. Para ello se utilizó un modelo matemático del nodo AV capaz de estimar el tiempo AV en función de la serie de intervalos AA [4]:

$$AV_{i+1} = AV_{\min} + \alpha \cdot \exp\left(-\frac{A_i A_{i+1} - AV_i}{\tau}\right) \quad (9)$$

donde AV_{i+1} es el tiempo de conducción para el latido auricular A_{i+1}, AV_{min} es el tiempo mínimo de conducción del nodo AV, α y τ son constantes positivas, A_iA_{i+1} es tiempo entre las dos últimas activaciones auriculares y AV_i es el tiempo AV a estimar. En este modelo, una activación se considera bloqueada dentro del nodo AV si esta llega durante un periodo refractario θ. Para evaluar la actividad auricular de forma independiente al nodo AV, en este estudio consideramos todos los parámetros del nodo AV constantes e invariables en un punto medio de los valores medios fisiológicos [4] (AV_{min} =50ms, α=200ms, τ=100ms, θ=200ms).

3. Resultados

3.1. Precisión de las series de intervalos AA generadas

Como se puede observar en la Tabla 1, tanto la distribución de Poisson como la Gaussiana presentaban una distancia de Kullback–Leibler mayor que la distribución de Pearson tipo IV ($p<0.01$), indicando una menor capacidad para ajustar la PDF de una serie de intervalos AA durante FA.

Distribución	Distancia de Kullback–Leibler
Poisson	0.638±0.152
Gaussiana	0.114±0.112
Pearson Tipo IV	0.026±0.024

Tabla 1. *Distancias de Kullback–Leibler para todas las distribuciones*

En la Fig. 2 se muestra los resultados de comparar los parámetros estadísticos de las series de intervalos AA reales y las series sintéticas generadas a partir de sus parámetros estadísticos mediante la metodología descrita

(Fig. 1). Para ello se comparan la media, la desviación estándar, la skewness, la kurtosis y los dos primeros coeficientes de autocorrelación. Se puede observar como para todos los parámetros se conseguía una alta correlación (R^2> 0.94, p<0.01). Además, al repetir la generación de series de AA sintéticas se obtuvo una desviación estándar inferior al 5% lo cual demuestra la reproducibilidad de la metodología.

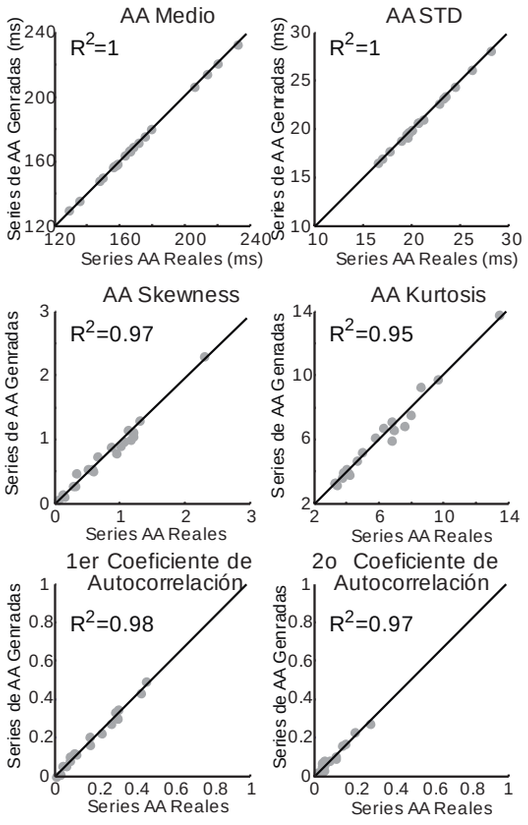


Figura 2. *Comparación entre los parámetros estadísticos de serie de intervalos AA reales y las series sintéticas generada a partir de sus parámetros estadísticos.*

3.2. Evaluación del papel de la actividad auricular en la respuesta ventricular durante FA

En la Fig. 3 se muestran los histogramas de intervalos RR (tiempo entre activaciones ventriculares) generados a partir de series de intervalos AA sintéticas y el nodo AV descrito. Se puede observar como el valor medio de la serie AA tiene un gran impacto sobre la respuesta ventricular (Fig 3.A.), dado que puede modificar tanto la posición de los intervalos RR dominantes como la probabilidad de que suceda uno u otro. Por su parte, variaciones en la desviación estándar provocan un importante cambio en la morfología e irregularidad de la respuesta ventricular. Como puede observarse en la Fig.3.B., con una mayor dispersión auricular se obtiene una respuesta ventricular con picos menos definidos.

Respecto a la skewness y la kurtosis, las variaciones de estas producen una modificación sobre la morfología de los histogramas de intervalos RR, sin embargo este cambió no es tan significativo como en los anteriores dos parámetros. Por último, en la Fig.3.E se puede observar el efecto de variaciones en la autocorrelación auricular, en concreto se puede observar como para una mayor autocorrelación se obtiene picos ventriculares menos definidos y con un menor valle entre ellos.

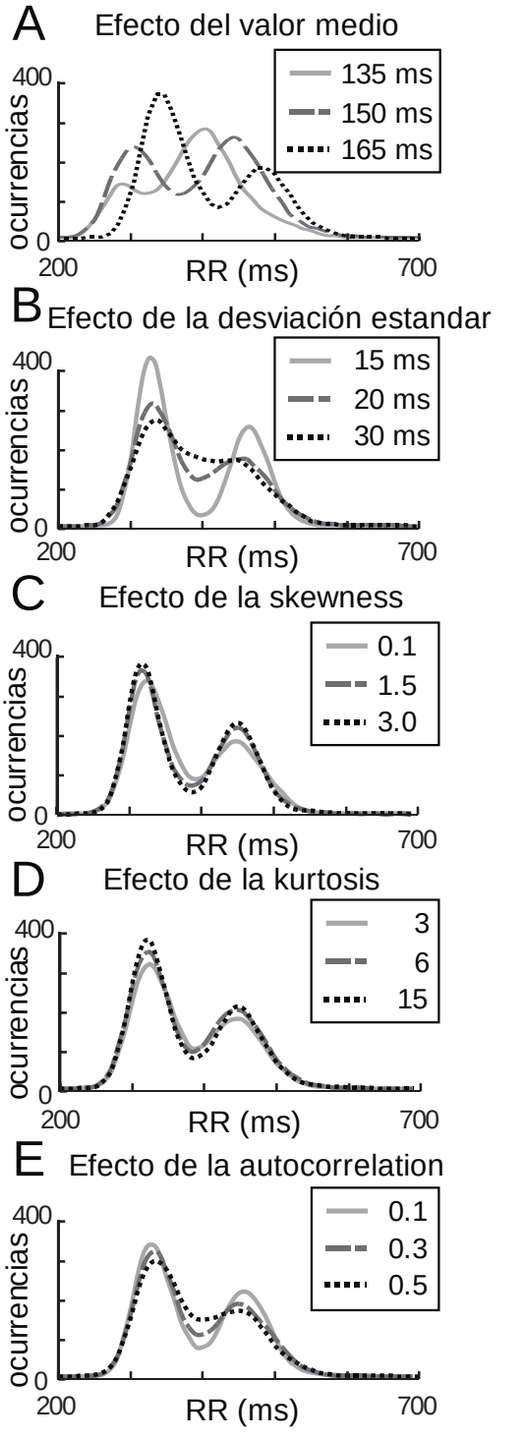


Figura 3. *Histogramas de intervalos entre activaciones ventriculares (RR). Para evaluar el efecto de cada parámetro auricular se aplicó sobre el modelo del nodo AV una serie de intervalos AA donde se modificaba el parámetro bajo estudio y se mantenían constantes el resto de parámetros (e.g. media=155ms, std=22ms, skewness=1.1, kurtosis=8, coeficientes de autocorrelación =[1 0.21 0.07 0.05 0.01])*

4. Discusión

En el presente trabajo se presenta una nueva metodología para la generación de series de intervalos AA durante FA. Esta herramienta permite la generación de series de intervalos con una función densidad de probabilidad y una función de autocorrelación deseada. Los resultados mostrados demuestran la capacidad de la distribución de Pearson tipo IV para ajustarse a la FDP de estas señales biológicas mejor de lo que lo hacen otras distribuciones como la Poisson o la Gaussiana.

Además en este artículo se ha ilustrado la aplicabilidad de este tipo de series de intervalos AA sintéticas mediante su utilización en el estudio de la respuesta ventricular durante FA. En concreto, se ha evaluado el papel que juega la actividad fibrilatoria auricular sobre la respuesta ventricular durante FA mediante la utilización de un modelo del nodo AV y una amplia base de datos de series de intervalos de AA generadas sintéticamente. Los resultados mostrados demuestran la importancia de las características estadísticas de la actividad auricular, como la media, la desviación estándar o la autocorrelación, sobre el grado de organización e irregularidad de la respuesta ventricular.

Debe tenerse en cuenta, que la metodología presentada sirve para modelar la actividad auricular durante FA y que, como cualquier otro modelo, es inherentemente inexacto y presentan algunas limitaciones:

1) Para que una serie de intervalos pueda ajustarse mediante una ecuación de Pearson tipo IV han de cumplirse una serie de características estadísticas [7]. Estas condiciones se han cumplido para todas las señales de FA que hemos registrado, sin embargo, para la generación de series de intervalos AA más regulares como podría ser durante flutter auricular, otra distribuciones podrían ser más apropiadas.

2) Los parámetros estadísticos de las series de intervalos AA se han considerado invariantes en el tiempo. Sin embargo en la literatura se ha demostrado como diversos parámetros de la actividad auricular durante FA presentan variaciones en función del sistema nervioso [1-2]. Estas variaciones podrían ser introducidas en la metodología mediante la concatenación de diversas series de intervalos AA generadas con momentos estadísticos ligeramente diferentes.

3) El modelo del nodo AV utilizado para evaluar la actividad ventricular en función de las características del proceso fibrilatorio auricular, es un modelo funcional que presenta importantes simplificaciones respecto a un posible modelo iónico realista. Sin embargo, es el modelo matemático de modelo de nodo AV humano más reciente y completo que hemos podido encontrar en la literatura. Pese a ello, la incorporación de importantes características del nodo, como la doble fisiología [3] o la fatiga [6] no están incluidas y podrían jugar un importante papel.

Pese a estas relevantes limitaciones, el presente trabajo muestra una metodología versátil para la generación sintética de series de intervalos auriculares durante FA. Esta misma metodología puede ser utilizada para sintetizar otras series biológicas que presenten FDP similares y que no se ajusten tan apropiadamente con series Gaussianas o de Poisson. Además, está nueva metodología ha sido utilizada para demostrar la importancia del proceso fibrilatorio auricular en la repuesta ventricular durante FA. Nuestros resultados dejan de manifiesto la importancia de una apropiada caracterización de las características del bombardeo auricular en el nodo AV para el diseño y consecución de una terapia del control de ritmo ventricular apropiada.

En definitiva, la presente artículo permite clarificar algunos de los mecanismos de la conducción auriculo-ventricular durante FA y podría ser de gran ayuda para el diseño de nuevos tratamientos.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia con el proyecto TEC2009-13939, por la Universidad Politécnica de Valencia mediante su programa de iniciación a la investigación y por la Sociedad Española de Cardiología dentro de su programa de fomento de la investigación.

Referencias

[1] Zhang YH and Mazgalev TN. Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: Past, present, and future. *Pacing Clin Electrophysiol,* vol 27, 2004, pp 382-393.

[2] Climent AM, Guillem MS, Husser D, Castells F, Millet J and Bollmann A. Role of the atrial rate as a factor modulating ventricular response during atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, vol 33, 2010, pp 1510-1517.

[3] Climent AM, Guillem MS, Zhang Y, Millet J and Mazgalev T. Functional mathematical model of dual pathway AV nodal conductions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol 300, sup 4, 2011, pp H1393-401.

[4] Mangin L, Vinet A, Page P and Glass L. Effects of antiarrhythmic drug therapy on atrioventricular nodal function during atrial fibrillation in humans. Europace, vol 7 sup 2, 2005, pp 71-82.

[5] Cohen RJ and Berger RD. A quantitative model for the ventricular response during atrial-fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 30, 1983, pp 769-781.

[6] Talajic M, Papadatos D, Villemaire C, Glass L and Nattel S (1991) A unified model of a trioventricular nodal conduction predicts dynamic changes in wenckebach periodicity. *Circ Res*, vol 68, 1991, pp 1280-1293.

[7] Heinrich J. A guide to the Pearson type IV distribution. [Online]. Available: *http://www–cdf.fnal.gov* 2004

[8] Kwan R and Leung C. On the applicability of the Pearson method for approximating distributions in wireless communications. *IEEE Trans Commun*, vol 55, 2007, pp 2065-2069.

[9] Devroye L. On random variate generation when only moments or Fourier coefficients are known. *Math Comput Simul*, vol 31, 1989, pp 71-89.

Validación de Estimadores No Invasivos de Organización en Fibrilación Auricular Mediante Electrogramas Unipolares

R. Alcaraz Martínez[1], F. Hornero Sos[2], J. J. Rieta Ibáñez[3]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, España, raul.alcaraz@uclm.es
[2] Servicio de Cirugía Cardiaca, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España, hornero_fer@gva.es
[3] Biomedical Synergy, Dpto. Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

Estudios previos han mostrado que la derivación electrocardiográfica de superficie V_1 refleja principalmente la frecuencia auricular dominante (FAD) de la aurícula derecha (AD). Aunque esta frecuencia ha sido ampliamente utilizada para caracterizar la fibrilación auricular (FA), recientemente se han propuesto otros dos estimadores no invasivos, tal como su nivel de organización y la amplitud de la ondas fibrilatorias (f), los cuales todavía no se han validado por comparación con registros invasivos. En este trabajo se realiza tal validación, comparando los valores medidos en la superficie con aquellos obtenidos desde dos electrogramas auriculares (EAs). Los resultados obtenidos con 38 pacientes muestran relaciones lineales estadísticamente significativas entre las medidas de superficie y las de EAs, corroborando así la utilidad de ambos marcadores en el estudio no invasivo de la FA. Más concretamente, para la estimación de organización de FA, los coeficientes de correlación fueron $R = 0{,}926$ ($p < 0{,}001$) y $R = 0{,}932$ ($p < 0{,}001$) para cada uno de los EAs analizados, respectivamente. Por su parte, para la amplitud de las ondas f, estos coeficientes presentaron valores estadísticamente menos significativos, siendo $R = 0{,}765$ ($p < 0{,}001$) y $R = 0{,}842$ ($p < 0{,}001$).

1. Introducción

El registro electrocardiográfico (ECG) de superficie provee un camino no invasivo muy utilizado para el estudio de la fibrilación auricular (FA), la cual es la arritmia cardíaca más frecuentemente encontrada en la práctica clínica diaria, ya que afecta aproximadamente al 5 % de la población mayor de 69 años y al 8 % de la población mayor de 80 años [1]. El desarrollo de métodos capaces de caracterizar la actividad auricular (AA) obtenida desde este tipo de registros es clínicamente muy interesante, ya que el ECG es fácil y económico de obtener y, además, no supone ningún riesgo para el paciente. Sin embargo, estos métodos deben ser capaces de identificar los cambios que provoca la aplicación de intervenciones terapéuticas en las ondas fibrilatorias (f) [2]. A este respecto, la frecuencia auricular dominante (FAD) ha sido muy utilizada en estudios previos para predecir la progresión de la arritmia bajo la aplicación de diferentes terapias [3], llegándose a considerar un estimador no invasivo de la refractariedad auricular [4]. No obstante, la fiabilidad de la estimación de este parámetro desde la superficie ha sido validada por comparación con electrogramas auriculares (EAs), obteniéndose una elevada correlación entre los valores medidos desde la derivación de superficie V_1 y desde la aurícula derecha (AD) [5–7].

Recientemente, se han propuesto otros dos estimadores no invasivos, basados en la caracterización de las ondas f, capaces de tratar con eventos específicos asociados a la FA. Así, la amplitud de las ondas f ha mostrado una precisión diagnóstica superior al 80 % en la predicción de la recurrencia de la FA después de la aplicación de un procedimiento de cardioversión eléctrica (CVE) [8]. Por otro lado, la estimación de la organización de la FA basada en un índice de medida no lineal de la regularidad de series temporales, tal como la entropía muestral (SampEn), ha demostrado una elevada habilidad discriminante en aplicaciones tales como la predicción de la terminación espontánea de la FA paroxística, la recurrencia de la FA persistente después de un procedimiento de CVE o la distinción entre episodios de FA paroxística y persistente [9]. Sin embargo, la robustez con la que estos marcadores obtenidos desde el ECG reflejan la dinámica de la actividad interna fibrillatoria no se ha evaluado todavía. Por tanto, como una consecuencia natural, en este trabajo se analiza la relación entre estos marcadores, medidos desde el ECG, con la organización y la amplitud de las ondas f presentes internamente en las aurículas.

2. Métodos

2.1. Base de datos y preprocesado

Para este estudio se empleó una base de datos compuesta de 38 pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollaron FA postoperatoria. Para cada paciente, se registró simultáneamente un ECG de 12 derivaciones y dos registros epicárdicos unipolares, denominados RA_1 y RA_2, con una duración entre 50 y 150 segundos. Durante el procedimiento quirúrgico, los electrodos epicárdicos se colocaron en dos posiciones diferentes de la pared libre de la AD, tomando como referencia la Terminal Central de Wilson. Todos los registros, invasivos y de superficie, se realizaron

con una frecuencia de muestreo de 1 kHz y una resolución en amplitud de 0.4 μV. Finalmente, se seleccionaron 52 episodios de FA con una duración comprendida entre 41 y 146 segundos, siendo la media de 64.87 $\pm$ 20.33 segundos.

De las 12 derivaciones de superficie disponibles, únicamente se estudió V_1, ya que en ésta se registran las ondas f con mayor amplitud [4]. Además, esta derivación es la anatómicamente más cercana a la AD [4] y en ella parece reflejarse mayoritariamente la frecuencia dominante de la actividad fibrilatoria de dicha aurícula [5–7]. Esta derivación, así como RA_1 y RA_2, fue filtrada paso alto, paso banda y banda eliminada para reducir la deriva de la línea base, el ruido de alta frecuencia y la interferencia de la red eléctrica. La extracción de la AA desde estos registros se realizó por medio de un método de cancelación de la actividad ventricular basado en la sustracción del complejo QRST promedio, cuya aplicación ha mostrado ser apropiada tanto para ECGs de superficie [10] como para EAs, especialmente cuando se registra una AA considerablemente desorganizada [11].

2.2. Parámetros caracterizadores de la FA

La FAD se obtuvo desde la señal de AA como la frecuencia de mayor amplitud dentro del rango de 3 a 9 Hz [4]. Para su precisa localización, la densidad espectral de potencia de esta señal se obtuvo haciendo uso del periodograma de Welch con una ventana Hamming de 4.096 puntos en longitud, un solapamiento del 50 % entre ventanas adyacentes y una transformada rápida de Fourier de 10.240 puntos.

Por otro lado, la organización de la FA se estimó mediante la aplicación de la SampEn sobre la onda auricular principal (OAP), es decir, la forma de onda fundamental asociada a la AA [12], ya que la organización de la dinámica fibrilatoria ha sido relacionada con la repetitividad de la actividad eléctrica de las aurículas [13]. Esta onda principal se obtuvo mediante la aplicación a la señal de AA de un filtrado paso banda con un ancho de 3 Hz centrado sobre la FAD [9]. Su uso se debe a que la presencia de residuos de la cancelación ventricular en la AA, así como cualquier otro ruido, degrada notablemente la estimación de regularidad obtenida por índices no lineales [12]. Es necesario indicar que la SampEn devuelve un valor positivo, que es más elevado cuanto mayor es la irregularidad de los datos bajo análisis. En [14] se puede encontrar una descripción más detallada de este índice no lineal.

Finalmente, la amplitud de las ondas f, tanto de superficie como epicárdicas, se estimó por medio de su potencia media (POF). Este valor representa la energía contenida por las ondas f en el intervalo de análisis y, por tanto, se puede considerar un indicador robusto de su amplitud, tal como ha mostrado en la predicción del resultado de la CVE [8]. Cabe destacar que antes de extraer la AA desde el ECG, cada registro se normalizó considerando la amplitud de su pico R máximo, con el objetivo de evitar el efecto de factores intrínsecos al proceso de registro, tal como la impedancia de los electrodos, la conductividad de la piel o el uso de diferentes factores de ganancia en distintos equipos de registro. Los dos EAs analizados también se normalizaron haciendo uso del mismo factor de amplitud, para así preservar la relación entre las ondas f de superficie y las epicárdicas.

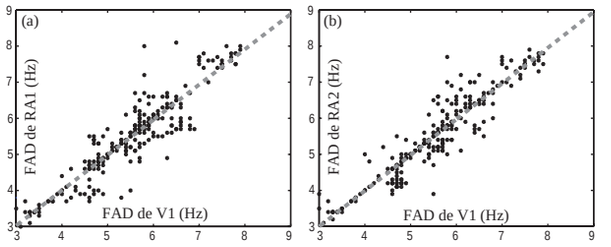


Figura 1. *Valores de FAD obtenidos para V_1 en comparación con aquellos medidos desde (a) RA_1 y (b) RA_2.*

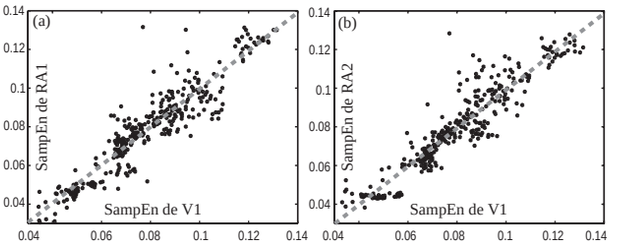


Figura 2. *Comparación de los valores de SampEn obtenidos para la derivación V_1 con los calculados desde (a) RA_1 y (b) RA_2.*

2.3. Análisis estadístico

Para comparar estadísticamente los valores de la FAD, la SampEn y la POF obtenidos desde la derivación de superficie V_1 y los registros invasivos RA_1 y RA_2 se hizo uso de un análisis de correlación paramétrico y del test de la t-Student para muestras relacionadas. Cabe destacar que se consideró un valor de significación estadística (p) menor de $0{,}05$ como significativo.

3. Resultados

Los parámetros analizados se calcularon desde segmentos de 10 segundos de longitud con un solapamiento del 50 %, estudiándose finalmente un total de 334 intervalos. Para los EAs analizados se obtuvo un valor medio de FAD muy similar, ya que estos fueron $5{,}243 \pm 1{,}206$ Hz para RA_1 y $5{,}245 \pm 1{,}207$ Hz para RA_2, respectivamente. De hecho, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p = 0{,}941$). Además, como se puede apreciar en la Fig. 1, los valores obtenidos para los dos EAs estuvieron fuertemente correlados con aquellos medidos desde V_1, cuya media fue $5{,}270 \pm 1{,}156$ Hz. Concretamente, los coeficientes de correlación fueron $R = 0{,}939$ ($p < 0{,}001$) para RA_1 y $R = 0{,}952$ ($p < 0{,}001$) para RA_2.

De forma similar, también se encontró una relación fuertemente lineal entre los valores de SampEn obtenidos para V_1 y para RA_1 ($R = 0{,}926$, $p < 0{,}001$) y RA_2 ($R = 0{,}932$, $p < 0{,}001$), tal como se puede observar en la Fig. 2. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de RA_1 ($0{,}079 \pm 0{,}023$), RA_2 ($0{,}078 \pm 0{,}023$) y V_1 ($0{,}079 \pm 0{,}022$), puesto que la significación siempre estuvo por encima de 0.1.

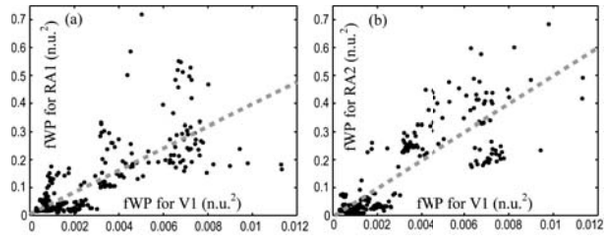


Figura 3. *Representación de los valores de POF obtenidos para V_1 en función de aquellos calculados desde (a) RA_1 y (b) RA_2.*

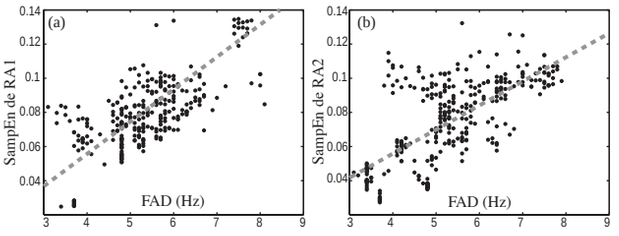


Figura 4. *Relación entre los valores de FAD y SampEn obtenidos desde (a) RA_1 y (b) RA_2.*

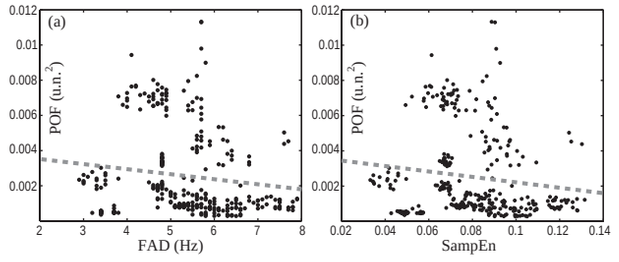


Figura 5. *Relación entre los valores de POF y aquellos de (a) FAD y de (b) SampEn obtenidos desde la derivación V_1.*

La Fig. 3 representa los valores de POF obtenidos para V_1 como una función de los calculados para RA_1 y RA_2, observándose relaciones lineales estadísticamente significativas en ambos casos. Así, los coeficientes de correlación en este caso fueron $R = 0{,}765$ ($p < 0{,}001$) para RA_1 y $R = 0{,}842$ ($p < 0{,}001$) para RA_2, respectivamente. No obstante, a diferencia de lo que se observó para la FAD y la SampEn, se encontraron diferencias ligeramente significativas entre los valores de potencia obtenidos para RA_1 ($0{,}104 \pm 0{,}125$ unidades normalizadas al cuadrado, u.n.^{2}) y RA_2 ($0{,}123 \pm 0{,}145$ u.n.^{2}), ya que la significación estadística fue inferior a 0.05. Además, como podría esperarse *a priori*, también se observaron diferencias significativas entre estos valores y los obtenidos para V_1 ($0{,}253 \times 10^{-2} \pm 0{,}243 \times 10^{-2}$ u.n.^{2}).

Finalmente, se estudiaron algunas relaciones entre los parámetros analizados. A este respecto, la Fig. 4 muestra una relación lineal positiva entre los valores de SampEn y FAD obtenidos para RA_1 y RA_2, siendo los coeficientes de correlación $R = 0{,}721$ ($p < 0{,}01$) y $R = 0{,}699$ ($p < 0{,}01$), respectivamente. Por otro lado, la representación de los valores de la POF como una función de la FAD y la SampEn, obtenidos desde la derivación V_1, también mostró correlaciones estadísticamente significativas, tal como se puede apreciar en la Fig. 5. En este caso, los coeficientes de correlación fueron $R = 0{,}117$ ($p = 0{,}036$) y $R = 0{,}136$ ($p = 0{,}013$), respectivamente.

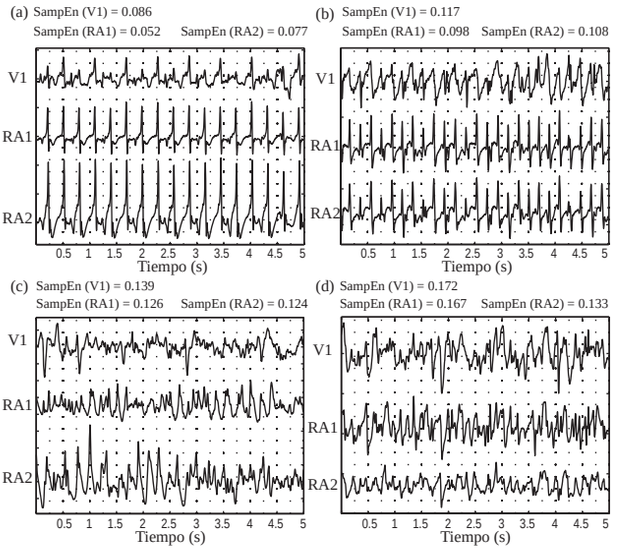


Figura 6. *Ilustración de la capacidad de SampEn de estimar de forma fiable los diferentes niveles de organización presentados por los EAs. La secuencia presentada muestra EAs con desorganización creciente desde (a) hasta (d). Coherentemente, los valores de SampEn obtenidos desde V_1 aumentan de forma progresiva de (a) a (d).*

4. Discusión y conclusiones

Estudios previamente publicados han comparado la FAD obtenida para la derivación V_1 con la medida desde diversas partes de las aurículas, tanto derecha como izquierda [5–7]. Aunque en ellos se pueden encontrar resultados contradictorios sobre si la frecuencia de la actividad fibrilatoria de la aurícula izquierda se refleja o no sobre V_1, todos coinciden en que dicha derivación de superficie refleja fielmente la dinámica fibrilatoria de la AD. Por este motivo, y con el objetivo de analizar únicamente el efecto de esta aurícula sobre V_1, en términos de organización de la FA y la amplitud de las ondas f, se decidió emplear EAs unipolares. Cabe destacar que, en total coherencia con dichos estudios previos, en este trabajo se observó una fuerte correlación entre la FAD medida desde V_1 y aquella obtenida para los registros invasivos RA_1 y RA_2.

Dado que el EA unipolar registra la activad global de la aurícula en la que se encuentra localizado, la presencia de un bajo número de reentradas se refleja como activaciones claras y discretas separadas por la línea isoeléctrica, tal como se puede observar en las Figs. 6(a) y (b). Por contra, la dificultad de distinguir entre activaciones discretas, como ocurre en las Figs. 6(c) y (d), indica la presencia de un elevado número de reentradas [15]. En este contexto, la Fig. 6 muestra como la SampEn medida desde V_1 es capaz de evaluar cuantitativamente de forma fiable el aumento de desorganización en los electrogramas presentados desde (a) hasta (d). Además, una inspección más detallada de las Figs. 6(a) y (b) permite observar una asociación directa entre las activaciones discretas registradas por RA_1 y RA_2 y las ondas f presentes en la derivación de superficie V_1. Por tanto, se puede concluir que la organización de la actividad fibrilatoria de la AD se puede estimar fiablemente desde V_1 y que la OAP obtenida desde dicha derivación

ofrece información sobre los cambios electrofisiológicos que ocurren en la AD durante la FA, tal como se había sugerido en trabajos previos [9].

De forma similar a la SampEn, la FAD también ha sido previamente asociada con la organización de la actividad eléctrica auricular, por lo que se podría considerar que ambos parámetros pretenden realizar estimaciones del mismo fenómeno electrofisiológico [16]. Este hecho podría justificar la relación lineal, estadísticamente significativa, encontrada entre ambos y mostrada en la Fig. 4. No obstante, cabe remarcar que la SampEn ha demostrado ser un estimador más preciso que la FAD, ya que ha conseguido mayor precisión diagnóstica en la predicción de la terminación espontánea de la FA paroxística y del resultado de la CVE, así como en la discriminación entre episodios de FA paroxística y persistente [9].

Finalmente, respecto a la amplitud de las ondas f, este trabajo presenta por primera vez la comparación entre los valores obtenidos desde la superficie y los calculados desde registros invasivos, obteniendo una relación claramente lineal que indica que la amplitud de las ondas f epicárdicas se puede estimar de forma precisa desde la superficie. Además, en coherencia con los resultados presentados por Bollmann et al [17], se observó una relación estadísticamente significativa entre la POF y la FAD obtenidas para V_1, tal como se puede observar en la Fig. 5(a). Una relación muy similar se observó también entre la POF y la SampEn estimadas desde la superficie, ver Fig. 5(b), la cual está en sintonía con el trabajo de Roithinger et al [15] en el que se compara la amplitud de las ondas f de superficie con la organización interna de la AD. Por tanto, la POF se podría también considerar como un indicador indirecto de la organización de la actividad eléctrica auricular, aunque la precisión de su estimación desde la superficie es inferior a la de la SampEn y la FAD, ya que ha mostrado menor capacidad diagnóstica que estos marcadores en aplicaciones concretas, como la predicción de la terminación espontánea de la FA paroxística, del resultado de la CVE o de la respuesta del paciente al suministro de fármacos antiarrítmicos [9, 17].

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TEC2010-20633 del Ministerio de Ciencia e Innovación y PPII11-0194-8121 y PII1C09-3237 de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

Referencias

[1] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. Circulation 2006;114(7):e257–e354.

[2] Chen SA, Tai CT. Is analysis of fibrillatory waves useful for treatment of atrial fibrillation? J Cardiovasc Electrophysiol Aug 2004;15(8):918–9.

[3] Sörnmo L, Stridh M, Husser D, Bollmann A, Olsson SB. Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management. Philos Transact A Math Phys Eng Sci Jan 2009;367(1887):235–53.

[4] Holm M, Pehrson S, Ingemansson M, Sörnmo L, Johansson R, Sandhall L, Sunemark M, Smideberg B, Olsson C, Olsson SB. Non-invasive assessment of the atrial cycle length during atrial fibrillation in man: Introducing, validating and illustrating a new ECG method. Cardiovasc Res Apr 1998; 38(1):69–81.

[5] Husser D, Stridh M, Cannom DS, et al. Validation and clinical application of time-frequency analysis of atrial fibrillation electrocardiograms. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18(1):41–46.

[6] Petrutiu S, Sahakian AV, Fisher W, Swiryn S. Manifestation of left atrial events and interatrial frequency gradients in the surface electrocardiogram during atrial fibrillation: Contributions from posterior leads. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:1231–1236.

[7] Hsu NW, Lin YJ, Tai CT, Kao T, Chang SL, Wongcharoen W, Lo LW, Udyavar AR, Hu YF, Tso HW, Chen YJ, Higa S, Chen SA. Frequency analysis of the fibrillatory activity from surface ECG lead V1 and intracardiac recordings: implications for mapping of AF. Europace Apr 2008; 10(4):438–43.

[8] Alcaraz R, Rieta JJ. Time and frequency recurrence analysis of persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion. Physiol Meas May 2009;30(5):479–89.

[9] Alcaraz R, Rieta JJ. A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms. Biomed Signal Process Control 2010;5:1–14.

[10] Alcaraz R, Rieta JJ. Adaptive singular value cancellation of ventricular activity in single-lead atrial fibrillation electrocardiograms. Physiol Meas Oct 2008;29(12):1351–1369.

[11] 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. ISSN 0967-3334 (Print).

[12] Alcaraz R, Rieta JJ. Sample entropy of the main atrial wave predicts spontaneous termination of paroxysmal atrial fibrillation. Med Eng Phys Oct 2009;31(8):917–22.

[13] Everett 4th 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):969–78.

[14] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ Physiol Jun 2000;278(6):H2039–H2049.

[15] Roithinger FX, SippensGroenewegen A, Karch MR, Steiner PR, Ellis WS, Lesh MD. Organized activation during atrial fibrillation in man: endocardial and electrocardiographic manifestations. J Cardiovasc Electrophysiol May 1998; 9(5):451–61.

[16] Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. Circulation Apr 1994; 89(4):1665–80.

[17] Bollmann A, Kanuru NK, McTeague KK, Walter PF, DeLurgio DB, Langberg JJ. Frequency analysis of human atrial fibrillation using the surface electrocardiogram and its response to ibutilide. Am J Cardiol Jun 1998;81(12):1439–1445.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Simulación y Planificación Quirúrgica

Moderadores: Jesús Usón, Salvador Pascual
Auditorio Pizarro: Siemens

La RM Molecular simultánea de cuerpo entero ya está aquí.

La tecnología más avanzada en RM de 3T y la última generación de Imagen Molecular se integran por primera vez en un escáner con adquisición simultanea: Biograph mMR. A día de hoy, sólo Siemens puede ofrecer un sistema tan innovador, que redefine la visualización de imagen clínica, el diagnóstico, tratamiento y gestión de la enfermedad. El potencial de este equipo sin precedentes abre nuevas vías de investigación y facilita extraordinarias aplicaciones clínicas. Para aumentar nuestra comprensión de la vida e impactar en la provisión sanitaria. ¿Qué vas a hacer? **www.siemens.com/mMR**

Answers for life.

Evaluación de habilidades motoras en cirugía de mínima invasión basada en el análisis del vídeo laparoscópico

I. Oropesa García[1,2], P. Sánchez-González[1,2], P. Lamata de la Orden[1], M.K. Chmarra[3], J.A. Sánchez-Margallo[4], F.W. Jansen[3,5], J. Dankelman[3] F.M. Sánchez-Margallo[4], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; {ioropesa,psanchez,lamata,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Zaragoza, España

[3] Department of BioMechanical Engineering. Faculty of Mechanical, Maritime and Materials Engineering (3mE), Delft University of Technology, Delft, Países Bajos, {m.k.chmarra,j.dankelman}@tudelft.nl

[4] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {jasanchez,msanchez}@ccmijesususon.com

[5] Department of Gynecology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos, f.w.jansen@lumc.nl

Resumen

En el presente trabajo se muestran los resultados preliminares de validación de un sistema de evaluación de habilidades motoras en cirugía de mínima invasión (CMI) basado en el seguimiento por vídeo del instrumental quirúrgico. El sistema, en fase de prototipo aún, se valida con 42 participantes (16 noveles, 22 residentes y 4 expertos). En esta primera fase del trabajo se han analizado varias métricas obtenidas a partir del 2D de la imagen. El sistema presenta validez para las métricas de tiempo, camino recorrido, velocidad media y eficiencia de espacio. A falta de implementar una versión definitiva capaz de llevar a cabo procesamiento en tiempo real de múltiples herramientas, y de la validación de métricas obtenidas a partir del 3D, se demuestra la viabilidad de construir entornos de formación basados en tecnologías de video, que sean transparentes al cirujano.

1. Introducción

La formación de nuevos cirujanos de mínima invasión ha acaparado una gran atención en los últimos años, motivado en parte por la presión de las sociedades modernas, que demandan mayor seguridad en los quirófanos y profesionales ampliamente preparados [1]. El paradigma de formación está siendo transformado gradualmente, de un modelo basado en tutelas maestro-aprendiz hacia programas formativos objetivos y estructurados [2]. Estos modelos abogan por retrasar el momento en que los residentes se involucren activamente en una cirugía real hasta el momento en que haya adquirido las habilidades motoras necesarias. En consecuencia, las primeras etapas de formación se llevan a cabo en entornos de laboratorio, mediante el uso de simuladores físicos y virtuales [1].

Estos sistemas basan parte de sus procesos de entrenamiento y evaluación en el uso de métricas de eficiencia que registren información de los movimientos realizados por el cirujano durante una tarea específica [3]. El funcionamiento de dichos sistemas suele estar basado en el seguimiento activo del instrumental quirúrgico mediante sensores ópticos, mecánicos o electromagnéticos [4], que modifican su ergonomía y los hacen poco prácticos para entornos de quirófano.

Una alternativa para el seguimiento del instrumental de forma pasiva y transparente al cirujano es el análisis del vídeo endoscópico [5]. Las características no invasivas de un sistema de seguimiento basado en visión por ordenador lo convierten en idóneo tanto fuera del quirófano (formación) [6] como dentro (formación, cirugía guiada por imagen) [5]. En formación, este concepto ya ha sido explotado en el simulador ProMIS (Haptica, Dublín, Irlanda), para el seguimiento del instrumental basado en visión estereoscópica. El reto de este trabajo de investigación, sin embargo, consiste en obtener la posición real del instrumental en el espacio en base a la imagen monoscópica del endoscopio [7][8][9].

Al igual que en cualquier otro entorno de formación, ligado al sistema será necesaria la definición de los parámetros de calidad a medir para evaluar las habilidades motoras del cirujano. En general, dichas métricas deben determinar la validación de construcción del sistema (es decir, su bondad, en base a ellas, a la hora de distinguir entre cirujanos de distinta experiencia) [3].

En el presente trabajo se muestran los resultados preliminares para la validación de un prototipo basado exclusivamente en el seguimiento del instrumental mediante análisis de vídeo. En una primera fase, las métricas han sido definidas únicamente a partir de la imagen 2D del endoscopio, y validadas para una tarea de evaluación en la que sólo se emplea una pinza laparoscópica.

2. Materiales y métodos

2.1. Descripción del sistema

El sistema para el seguimiento espacial del instrumental consta de las siguientes etapas:

1. *Corrección de las deformaciones de la imagen*: De cara a una adecuada detección de los bordes del instrumental, se realiza una corrección de la distorsión radial de la imagen, mediante el algoritmo descrito por Bouguet en [10].
2. *Segmentación del instrumental de la imagen*: En trabajos anteriores, se presentaron diversas aproximaciones a la segmentación, orientada a escenarios anatómicos [11][12]. Basándonos en estos trabajos, la segmentación se realiza por color tanto en el espacio RGB (componente R) como HSV (componente H), seguida de una apertura de la imagen para la eliminación de píxeles sueltos.
3. *Detección de los bordes y punto a seguir del instrumental:* Para la detección de bordes se emplea un filtrado de Sobel, seguido de una transformación de Hough en la región del instrumental [11][12]. Para determinar el punto a seguir, se emplea un marcador blanco en la frontera entre vástago y punta de la herramienta, que se detecta en la imagen mediante un gradiente direccional en la dirección del eje de la herramienta [13].
4. *Post-procesado de datos*: Finalmente, para el tratamiento de ruido y eliminación de muestras erróneas, se ha diseñado un filtrado recursivo basado en la obtención de los centroides calculados mediante una implementación del algoritmo k-medians [14].

La implementación del sistema ha sido realizada mediante Matlab R2009b (Mathworks, Natick, MA, E.E.U.U.).

2.2. Metodología de validación

El experimento se llevó a cabo en los laboratorios de aprendizaje del Leiden University Medical Centre (LUMC, Leiden, Países Bajos), con un total de 42 participantes. Al no existir un estándar de clasificación predeterminado, se determinaron cuatro categorías en base a la experiencia: 16 noveles sin experiencia laparoscópica previa (N); 22 residentes, de los cuales 8 constaban de experiencia laparoscópica baja (RB, menos de 10 intervenciones realizadas) y 14 alta (RA, 11-100 intervenciones realizadas; y 4 expertos (E, más de 100 intervenciones realizadas). En una categorización superior, se considera a los N y RB como no expertos (NEx) y a los RA y E como expertos (Ex). Tres de los participantes eran zurdos.

La tarea a realizar consiste en recoger y colocar secuencialmente en sus correspondientes orificios una serie de objetos esféricos (garbanzos). El escenario consta de bloques a distintas alturas y orientaciones, así como zonas de oclusión visuales. Las habilidades evaluadas son la coordinación ojo-mano, la percepción espacial y el prensado (Fig. 1).

Cada participante recibió una breve descripción de la tarea antes de realizarla. Puesto que su objetivo es la validación como elemento de evaluación y no de entrenamiento, no se les permitió practicar con la tarea previamente. Para asegurar la igualdad de condiciones, la posición de la tarea, la cámara y los trócares de la cámara e instrumentos se mantuvieron fijos para todos los participantes. Todas las secuencias de video fueron grabadas y analizadas a posteriori.

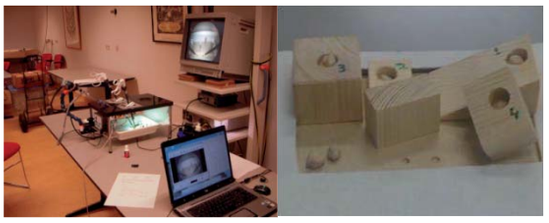


Figura 1.*Montaje experimental. Izda: Escenario de trabajo. Dcha: Tarea de evaluación empleada.*

En este estudio preliminar, todas las métricas fueron obtenidas a partir de las trayectorias 2D obtenidas, y por tanto las unidades de distancia se muestran en píxeles (pp). Las métricas implementadas y analizadas para este estudio fueron las siguientes:

- Tiempo: Tiempo empleado en completar la tarea (s).
- Camino recorrido: Camino total recorrido en la imagen por el instrumental laparoscópico, medido en la interfaz vástago-punta (pp).
- Velocidad media: Tasa de cambio de la posición del instrumental por segundo (pp/s).
- Eficiencia de espacio: Relación entre el camino recorrido total y el espacio ocupado. Calculado como:

$$\frac{\sqrt{\text{Área máxima abarcada}}}{\text{Camino recorrido}} \ (\text{s.u})$$

- Tiempo de búsqueda: Tiempo total empleado en el área de recogida de los garbanzos (s).

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante SPSS v. 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Para establecer la validación de construcción de una métrica, es preciso que ésta muestre diferencias significativas en sus resultados para los distintos grupos de experiencia considerados (significancia). Para tal fin se emplea el test de Mann-Whitney, considerando significancia a $P<0.05$.

3. Resultados

A modo de ejemplo, la Fig.2 muestra los resultados del análisis de una secuencia de vídeo de este trabajo, perteneciente a un RA:

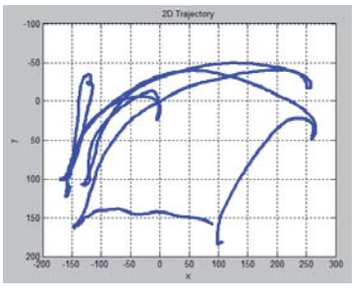


Figura 2.*Seguimiento2D del instrumental mediante análisis de vídeo (píxeles).*

Todos los participantes fueron capaces de completar la tarea. Los resultados obtenidos para las distintas métricas se recogen en la Fig.3.

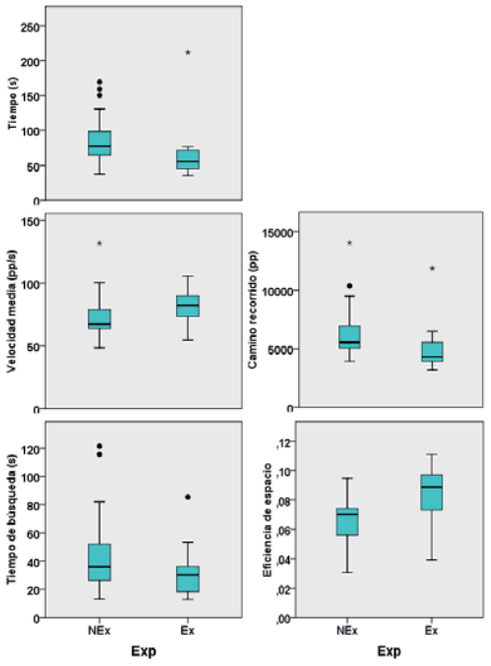


Figura 3. *Resultados obtenidos para cada métrica.*

En la Tabla 1 se resumen los datos de la validación, estableciéndose qué métricas presentan diferencias significativas y en qué casos. En ella se observa como salvo el tiempo de búsqueda, todas las métricas propuestas presentan validación de construcción entre expertos y no expertos. Si nos fijamos en el análisis entre los cuatro grupos, vemos que principalmente estas diferencias se dan entre los noveles y los grupos de alta experiencia (residentes de alta experiencia y expertos).

Métricas	Significancia (Ex - NEx)	Significancia (N-RB-RA-E)
Tiempo	x	N-RB, N-RA, N-E, RB-E
Camino recorrido	x	N-RA
Velocidad media	x	N-RA, N-E
Eficiencia de espacio	x	N-RA, N-E
Tiempo de búsqueda		

Tabla 1. *Validación de construcción. La significancia entre Ex y NEx se señala mediante una x. La significancia entre N, RB, RA y E (4grupos) se expresa por parejas de grupos.*

Tan sólo una de las métricas analizadas no alcanza el valor de significancia requerido ($P<0.05$), sí bien en el análisis de los resultados sí se observaron diferencias tanto entre Ex y N Ex ($P=0,089$) como entre N y R A ($P=0,061$). Estas diferencias pueden también entreverse en la Fig.3.

4. Discusión

En este trabajo se ha presentado un sistema para la evaluación de habilidades basado en seguimiento del instrumental quirúrgico a partir del vídeo laparoscópico; así como resultados preliminares de validación con una tarea específica de simulador físico.

El principal objetivo del trabajo ha sido demostrar la viabilidad de incorporar un sistema de estas características a los procesos de formación de habilidades motoras de CMI. El prototipo actual del mismo presenta en estos momentos algunas limitaciones que son necesarias solventar antes de su definitiva implantación en rutina clínica.

La primera de ellas es su capacidad de trabajo en tiempo real. Actualmente, el procesamiento de vídeo se realiza a posteriori sobre secuencias pregrabadas, con un tiempo de procesamiento en torno a 1 *frame*/s. Sin embargo, para garantizar una realimentación inmediata acerca del desempeño del cirujano, el tiempo real es un r equisito fundamental. Se contemplan para este caso la incorporación de mejoras tanto hardware (uso de GPUs) como software (migración a OpenCV).

La segunda gran limitación actual pasa por la detección de múltiples instrumentos. Gran parte de las tareas de formación existentes suelen emplearse para entrenar y evaluar la coordinación bi-manual, y por tanto requieren el seguimiento de dos herramientas. Actualmente, el prototipo se encuentra diseñado para trabajar con una, aunque ya se está trabajando en esta característica. En este sentido, se están investigando dos posibilidades: (1) explotar el uso de marcadores de distinto color para distinguir entre herramienta izquierda y derecha [15]; (2) detectar cada herramienta sin emplear marcadores, en función de su ángulo de entrada, según el trabajo de [13].

Al margen de estas limitaciones, el presente trabajo sirve para fijar las bases de un sistema de evaluación de este tipo y demostrar su validez preliminar. Pese a que en este punto de la validación sólo se ha considerado el uso de métricas obtenidas directamente de la imagen 2D, éstas reflejan diferencias significativas entre los distintos grupos analizados. Lo que es más importante, existe un paralelismo entre las diferencias detectadas mediante el uso del vídeo y las detectadas en el mismo estudio haciendo uso del sistema de sensores TrEndo [16].

De las distintas métricas empleadas, el tiempo y el camino recorrido son las más comunes en este tipo de sistemas, y su validez se suele demostrar como independiente a la tarea y a las habilidades entrenadas [17]. La velocidad media, una métrica menos común, también demuestra su validez como discriminador de la pericia quirúrgica.

Dos métricas nuevas específicas para el seguimiento por vídeo son el tiempo de búsqueda y la eficiencia de espacio. La primera nace de la observación directa, al comprobarse que los expertos podían recoger y manipular con mayor facilidad los garbanzos del escenario. Pese a que la métrica no muestra finalmente resultados lo suficientemente significativos, sí se aproximan a los umbrales considerados a tal fin. Serán por tanto necesarios nuevos estudios para corroborar su utilidad.

La eficiencia de espacio nace como una métrica destinada a cuantificar el uso que hacen los cirujanos del área de visión proporcionado por el endoscopio. A falta de la información 3D que permita cuantificar el volumen empleado, esta métrica permite relacionar el área cubierta total (que no varía significativamente entre participantes)

con el camino recorrido. De nuevo, pese a los resultados positivos obtenidos, esta métrica requerirá de nuevos estudios que confirmen su validez.

El objetivo último de este trabajo pasa por la determinación de métricas validas a partir de la posición 3D del instrumental. Los trabajos de investigación actuales se centran en caracterizar la localización tridimensional del instrumental, obtenida a partir del diámetro aparente del vástago, del campo de visión del endoscopio y de la posición de los trócares (Fig.4). El análisis de las trayectorias 3D obtenidas servirá para conocer el verdadero potencial de este nuevo sistema.

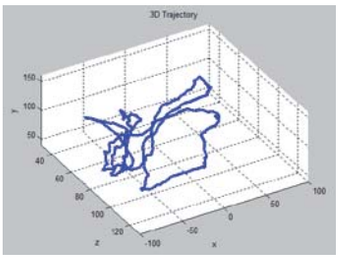


Figura 4.*Seguimiento3D del instrumental mediante análisis de vídeo (cm). Obtenidas a partir de la trayectoria 2D mostrada en la Fig.2*

5. Conclusiones

Este trabajo ha demostrado la viabilidad de emplear el análisis del vídeo laparoscópico para la evaluación de habilidades motoras en CMI. Los resultados aquí presentados se basan exclusivamente en métricas de evaluación de habilidades quirúrgicas, obtenidas a partir de la imagen 2D del video laparoscópico. El propósito final de este trabajo es, sin embargo, la determinación de métricas validas basadas en la posición 3D del instrumental. Las ventajas de un sistema basado en video son claras: una nula modificación de la ergonomía del instrumental quirúrgico gracias a la ausencia de sensores, y una portabilidad que favorece su implantación tanto en escenarios de laboratorio como en quirófanos reales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el programa FPU del Ministerio de Ciencia e Innovación y el proyecto intramural THEMIS del CIBER-BBN. Los autores agradecen su colaboración a todos los participantes del LUMC.

Referencias

[1] Aggarwal R, Moorthy K, Darzi A. Laparoscopic skills training and assessment. *British Journal of Surgery*, vol 91, 2004; pp 1549-1558.

[2] Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of clinical competence using objective structured examination. *British Medical Journal*, vol 1, 1975, pp 447-51.

[3] Fried GM, Feldman LS. Objective Assessment of Technical Performance. *World Journal of Surgery*, vol 32, 2008; pp 156-160.

[4] Chmarra MK, Grimbergen CA, Dankelman J. Systems for tracking minimally invasive surgical instruments. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies*, vol 16, 2007; pp 328-340.

[5] Sánchez-González P, Cano AM, Oropesa I, Sánchez-Margallo FM, del Pozo F, Lamata P, Gómez EJ. Laparoscopic Video Analysis for Training and Image Guided Surgery. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies*, 2010 (In press).

[6] Sánchez-Margallo JA, Sánchez-Margallo FM, Pagador JB, Gómez-Aguilera EJ, Sánchez-González P, Usón J, Moreno J. Video-based assistance system for training in minimally invasive surgery. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies,* 2010 (In press).

[7] Voros S, Long J, Cinquin P. Automatic Localization of Laparoscopic Instruments for the Visual Servoing of an Endoscopic Camera Holder. *Medical Image Computing and Computer Assisted Interventions*, vol 9, 2006, pp 535-42.

[8] Doignon C, Nageotte F, Maurin B, Krupa A. Pose estimation and feature tracking for robot assisted surgery with medical imaging. In: Kragic D, Kyrik V eds. *Unifying perspectives in computational and robot vision.* Springer US: vol 8, 2008, pp 79-101.

[9] Cano, A.M., Gayá, F., Lamata, P., Sánchez-González, P., Gómez, E.J. Laparoscopic tool tracking method for augmented reality surgical applications. *Lecture Notes in Computer Science*, vol 5104, 2008, pp 191-196.

[10] Bouguet JY. Camera Calibration Toolbox for Matlab. http://www.vision.caltech.edu/bouguetj/calib_doc/index.html (Consultada: Julio 2011).

[11] Cano AM, Vara I, Sánchez-González P, del Pozo F, Gómez EJ. Laparoscopic image analysis for automatic tracking of surgical tools. *Proceeding of the 22nd International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2008)*, Barcelona, 2008.vol 3, pp 279.

[12] García ME, Oropesa I, Sánchez-González P, Cano AM, Sánchez-Margallo FM, Gómez EJ. Optimización de un método de detección y seguimiento de instrumental quirúrgico en vídeo laparoscópico. *Libro de Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica,* Madrid, 2010, pp 254.

[13] Allen BF, Kasper F, Nataneli G, Dutson E, Faloutsos P. Visual tracking of laparoscopic instruments in standard training environments. *Studies in health technology and informatics*, vol 163, 2011, pp 11-17.

[14] Jain AK, Dubes RC, Algorithms for Clustering Data. Prentice-Hall, 1981.

[15] Bouarfa L, Akman O, Schneider A, Jonker PP, Dankelman J. In-vivo real time tracking of surgical instruments in endoscopic video. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies*, 2011, pp 1-6 (Early Online).

[16] Chmarra MK, Bakker NH, Grimbergen CA, Dankelman J. TrEndo, a device for tracking minimally invasive surgical instruments in training setups. *Sensor Actuators A-Physical,* vol 126, 2006, pp 328-334.

[17] Oropesa I, Sánchez-González P, Lamata P, Chmarra MK, Pagador JB, Sánchez-Margallo JA, Sánchez-Margallo FM, Gómez EJ. Methods and tools for objective assessment of psychomotor skills in laparoscopic surgery. *Journal of Surgical Research*, 2011 (In press).

Sistema de seguimiento de instrumental laparoscópico basado en marcas artificiales: pruebas iniciales

J.A. Sánchez-Margallo[1], F.M. Sánchez-Margallo[2], J.B. Pagador Carrasco[1], J. Usón Gargallo[2], P. Sánchez-González[3], I. Oropesa García[3], E.J. Gómez Aguilera[3], J. Moreno del Pozo[4]

[1] Unidad de Bioingeniería y Tecnologías Sanitarias, Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {jasanchez,jbpagador}@ccmijesususon.com

[2] Unidad de Laparoscopia, Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {msanchez, juson}@ccmijesususon.com

[3] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {psanchez,ioropesa, egomez}@gbt.tfo.upm.es

[4] Laboratorio de Robótica y Visión Artificial, Universidad de Extremadura, Cáceres, España, josemore@unex.es

Resumen

Los procedimientos tradicionales de formación en cirugía de mínima invasión están basados principalmente en criterios de evaluación subjetivos, lo cual precisa el desarrollo de nuevos métodos de evaluación automática y objetiva de las destrezas quirúrgicas que mejoren este proceso formativo. Se ha demostrado que el análisis de los movimientos del instrumental es una herramienta efectiva de evaluación de las habilidades psicomotoras del cirujano. Para llevar a cabo este procedimiento de evaluación es necesario identificar, registrar y analizar los movimientos del instrumental. En este trabajo se presentan las primeras pruebas para la implementación de un sistema de seguimiento de instrumental en tiempo real y en un entorno quirúrgico real basado en marcas artificiales. El sistema utiliza un sistema de cámaras externas para llevar a cabo la identificación y seguimiento de una o varias marcas artificiales localizadas en el instrumental en su parte extracorpórea. Para implementar este sistema se requieren llevar a cabo una serie de estudios previos reflejados en este trabajo. Estos estudios son la estimación de la posición adecuada para situar el sistema de cámaras en el entorno quirúrgico real, determinar algoritmo de identificación de las características principales de la marca artificial y definir el procedimiento de motion tracking para agilizar las búsquedas de la marca en frames sucesivos.

1. Introducción

La necesidad de formación de los cirujanos en cirugía de mínima invasión requiere el desarrollo de nuevos métodos de evaluación automática y objetiva de las destrezas quirúrgicas que mejoren los procedimientos habituales, los cuales están basados principalmente en criterios subjetivos [1].

El análisis de los movimientos del instrumental laparoscópico ha sido utilizado de forma efectiva como herramienta de evaluación de las habilidades quirúrgicas [2]. La implementación de este procedimiento de evaluación requiere llevar a cabo un registro preciso, identificación y análisis de los movimientos del instrumental durante la actividad laparoscópica.

Para el seguimiento de los movimientos del instrumental se han desarrollado diversas tecnologías: sistemas mecánicos, ópticos, electromagnéticos, basados en ultrasonidos o en vídeo [2]. Algunos inconvenientes en la utilización de algunos de estos sistemas durante una intervención quirúrgica real o en un box-trainer, presentan a los sistemas de seguimiento intracorpóreos basados en vídeo como una solución adecuada para estos entornos. Sin embargo, la falta de precisión en el cálculo de la punta del instrumental laparoscópico, la ejecución en tiempo real y la dificultad a la hora de mantener el objeto de interés en el campo de visión, promueven el estudio de otras alternativas para llevar a cab o el seguimiento del instrumental laparoscópico en un entorno quirúrgico real.

En este trabajo se presentan las primeras pruebas para la implementación de un sistema de seguimiento de instrumental en tiempo real y en un entorno quirúrgico real basado en marcas artificiales. El sistema utiliza un sistema de cámaras externas para llevar a cab o la identificación y seguimiento de una o varias marcas artificiales localizadas en el instrumental en su parte extracorpórea.

Para implementar este sistema se requieren llevar a cabo una serie de estudios previos reflejados en este trabajo. Estos estudios son la estimación de la posición adecuada para situar el sistema de cámaras en el entorno quirúrgico real, determinar algoritmo de identificación de las características principales de la marca artificial y definir el procedimiento de motion tracking para agilizar las búsquedas de la marca en frames sucesivos.

2. Materiales y métodos

Las pruebas clínicas se llevaron a cabo en las instalaciones del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.

Para implementar las pruebas iniciales de selección de los algoritmos de identificación de las características de la marca artificial y de seguimiento, se utilizó una cámara Logitech HD C310. Como patrón de búsqueda inicial se hizo uso de una marca sencilla circular constituida por dos regiones de color blanco y otras dos de color negro (Figura 1).

Figura 1.*Patrón de búsqueda.*

2.1. Definir la posición del sistema de cámaras

Previo desarrollo del sistema de seguimiento del instrumental se debe definir la localización apropiada del sistema de cámaras dentro del entorno quirúrgico real. Para ello, se analizaron las posibles posiciones de modo que se tuviera una visión directa del área de trabajo, que se interrumpiera lo menos posible la actividad de los cirujanos y se evitaran posibles oclusiones por el personal clínico o material quirúrgico.

Finalmente, se analizaron las mejores posiciones para instalar el sistema de cámaras: encima y debajo del monitor del equipo de laparoscopia (Figura 2).

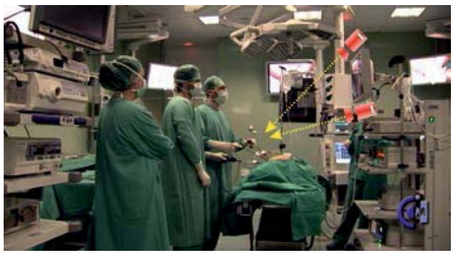


Figura 2.*Posiciones analizadas para la localización del sistema de cámaras.*

2.2. Identificar las características principales marca artificial

Para detectar las características principales de la marca artificial en la imagen se implementaron y compararon varios algoritmos de detección de características y objetos de interés. Estos algoritmos fueron: el algoritmo de detección de características de Harris [3], SIFT (Scale-Invariant Feature Transform) matching [4], SUFT (Speeded Up Robust Features) matching [5] y template matching [6].

Para el algoritmo de template matching se compararon los métodos: square difference matching, correlation matching, correlation coefficient matching y sus versiones normalizadas. El patrón de búsqueda se situó en la zona central de la imagen rodeado de varios objetos cotidianos.

2.3. Identificar la marca artificial

Detección de los bordes de la marca artificial

Para llevar a cabo este proceso, se obtienen, en primer lugar, los contornos de la imagen mediante el algoritmo de Canny [7]. Posteriormente, se escanea la imagen para extraer los contornos identificados [8].

Los contornos detectados en la fase anterior son aproximados a una representación poligonal con el menor número de vértices [9] para poder trabajar con ellos de un modo ágil. A los polígonos detectados se aplica una serie de restricciones geométricas (Figura 4) y de color para identificar los correspondientes a la marca artificial.

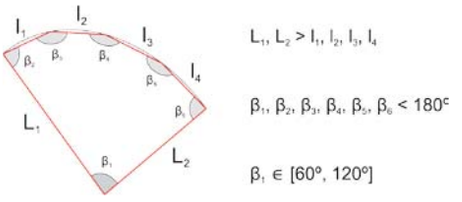


Figura 3.*Restricciones geométricas de la marca artificial (vista en perspectiva).*

Cálculo de la circunferencia de aproximación

Mediante este proceso se calcula la circunferencia que engloba a los polígonos localizados en la imagen identificados como pertenecientes a la marca artificial. De este modo, podemos restringir el área de actuación para la siguiente fase de cálculo del centro de la marca artificial.

Cálculo del centro de la marca artificial mediante Hough

Para el cálculo de un modo preciso del centro de la marca artificial, se localizan los segmentos presentes dentro de la circunferencia de aproximación calculada en el paso anterior mediante Probabilistic Hough Transform [10]. El centro de la marca se corresponderá con la intersección de los segmentos principales obtenidos.

En caso de que no se obtengan resultados satisfactorios para los segmentos internos de la marca, se procede a calcular el centro de la marca artificial mediante Harris [3].

2.4. Motion tracking

Una vez detectado el centro de la marca artificial, procedemos a delimitar una venta de búsqueda inicial, la cual será utilizada para aplicar un procedimiento de motion tracking basado en Optical Flow [11]. Este procedimiento de motion tracking agilizará las búsquedas en sucesivos frames de la secuencia de video. Los procedimientos de inicialización y ejecución vienen esquematizados en la Figura 4.

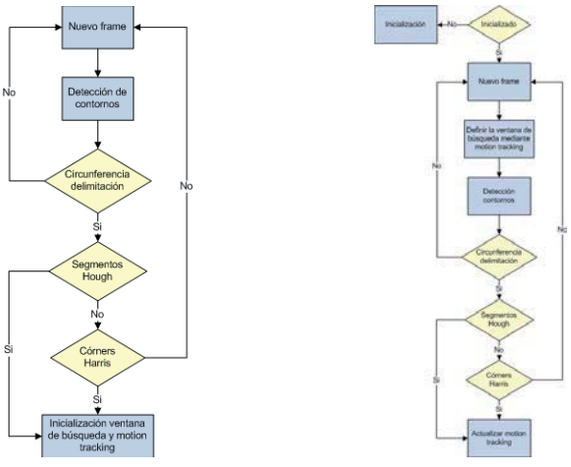


Figura 4.*Diagrama de flujo del algoritmo de inicialización de motion tracking de la marca artificial (izquierda) y su posterior ejecución para frames sucesivos después de haber sido inicializado (derecha).*

3. Resultados

A continuación se muestran los resultados obtenidos para cada una de las fases de este trabajo.

3.1. Posición del sistema de cámaras

Figura 5.*Resultados del ángulo de visión ofrecido por la cámara situada debajo del monitor (izquierda) y encima (derecha).*

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por las cámaras instaladas en ambas posiciones candidatas (Figura 5). La imagen ofrecida por la cámara situada encima del monitor del equipo de laparoscopia ofrece un campo más amplio de visión respecto al manejo del instrumental laparoscópico por los cirujanos.

3.2. Identificación de las características principales de la marca artificial

Figura 6.*Detector de corners de Harris.*

Los resultados del algoritmo de Harris (Figura 6) son precisos para la detección de las esquinas del patrón de búsqueda, aunque también detecta otras características presentes en la imagen. Ofrece muy buenos resultados (robustez) en los cambios de orientación del patrón y velocidad de cómputo muy alta.

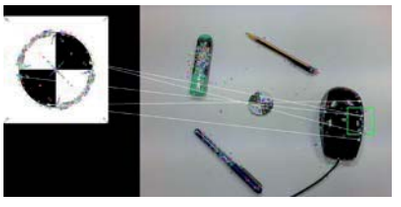


Figura 7.*SIFT matching.*

Los resultados del algoritmo SIFT matching (Figura 7) son poco precisos y muestran una velocidad de procesamiento muy lenta. Este algoritmo de matching no encuentra una característica clara y robusta respecto al patrón de búsqueda.

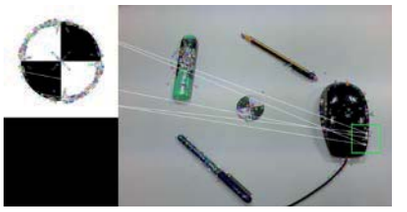


Figura 8.*SURF matching.*

Los resultados de matching obtenidos por SURF (Figura 8) y SIFT son muy similares. Ambos sistemas son poco precisos con objetos que presenten pocas características destacables. Ambos algoritmos trabajan principalmente con información de color, en lugar de contornos, para definir las características, lo cual les resta precisión para identificar el objeto de interés utilizado.

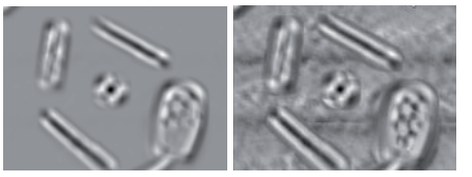


Figura 9.*Template matching. Square difference matching (izquierda). Square difference matching normalizado (derecha).*

Figura 10. *Template matching. Correlation matching (izquierda). Correlation matching normalizado (derecha).*

Figura 11. *Template matching. Correlation coefficient matching (izquierda). Corelation coefficient matching normalizado (derecha).*

El método de template matching (Figura 9-11) ofrece bastantes dificultades para detectar el patrón de búsqueda cuando su orientación es modificada. Los mejores resultados se obtienen con los métodos square difference matching y su versión normalizada (Figura 9). Ambos métodos presentan las correspondencias más altas (valores próximos a cero) en la zona central del patrón de búsqueda.

3.3. Identificación de la marca artificial

A continuación se muestran los resultados del procedimiento de detección del centro de la marca artificial (Figura 12).

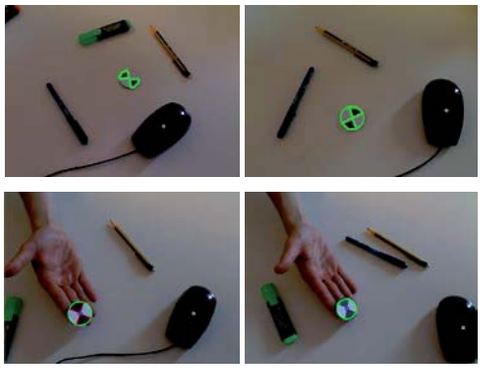


Figura 12. *(De izquierda a derecha y de arriba a abajo) Aproximación poligonal de los contornos de la marca. Circunferencia de aproximación. Detección del centro de la marca mediante Hough y Harris.*

3.4. Motion tracking

Los resultados de la ejecución del algoritmo de motion tracking mediante Optical Flow son mostrados en la Figura 13. Este algoritmo agiliza la búsqueda del centro de la marca artificial haciendo uso de una ventana de búsqueda actualizada entre frames sucesivos. El algoritmo ofrece buenos resultados en los cambios de orientación de marca.

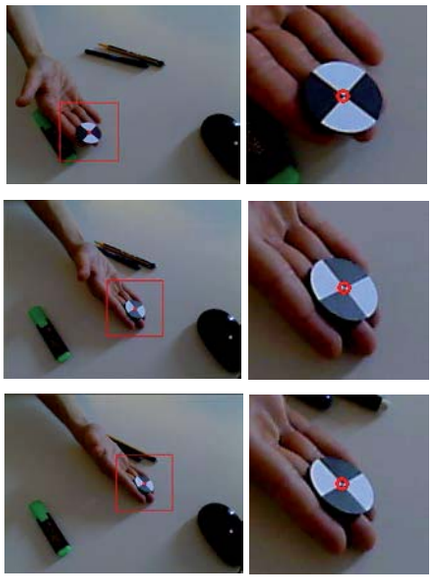


Figura 13. *Resultados de motion tracking en una secuencia de imágenes. En cada imagen se muestra la ventana de búsqueda (recuadro rojo) y el centro de la marca a identificar (círculo rojo).*

4. Conclusiones

En este trabajo se han presentado las pruebas iniciales para la implementación de un procedimiento de seguimiento de instrumental laparoscópico en un entorno quirúrgico real y basado en marcas artificiales. Como trabajos futuros se procederá al cálculo de la posición tridimensional de las marcas artificiales y la integración del sistema con instrumental quirúrgico real.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Proyecto PRI07B132 del Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Comercio e Innovación, Junta de Extremadura y el Fondo Social Europeo.

Referencias

[1] Darzi A, Datta V, Mackay S. The challenge of objective assessment of surgical skill. *Am J Surg*. vol 181, 2001, pp 484-6.

[2] Chmarra MK, Grimbergen CA, Dankelman J. Systems for tracking minimally invasive instruments. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. vol 16, 2007, pp 328–340.

[3] Mikolajczyk K, Schmid C. Scale and Affine invariant interest point detectors. *Int J Comput Vision*. vol 60, sup 1, 2004, pp 63-86.

[4] Lowe D. Distinctive Image Features from Scale Invariant Features. *Int J Comput Vision*. vol 60, sup 2, 2004, pp 91-110.

[5] Bay H, Ess A, Tuytelaars T, Gool LV. Speeded Up Robust Features. *Comput Vis Image Und*. vol 110, sup 3, 2008, pp 346-359.

[6] Rodgers JL, Nicewander WA. Thirteen ways to look at the correlation coefficient. *Am Stat*. vol 42, 1988, pp 59–66.

[7] Canny J. A Computational Approach To Edge Detection, *IEEE Trans*. vol 8, sup 6, 1986, pp 679–698.

[8] Suzuki S, Abe K. Topological structural analysis of digital binary images by border following. *Comput Vision Graph*. vol 30, 1985, pp 32–46.

[9] Douglas D, Peucker T. Algorithms for the reduction of the number of points required to represent a digitized line or its caricature. *The Canadian Cartographer*. vol 10, sup 2, 1973, pp 112–122.

[10] Galambos C, Kittler J, Matas J. Gradient-based Progressive Probabilistic Hough Transform. *IEEE P-Vis Image Sign*. vol 148, sup 3, 2002, pp 158-165.

[11] Lucas BD, Kanade T. An iterative image registration technique with an application to stereo vision. *IJCAI*. 1981, pp 121-130.

HepaPlan: Planificador Hepático

F. López-Mir[1], V. Naranjo[1], P. González[1], M. Cortés[2], E. Villanueva[1], R. Verdú-Monedero[3], S. Brugger[4], J. Larrey-Ruiz[3], M.Alcañiz[1,5]

[1]Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH), Universitat Politècnica de València, I3BH/LabHuman, Valencia, España, {ferlomir,vnaranjo}@labhuman.i3bh.es

[2] Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia, España

[3] Dpto. Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. Universidad Politécnica Cartagena, Cartagena, España

[4] Unidad de Oncología Radiológica, Hospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia, España

[5] Ciber, Fisiopatología de Obesidad y Nutrición, CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, España

Resumen

HepaPlan se centra en el desarrollo de una herramienta software de ayuda al clínico en decisiones sobre el tratamiento del cáncer de hígado. Para tal fin, el paso inicial de dicha aplicación consiste en la segmentación del tejido hepático así como sus estructuras internas y los tumores en imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) contrastadas en fase arterial y en fase venosa. Pese a que las series son adquiridas en momentos consecutivos es necesario realizar un registro previo a la segmentación y visualización. Una vez se tenga el modelo 3D se pretende poder realizar medidas volumétricas tanto del hígado como del tamaño del tumor y su posición relativa para poder así realizar comparaciones con estudios realizados al mismo paciente en momentos anteriores.

1. Introducción

El carcinoma hepatocecular es el responsable de una gran parte de los canceres de hígado. Actualmente es el sexto cáncer más común en el mundo, la causa de muerte más común entre cirróticos y también la tercera causa de muerte por neoplasia. El tratamiento más efectivo para paliar dicha patología es el trasplante hepático obteniendo buenos resultados en un porcentaje elevado de casos [1].

Actualmente el clínico se basa fundamentalmente en imágenes de resonancia magnética (RM) o de TAC, aparte de sus conocimientos, para emitir el diagnóstico, planear el tratamiento, así como para realizar un control evolutivo de esta patología en el paciente. Lo que pretende este software es ayudar al médico en estas tres fases, aportando una herramienta capaz de clasificar de manera cuantitativa las patologías con mayor grado de objetividad así como aportar una visión tridimensional de las mismas.

Existen trabajos similares, como por ejemplo los presentados en [2]-[4], con la diferencia de que dichas aplicaciones o no están especializadas en hígado como en [2] o no están disponibles para el clínico como en [4], ya que lo que se proporciona es el servicio final y no el software que pueda usar y ajustar el médico.

HepaPlan se caracterizará por el desarrollo de tres módulos claramente diferenciados, figura 1, y que conformarán una herramienta para uso clínico, teniendo en cuenta la ergonomía y la usabilidad.

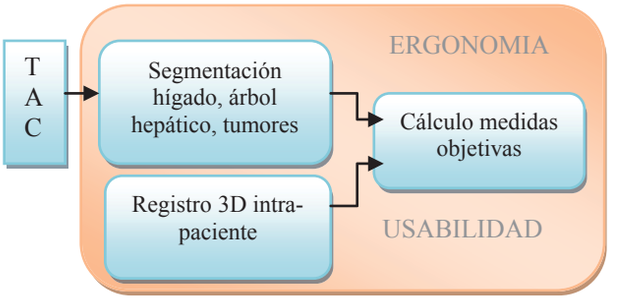


Figura 1. *Estructura interna de Hepaplan*

La segmentación de la masa hepática y de sus estructuras internas sigue siendo a día de hoy un reto. Existe un compromiso entre la bondad del método y el automatismo y la fácil inicialización del mismo. Analizando la literatura existen bases de datos accesibles sobre las que publicar de una manera objetiva los resultados obtenidos utilizando los métodos de segmentación propuestos [5]. En el estudio presentado en [5] se puede observar cómo los métodos basados en modelos estadísticos de formas y los basados en curvas de nivel son los que mejores prestaciones tienen en general, pero también los que mayor coste computacional, más difícil inicialización y mayor entrenamiento necesitan frente a otros métodos como los basados en nivel de gris. Otra importante conclusión a la que se llega en dicho estudio es la mejora de resultados si la interacción por parte del usuario es mayor.

Previa segmentación de la masa hepática y sus estructuras internas es necesario realizar un registro de imágenes. Esto se debe a que en un TAC no se puede apreciar todas las estructuras que componen el hígado. Por ello al paciente se le introduce un factor de contraste y así de manera consecutiva en el tiempo se van adquiriendo imágenes donde aparecen resaltadas en cada una de ellas las diferentes estructuras (venas, arterias, bilis…). Estas imágenes es necesario registrarlas antes de realizar la segmentación y presentarlas en un espacio común 3D.

Con una correcta segmentación del hígado así como de sus estructuras internas y el tumor, previo registro de cada una de estas estructuras, el siguiente paso es el cálculo de medidas objetivas de ayuda al clínico. Éstas siempre están relacionadas con la forma y el tamaño del tumor

(volumen, área, diámetro) así como con su posición respecto a otras estructuras (distancias a la vena porta o a las venas suprahepáticas). Con esta información se pueden obtener parámetros objetivos sobre la patología a tratar y hacer comparaciones con otros pacientes o realizar un seguimiento en el tratamiento a seguir por uno de ellos. También es posible hacer cálculos en las volumetrías del hígado que se va a preservar previo a plantear una hepatectomía mayor con el fin de determinar la proporción de hígado que se puede quitar en una resección.

2. Metodología

2.1. Segmentación del hígado

Para la segmentación del hígado se ha seguido un método basado en crecimiento de regiones 3D donde buscando siempre la mínima interacción por parte del usuario, éste sólo necesita seleccionar un punto del hígado en una imagen donde aparezca el hígado lo más grande y uniforme posible (respecto al nivel de gris). El método empieza haciendo un enventanado de los valores de la imagen DICOM a [-50,350] para que el hígado aparezca mejor contrastado frente a otras estructuras abdominales. Después de este enventanado se aplica un crecimiento de regiones 2D, figura 2, donde se añade a la semilla introducida inicialmente los píxeles vecinos siempre que éstos estén en el rango $[m_1 \pm f * \sigma_1]$ siendo m_1 y σ_1 la media y la desviación típica de la región definida por un cuadrado de lado 25 y centrada sobre la semilla y f=1.2, valores obtenidos de manera empírica.

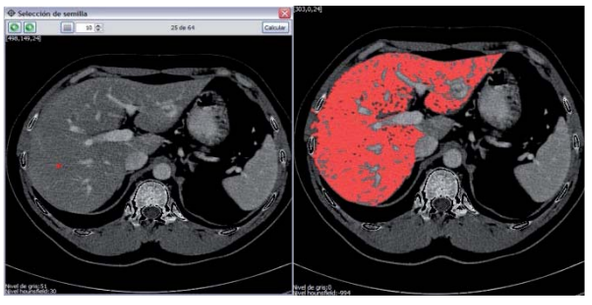


Figura 2. *Selección de una semilla adecuada y resultado del crecimiento de regiones 2D*

Una vez se tiene esta primera imagen segmentada, se calcula de nuevo la media (m_2) y la desviación típica (σ_2) de los píxeles bajo la máscara resultante y se realiza un suavizado en todo el volumen 3D de datos con un filtrado estadístico, figura 3. Este método calcula para cada vóxel el valor de la media (m_n) de un vecindario de radio 5 y cambia su valor por el de esta media si se encuentra entre los valores $m_n \in [m_2 \pm \sigma_2]$, si no el valor permanece inalterado.

Después de este filtrado se aplica un algoritmo de crecimiento de regiones 3D, teniendo como semilla inicial la máscara del corte segmentado inicialmente, figura 2, y se añaden a esta máscara todos aquellos vóxeles vecinos siempre que su nivel de gris se encuentre entre los valores $[m_2 \pm f * \sigma_2]$. El valor de f para este segundo caso es de 1.35.

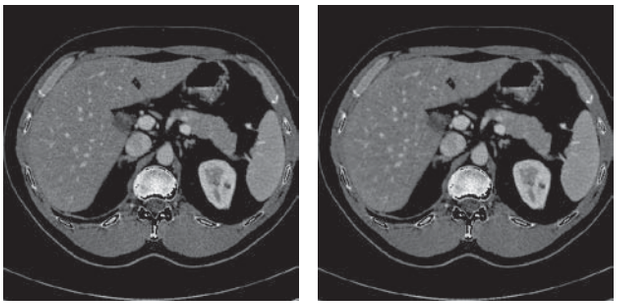


Figura 3. *Resultado del filtrado de parámetros estadísticos*

El siguiente paso es realizar un post-procesado sobre la máscara resultante. Para ello se realiza un cierre de huecos, seguido de una erosión 3D con un elemento estructurante cilíndrico de altura 2 en el eje z para romper pequeños enlaces de la máscara 3D con otros objetos adyacentes que se hayan podido segmentar erróneamente. A continuación se selecciona el objeto 3D más grande y finalmente se aplica una dilatación 3D con el mismo elemento estructurante que se ha hecho la erosión. El último paso es realizar un suavizado de bordes haciendo uso de los descriptores de Fourier para eliminar protuberancias existentes en el contorno. Los resultados de estos diferentes pasos pueden verse en la figura 4.

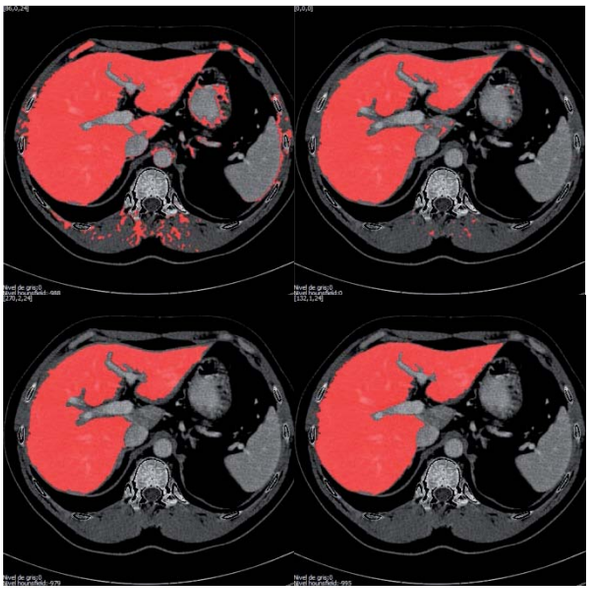


Figura 4. *(a) Resultado tras el crecimiento de regiones 3D, (b) después de la erosión, (c) elección del elemento más grande, (d) resultado tras la dilatación*

2.2. Segmentación del árbol hepático

Con la masa hepática delimitada por la máscara obtenida en el punto 2.1, el siguiente paso será la segmentación de las diferentes estructuras que componen el árbol hepático, en concreto la rama arterial y la venosa (portal y no portal) y los conductos biliares así como los posibles tumores. Para cada segmentación se requiere una serie contrastada en cada fase, fase arterial (si lo que se quiere es segmentar las arterias hepáticas), fase portal, venosa o biliar. Es común en todas las series que estas estructuras aparezcan con un nivel de gris superior al de la masa hepática. En el caso de los tumores ocurre lo contrario, aparecen con un nivel de gris inferior al del hígado.

El algoritmo planteado para segmentar el árbol hepático en una de estas secuencias está basado también en un crecimiento de regiones 3D. Para ello se buscan un conjunto de posibles semillas que serán la entrada al algoritmo tal y como se describe a continuación. Primero se realiza una AND lógica entre la imagen resultado del punto 2.1 y la imagen original enventanada en el rango [-50,350]. Esta imagen se filtra (con un filtro de mediana de tamaño 3) y se eleva al cubo para aumentar no linealmente el contraste y así que aparezcan mucho más resaltadas las venas y/o arterias. A continuación se busca en el histograma resultante el máximo que representa el hígado. Con este máximo localizado se selecciona en la pendiente negativa asociada un umbral, extraído como el primer valor cuando el histograma descienda del valor 50. Con esta umbralización se realiza una erosión mediante un elemento estructurante circular de radio uno, para eliminar posible ruido asociado. Posteriormente se hace un cierre de huecos y se escogerán en cada imagen todos aquellos objetos con un área igual o superior a la mitad del objeto más grande.

Con estos objetos seleccionados en cada imagen, se procede a eliminar ciertos elementos que puedan ser falsos positivos. Para ello cada uno de estos elementos será seleccionado como posible vena o arteria si tiene continuidad en por lo menos una de sus dos imágenes vecinas [n-1, n+1], siendo n la imagen actual del objeto a analizar. De los objetos resultantes se selecciona como semilla sus centros geodésicos, los cuáles serán entrada al algoritmo de crecimiento de regiones 3D. El algoritmo añadirá vóxeles a la región siempre que éstos estén en un rango $[m_3 \pm \sigma_3]$, donde m_3 y σ_3 son la media y la desviación típica del vecindario definido por el cubo de lado 3 alrededor de cada semilla.

2.3. Registro y cálculo de medidas objetivas

La parte de registro se encuentra ahora mismo bajo desarrollo. Dadas las características de los datos 3D, se utilizará el registro de imagen basado en intensidades y con un modelo de regularización competitivo. El problema resultante se puede abordar en términos del cálculo variacional, en cuyo marco matemático se establece que la transformación que se pretende estimar debe ser necesariamente una solución de la ecuación en derivadas parciales (PDE) de Euler-Lagrange.

El cómputo de una solución numérica para el esquema resultante en el dominio espacial no es en absoluto algo trivial, y hasta la fecha no existe una formulación alternativa cuya implementación eficiente resulte sencilla. Una alternativa, que se encuentra actualmente en el estado de la técnica, para abordar el problema del registro de imagen es trasladar la formulación variacional original al dominio de Fourier (o dominio de la frecuencia) [6]. Esta perspectiva desde el dominio frecuencial posibilita implementaciones basadas en la transformada rápida de Fourier multidimensional más eficientes incluso que las implementaciones de menor coste computacional existentes en el dominio espacial [7].

Respecto al bloque del cálculo de medidas se abordará cuando se tengan los resultados del módulo de registro y segmentación. En él se pretende obtener parámetros relacionados con los tumores como son su volumen, área o diámetro y su posición relativa respecto al árbol hepático. Se pretende almacenar esta información y poder realizar comparaciones con estudios realizados a posteriori en el mismo paciente para que así el médico pueda extraer conclusiones sobre la eficacia o necesidad de cambio en el tratamiento y pueda también ofrecer resultados objetivos que ayuden a la creación de protocolos clínicos. Otra herramienta de utilidad para los cirujanos y para ayuda en las intervenciones quirúrgicas que prevé incorporar Hepaplan es poder segmentar el segmento funcional del hígado en el que se encuentra el tumor.

3. Resultados

Para el algoritmo de segmentación planteado en el punto 2.1 se han usado las bases de datos de entrenamiento descritas en [5]. Las medidas usadas han sido también parte de las planteadas en [5], donde A y B son las máscaras segmentadas automáticamente y manualmente respectivamente:

- Error volumétrico de solape: número de vóxeles de la intersección dividido por la unión de la máscara segmentada automáticamente y la segmentada manualmente. Al resultado se le resta uno y se multiplica por 100. Un 0% es una segmentación perfecta.

$$E.V.S = \left(1 - \frac{A \cap B}{A \cup B}\right) x100$$

- Diferencia absoluta de volumen: esta medida ofrece información de si ha habido una sobre-segmentación positiva o negativa. Un valor igual a cero, no indica una segmentación perfecta, simplemente que no hay diferencia de volumen.

$$D.A.V = \left(\frac{A - B}{B}\right) * 100$$

El número de imágenes por estudio varía entre 65 y 335. La media de los 20 estudios aparece reflejada en la tabla 1, donde también aparecen algunos casos reseñables. En la figura 5 se observan dos 3D de estas bases de datos.

Paciente	Número de imágenes:	E.V.S.	D.A.V.
Estudio 5	319	7.24 %	-3.3 %
Estudio 10	191	13.86 %	0.91 %
Estudio 12	220	7.02 %	0.89 %
Estudio 13	145	21.89 %	20.15 %
Estudio 16	151	23.61 %	-17.96 %
Media		**(12) %**	**(-3.1) %**

Tabla 1. *Resultados de la segmentación de la masa hepática*

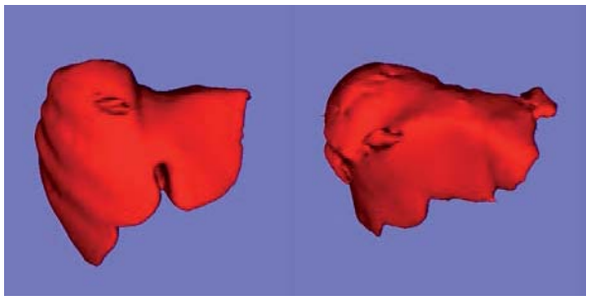


Figura 5. *3D de dos estudios*

Respecto a los resultados de la segmentación del árbol hepático no se disponen de máscaras segmentadas por especialistas aún pero se pueden observar diferentes volúmenes 3D de los sistemas portal y el venoso no portal de dos estudios en la figura 6.

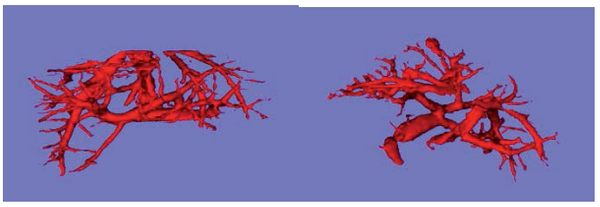


Figura 6. *Árbol venoso portal y no portal de dos estudio.*

Se está a la espera de obtener resultados del módulo de registro aún bajo desarrollo.

4. Conclusiones

Los resultados planteados muestran que el método seleccionado para la segmentación del hígado ofrece buenas prestaciones. Si analizamos los resultados planteados en [5] los métodos basados en modelos probabilísticos de forma son los que mejores prestaciones ofrecen, pero también son los computacionalmente más costosos y además en algunos casos necesitan un arduo entrenamiento, por ejemplo el que mejores prestaciones ofrece necesita 100 bases de datos para dicho entrenamiento y ofrece unos resultados finales de E.V.S = (6.1 ± 2.1) % y un D.A.V = (-2.9 ± 2.9) %. Aún así, los resultados del E.V.S de la mayoría de métodos automáticos oscilan entre 9 y 12, valores muy próximos a los planteados por el método expuesto. Además como se observa en la tabla 1, si se excluyen los estudios 13 y 16 la media disminuye considerablemente. En el estudio 13 el DAV nos dice que se están segmentando más píxeles de los correctos. Ello es debido a las vísceras que aparecen en imágenes caudales con un nivel de gris similar al de hígado y que son segmentadas como tal. En el estudio 16 el DAV nos indica que se están dejando de segmentar un número importante de píxeles, ello es debido a que hay un tumor muy próximo al borde del parénquima del hígado, figura 8. Sin estos problemas (tumores muy grandes en el borde y vísceras muy cercanas al hígado y con nivel de gris similar) no tan presentes en las 10 bases de datos de test sobre las que evalúan los otros autores, los resultados mejorarían a los presentados en el apartado 3 siendo del mismo orden al grueso de autores de [5], con la ventaja de la fácil inicialización y el bajo coste computacional.

Los datos de la tabla 1 también confirman que el DAV por sí solo no es una buena medida del error, ya que el resultado del estudio 10 y del 12 según este parámetro es similar mientras que en realidad el estudio 12 está segmentado mejor casi un 7%.

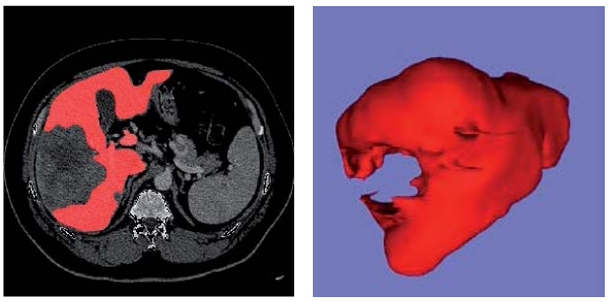


Figura 7. *Tumor no segmentado en el borde del hígado*

Respecto a los resultados del árbol hepático y el registro los resultados hasta la fecha no dejan de ser cualitativos, se espera en breve tener resultados que confirmen la experiencia mostrada por diferentes radiólogos sobre la bondad de ambos métodos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) bajo el proyecto ONCOTIC (IDI-20101153) y por el Hospital Clínica Benidorm (HCB). Queremos agradecer por su colaboración en este proyecto a la unidad de cirugía y trasplante hepático del hospital universitario La Fe.

Referencias

[1] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, vol 334, no 11, 1996, pp 693-699.

[2] Maleike D, Nolden M, Meinzer HP, Wolf I. Interactive segmentation framework of the Medical Imaging Interaction Toolkit. *Computer Methods and Programs in Biomedicine,* vol 96, no 1, 2009, pp 72-83 (ISSN: 0169-2607).

[3] Página web empresa Pathfinder Therapeutics (consultada agosto 2011), http://www.pathsurg.com/

[4] Pagina web MEVIS (consultada agosto 2011), http://www.mevis.de/mms/en/Distant_Services.html.

[5] Heimann T et al. Comparison and Evaluation of Methods for Liver Segmentation From CT Datasets. *IEEE Transactions on Medical Imaging,* vol 28, no 8, 2009, pp 1251-1265 (ISSN: 0278-0062).

[6] Larrey J, Verdú R, Morales J. A Fourier domain framework for variational image registration. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, vol 32, no 1, 2008, pp 57-72 (ISSN: 0924-9907).

[7] Verdú R, Larrey J, Morales J. Frequency implementation of the Euler-Lagrange equations for variational image registration. *IEEE Signal Processing Letters*, vol 15, 2008, pp 321-324 (ISSN: 1070-9908).

Generación Automática de Modelos de Aneurismas Aórticos Abdominales y Trombos Intraluminales basados en Mallas Hexaédricas

J. Tarjuelo Gutiérrez[1,2], B. Rodríguez Vila[1,2], P. Sánchez-González[1,2], D. Pierce[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {jtarjuelo,brvila,psanchez,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Insitituto de Biomecánica, Centro de Ingeniería Biomédica, Universidad Tecnológica de Graz (TU Graz), Graz, Austria, pierce@tugraz.at

Resumen

La generación de una malla es un requisito previo para simular procesos fisiológicos y para calcular los factores de riesgo en los aneurismas aórticos al trabajar con modelos basados en el Método de Elementos Finitos (FEM). Sin embargo, en la actualidad no se dispone de un algoritmo completamente automático para la generación de mallas hexaédricas. Este trabajo presenta un algoritmo específico para generar automáticamente mallas hexaédricas de estructuras tubulares. Este método se utiliza para construir la malla de los aneurismas aórticos abdominales y trombos intraluminales (ILT) a partir de imágenes 3D binarias. La pared aórtica y el ILT (cuando exista) son dos estructuras inmediatas, es decir, la superficie externa del trombo es la misma que la superficie interna de la pared. El método calcula dos mallas hexaédricas inmediatas de alta resolución en pocos segundos.

1. Introducción

Un aneurisma aórtico es una dilatación de la aorta que puede producirse en cualquier parte de la misma, aunque los aneurismas aórticos abdominales (AAA) son los más habituales [1]. El debilitamiento de la pared aórtica es uno de los mayores riesgos asociados a esta patología, ya que puede conducir a la ruptura o la disección de la arteria. Además, la dilatación de la luz puede producir un estancamiento de la sangre en el AAA, formándose un trombo intraluminal (ILT) [2].

Los AAA se intervienen de manera quirúrgica, tradicionalmente por cirugía abierta, aunque actualmente surgen las alternativas de abordajes de mínima invasión, como la EVAR [3]. Evaluar el riesgo de ruptura del aneurisma es un factor crítico debido a la alta tasa de mortalidad asociada a esta patología. Con el fin de evaluar dichos riesgos se utilizan soluciones basadas en métodos de elementos finitos (FEM) y modelados de interacción fluido-estructura. Las simulaciones de FE de AAAs son específicas para cada paciente y permiten modelar estados de estrés complejos, incluyendo el ILT, y mejorar la representación del entorno local generada a partir de imágenes preoperatorias [4].

La generación de una malla es un requisito previo para la aplicación de numerosas técnicas numéricas [5]. En dichas aplicaciones se divide la geometría 3D del objeto bajo estudio en un conjunto de elementos poliédricos, siendo los tipos más comunes los elementos tetraédricos (cuatro caras triangulares) y los hexaédricos (seis caras cuadrilaterales). La forma de cada elemento viene definida por coordenadas nodales y una elección de funciones básicas de interpolación.

Existen tres métodos robustos y de alta velocidad para generar mallas tetraédricas automáticamente a partir de geometrías arbitrarias: la técnica de avance frontal [6], métodos basados en Delaunay [7], y la aproximación de Octree [8]. En cuanto a las mallas hexaédricas, éstas son más restrictivas, y sólo pueden construirse mallas de un número limitado de geometrías utilizando elementos hexaédricos de alta calidad [9]. Sin embargo, en un amplio número de aplicaciones, el uso de mallas hexaédricas es preferible debido a diferentes motivos, ya que para un mismo modelar volumen, es necesario emplear un número mucho mayor de tetraedros que de hexaedros, o la desventaja que supone que las mallas tetraédricas a menudo incluyan tetraedros con 3 puntos muy cercanos entre si y 1 muy lejano, lo que se traduce relaciones de aspecto de gran tamaño.

La necesidad de descomponer las geometrías en otras más simples que puedan ser modeladas de manera automática es el cuello de botella del proceso al trabajar con mallas hexaédricas [10]. Para generar mallas hexaédricas, se debe descomponer la geometría manualmente en sub-volúmenes más simples. Este procedimiento se repite hasta que cada sub-volumen puede ser mallado con generadores de mallas hexaédricas existentes [11].

No se ha conseguido un algoritmo completamente automático para la generación de mallas hexaédricas aplicable a cualquier geometría. Por lo tanto en este trabajo se propone un algoritmo específico para trabajar con la geometría del caso de estudio particular definido a partir de imágenes preoperatorias del paciente.

1.1. Geometría del caso de estudio

Un aneurisma se puede caracterizar mediante su ubicación y su forma. Alrededor de un 90% de los aneurismas abdominales se sitúan debajo del nivel de las arterias renales [1]. Es más, en torno a dos tercios de los aneurismas abdominales no se sitúan solo en la aorta, sino que se extienden hasta una o ambas arterias ilíacas [12]. Como la estructura histológica y las características mecánicas de la aorta infra renal difieren de las de la aorta torácica [13], se han centrado las investigaciones en el modelado de la parte inferior de la aorta y la bifurcación de la aorta en las arterias ilíacas. De este modo, la geometría de interés del AAA puede ser aproximada mediante la bifurcación de una estructura tubular más o menos tortuosa.

Por otro lado, la forma de un a neurisma puede ser fusiforme o sacular. Los aneurismas fusiformes, más comunes, sobresalen por todos los lados de la aorta, mientras que los saculares sólo lo hacen por un lado. Se han tenido en cuenta ambos casos para el desarrollo del algoritmo de generación de las mallas.

La pared aórtica y el ILT (cuando exista) son dos estructuras inmediatas, es decir, la superficie externa del trombo es la misma que la superficie interna de la pared. De este modo, las mallas resultantes deben ser inmediatas también, lo que significa que los nodos situados entre las capas de materiales deben pertenecer a ambos materiales.

2. Imágenes y segmentación

Aunque la mayoría de centros utilizan angiografía por tomografía computarizada (CTA) para el seguimiento de pacientes de AAA, las imágenes axiales de resonancia magnética (MRI) están presentándose como una alternativa que sustituya a CTA en esta aplicación. Las ventajas de MRI con respecto a CTA son la ausencia de radiación ionizante y de agente de contraste nefrotóxico, una sensibilidad aumentada ante fugas internas y contraste mejorado en tejidos blandos, lo que permite evaluar la consistencia de los trombos [14]. Por lo tanto se ha decidido utilizar MRI segmentadas manualmente para generar la geometría específica del paciente.

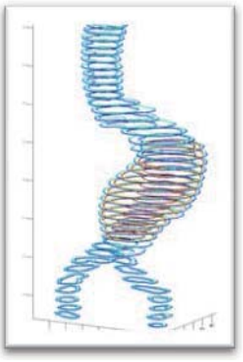


Figura 1. *Imagen segmentada de un AAA infra renal con ILT fusiforme. Pared aórtica (externo), ILT (medio, donde exista)y luz (interno).*

Para cada estudio se utilizan tres imágenes 3D binarias correspondientes a la pared externa, la luz y el trombo (donde exista ILT). Ver Figura 1. Cuando existe trombo, sus contornos se utilizan como contorno interno de la pared y contorno externo del ILT. En el resto de casos se utiliza el perfil de la luz como contorno interno de la pared y el perfil de la luz el interno.

3. Metodología

Se ha desarrollado una aproximación basada en el mallado directo de la geometría específica del paciente. El proceso consta de cuatro pasos, descritos en las siguientes subsecciones.

3.1. Clasificación de los cortes

Los cortes axiales se clasifican en función del número de contornos externos e internos presentes. De este modo, los cortes axiales con un solo contorno externo y uno solo interno se asocian a l a aorta abdominal. Los cortes con dos contornos externos y dos internos se asocian a las arterias iliacas. Por último, los cortes con un solo contorno externo y dos internos se asocian a la bifurcación arterial.

3.2. Establecimiento de los nodos

Los nodos que definirán las mallas se establecen corte a corte y se sitúan en los puntos de intersección entre un conjunto de proyecciones y los contornos presentes en el corte. Existen dos métodos de establecimiento, dependiendo de la clasificación del corte en cuestión:

Figura 2. *Establecimiento de los nodos de la malla para un corte simple.*

1) *Un contorno interno contenido en un contorno externo.*

Con el fin de situar los puntos de intersección, se definen N proyecciones radiales distribuidas equidistantemente a lo largo de una circunferencia con origen en el centro de masas de la luz, como se puede ver en la Figura 2. En el caso de que una proyección intersecara con el ILT, se toma la intersección con el contorno de la luz en su lugar.

2) *Dos contornos internos contenidos en un contorno externo.*

En el caso de la bifurcación, los nodos de la malla se establecen de manera ligeramente diferente. Al tratarse de un corte de transición entre cortes con una estructura (1 conjunto de N no dos) y cortes con dos estructuras (2 conjuntos de N no dos), la bifurcación debe facilitar la unión entre cortes de N y 2N nodos. Por lo tanto, se usan dos conjuntos diferentes de N proyecciones radiales, cada uno centrado en el centro de masas de cada luz. No obstante en este caso las proyecciones radiales no son equidistantes. Para generar el conjunto de proyecciones radiales, el proceso a seguir es:

- Definir un segmento auxiliar perpendicular a la línea que une los centros de ambas luces (segmento continuo de la Figura 3).
- Definir 4 nuevos segmentos auxiliares utilizando los puntos de intersección entre el anterior segmento auxiliar y el contorno (en rojo en la Figura 3).
- El segmento auxiliar inicial se divide en N/2 secciones iguales. Se definen N proyecciones que unan estos puntos con los centros.
- El resto de N rayos se establecen dividiendo los ángulos entre segmentos discontinuos (zonas sombreadas) en N/2 secciones angulares iguales.

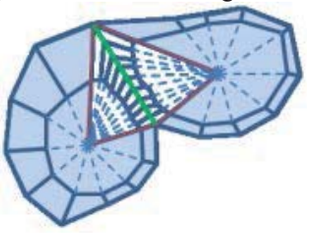


Figura 3. *Establecimiento de los nodos de la malla en el corte de bifurcación.*

Como resultado, se obtienen N nodos de malla que intersecan el contorno externo de la estructura, N nodos ubicados en el segmento auxiliar y 2N puntos que intersecan los contornos de la luces.

3.3. Definición de los hexaedros

Plegar los hexaedros es una herramienta muy útil para definir correctamente una malla hexaédrica. Se pueden extraer diferentes hexaedros plegados a partir de uno básico constituido por 8 nodos y 6 caras cuadrilaterales, como se puede observar en la Figura 4. Esta herramienta permite modelar formas complejas sin deformar los hexaedros.

Figura 4. *Diferentes configuraciones plegadas del mismo hexaedro.*

Las secciones tubulares, no son difíciles de modelar ya que cada corte tiene 3 conjuntos diferentes de nodos (luz, ILT y contorno externo de la pared), cada uno de N puntos. Cada punto se une con sus vecinos en las direcciones radial, angular y axial, como se puede ver en la Figura 5, obteniéndose una estructura en anillo formada por N hexaedros, tanto para el ILT como para la pared.

El establecimiento de los hexaedros entre las arterias iliacas y la bifurcación sigue el mismo esquema, uniendo un lado de la bifurcación con una arteria iliaca, ambas con el mismo número de nodos.

La mayor dificultad del método radica en determinar el hexaedro que une la bifurcación del vaso con la parte baja de la aorta, ya que en ese caso se pretende unir cortes con diferente número de nodos y cuadriláteros: el corte inferior de la aorta tiene N cuadriláteros (en verde en la Figura 5) y el corte de bifurcación tiene 2N cuadriláteros (en azul en la Figura 5). Con el fin de resolver esta ambigüedad entre cortes, se crean N-3 nodos auxiliares en el corte de la aorta (en rojo en la Figura 5). Además, se dividen en triángulos los cuatro cuadriláteros situados más cerca de la línea auxiliar.

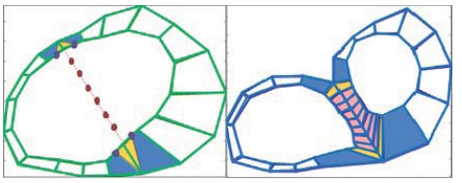


Figura 5. *Corte inferior de la aorta (izquierda), y corte de bifurcación (derecha). Los cuadriláteros que se deben unir aparecen en el mismo color.*

La reconstrucción final está formada por cuatro hexaedros colapsados a 7 nodos (amarillo en la Figura 6), N-4 hexaedros colapsados a 6 nodos (rojo en la Figura 6) y N hexaedros sin colapsar (verde y azul en la Figura 6).

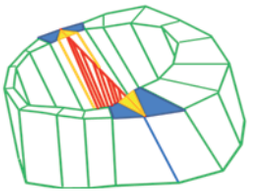


Figura 6. *Hexaedros colapsados a 6 nodos (rojo), hexaedros colapsados a 7 nodos (amarillo) y hexaedros sin colapsar (verde y azul).*

3.4. Generación de una malla de seis capas

Como la de cualquier otra arteria, la pared de la aorta consta de tres capas, la intima, la media y la adventicia [1]. Asimismo, un ILT generalmente también presenta tres capas, luminal, media y abluminal [15], debiendo representarse seis capas. Los contornos interno y externo, tanto de la pared como del ILT se utilizan para reconstruir una representación precisa del grosor real, y las proporciones de anchura de las capas se utilizan para estimar las estructuras en capas de la pared y del ILT.

Una vez generada la malla de dos capas (pared y trombo) como se ha definido arriba, se divide cada hexaedro de la pared aórtica y del trombo en tres en la dirección radial de manera fácil y rápida utilizando proporciones empíricas, obteniéndose la malla de seis capas. De este modo se modelan la variabilidad del grosor de la pared aórtica y de la distribución del ILT dentro del aneurisma.

4. Resultados preliminares y discusión

Se ha propuesto un algoritmo para generar un modelo específico para cada paciente de la pared aórtica y el trombo intraluminal mediante el uso de mallas hexaédricas basadas en el método de elementos finitos con el fin de evaluar el riesgo de ruptura de un AAA. En su creación se ha tenido en cuenta que este AAA puede estar situado tanto en la arteria aorta como en la parte superior de las arterias iliacas, así como que la forma del ILT puede será tanto fusiforme como sacular. La precisión de la malla depende del número N en que se

divida cada contorno. Valores bajos de N hacen que la aproximación de los cortes axiales mediante segmentos rectos resulte en un polígono poco suave.

En la Figura 7 se presenta un ejemplo de la malla final obtenida utilizando N=18. Al calcular la malla de 6 capas con N=60 se obtienen alrededor de 100.000 hexaedros, de en torno a 1 mm^3 cada uno, en pocos segundos. Es importante resaltar que la representación del ILT es suave y precisa, incluso cuando representa distribuciones no simétricas del ILT en la dirección radial. También se muestra en la Figura 7 a la izquierda un ejemplo de la distribución asimétrica del trombo en el aneurisma. Como ocurre en el caso del corte de la bifurcación, los hexaedros plegados permiten hacer reconstrucciones suaves de las transiciones.

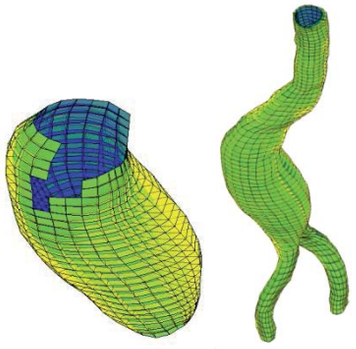


Figura 7. *Malla final del trombo intraluminal (izquierda) y de la pared aórtica (derecha).*

Cuando los cortes axiales son demasiado gruesos, las secciones del vaso que no tienen orientación axial se aproximan pobremente mediante interpolado lineal. Se proponen distintas soluciones a este problema: usar cortes de MR más finos, usar interpolación cúbica para establecer hexaedros y/o computar los nodos utilizando cortes aleatorios perpendiculares a l a línea central del vaso. En caso de utilizar imágenes binarias, sería conveniente usar cortes de RM más finos, pero si es posible utilizar una superficie suave que defina el objeto, es preferible usar cortes perpendiculares a la línea central.

La manera de computar los nodos del ILT, utilizando el contorno de la luz cuando no existe ILT, implica que muchos hexaedros de la malla del ILT tendrán volumen nulo. Todos estos hexaedros se eliminan de la malla final. Conclusiones

El método desarrollado proporciona como resultado dos mallas hexaédricas inmediatas, cada una de ellas compuesta por tres capas diferentes que modelan la variabilidad del grosor de la pared aórtica y de la distribución del ILT dentro del aneurisma. Es importante destacar que los modelos de alta resolución se obtienen en unos pocos segundos usando una aplicación de Matlab propia.

En líneas futuras de trabajo, es interesante la posibilidad de trabajar con cortes perpendiculares a la línea central de los vasos, lo que permitiría descripciones más ajustadas a la realidad en caso de trabajar con aortas tortuosas. Esto no se puede hacer con imágenes binarias y se debe aplicar sobre superficies suaves.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer su colaboración a todos los integrantes del consorcio SCATh, FP7-ICT-2009-4-248782

Referencias

[1] Fauci AS et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª Ed. Vol 2. McGrawHil, 2009 (ISBN-13: 978-970-10-6676-8).

[2] Gloviczki P, Ricotta JJ II. Aneurysmal vascular disease. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, y 2007.

[3] Greenhalgh RM, Powell JT. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med. Vol 358, pp 494-501, 2008.

[4] Venkatasubramaniam AK, Fagan MJ, Mehta T, Mylankal KJ, Ray B, Kuhan G, Chetter IC, y McCollum PT, A comparative study of aortic wall stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms,. Eur. J. Vasc. Surg., vol. 28, pp. 168–176, 2004.

[5] Ho-Le K. Finite element mesh generation methods: a review and classification. Computer-Aided Design Volume 20, Issue 1, January-February 1988, pp 27-38.

[6] Lohner R and Parikh P, Generation of three-dimensional unstructured grids by the advancing-front method, International Journal for Numerical Methods in Fluids 8 (10), 1135-1149, 1988.

[7] Baker TJ, Three dimensional mesh generation by triangulation of arbitrary point sets. In 8th Computational Fluid Dynamics Conference, pp. 255-271, 1987.

[8] Yerry MA, y Shephard MS, Automatic three-dimensional mesh generation by the modified-octree technique. International Journal for Numerical Methods in Engineering 20 (11), 1965-1990, 1984.

[9] Shepherd JF. Hexahedral mesh generation constraints. SCI Institute Technical Report, UUSCI-2006-010, 2006.

[10] Lu JH-C, Song I, Quadros WR, Shimada K. Pen-Based User Interface for Geometric Decomposition for Hexahedral Mesh Generation. Proceedings of the 19th International Meshing Roundtable 2010, Part 4, 263-278, DOI: 10.1007/978-3-642-15414-0_16.

[11] Ito Y, Shih A, Soni B. Octree-based reasonable-quality hexahedral mesh generation using a n ew set of refinement templates. International Journal for Numerical Methods in Engineering 2009, y 77:1809-1833. DOI: 10.1002/ nme.2470.

[12] http://med.stanford.edu/stanfordhospital/clinicsmedServices/COE/surgicalServices/vascularSurgery/patientEducation/abdomin.html.

[13] Wassef M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL, Fillinger MF, Heinecke J. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute.J Vasc Surg., y pp: 730-8.2001 34(4).

[14] Haulon S, Lions C, McFadden E, Koussa M, Gaxotte V, Halna P, and Beregi J, Prospective evaluation of magnetic resonance imaging after endovascular treatment of infrarenal aortic aneurysms, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 22(1),. pp. 62–69, 2001.

[15] Tong J, Cohnent T, Regitnig P, Holzapfel GA. Effects of age on the elastic properties of the intraluminal thrombus and the thrombus-covered wall in abdominal aortic aneurysms: biaxial extension behaviour and material modelling,. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., (in press).

Simulación híbrida laparoscópica. Validación del LapPlate®: Dispositivo electrónico para entrenamiento en laparoscopia

M.A. Sánchez-Hurtado, F.M. Sánchez-Margallo, I. Díaz-Güemes Martín-Portugués, J.L. Moyano-Cuevas, S. Enciso-Sanz, L.F. Sánchez-Peralta, J. Usón-Gargallo

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {mhurtado,msanchez,idoiadiaz,jlmoyano,senciso, lfsanchez,juson}@ccmijesususon.com

Resumen

Los abordajes quirúrgicos de mínima invasión poseen ventajas ampliamente contrastadas para pacientes y también para cirujanos. Como inconveniente, especialmente en la laparoscopia, su dominio exige un específico programa de aprendizaje y evaluación en simuladores. Desde mediados de la década pasada, el auge de los simuladores híbridos (entre los físicos y los virtuales) está ganando aceptación entre los profesionales e incrementando su oferta en el mercado, así como los estudios de validación de los mismos. En este trabajo presentamos una revisión del estado actual de la simulación híbrida en laparoscopia y damos a conocer las validaciones subjetiva y objetiva de un nuevo dispositivo patentado para aprendizaje y evaluación de habilidades laparoscópicas de iniciación desarrollado en nuestro centro, el LapPlate®.

1. Introducción

Los beneficios aportados por los abordajes de cirugía de mínima invasión (CMI) [1]: tales como la laparoscopia-toracoscopia, endoscopia flexible y diagnóstico y terpéutica endoluminal (DTE) han supuesto un cambio sustancial en la manera de resolver diferentes patologías. Todas ellas, en comparación con sus abordajes convencionales tienen como ventajas generales las siguientes [2]: Reducción del dolor postoperatorio y estancia hospitalaria, menor riesgo de infección y ventajas estéticas. Asimismo, para los cirujanos ha supuesto una mejora en la visualización del campo operatorio y detalles anatómicos además de permitir a todo el quipo quirúrgico compartir el mismo campo de visión en el monitor.

Por el contrario, estos abordajes requieren una *curva de aprendizaje* más o menos extensa [2] ya que es necesario aprender a trabajar mirando a un monitor, siendo la imagen percibida bidimensional, por lo que no existe sensación de profundidad. Además hay una disminución de la sensación táctil debido a que se trabaja con pinzas de una determinada longitud. Finalmente existe una movilidad reducida a causa de las puertas de entrada del material (trocares) las cuales permanecen fijas durante el procedimiento. Por eso el proceso de aprendizaje de estas modalidades de cirugía de mínima invasión no puede desarrollarse de la misma forma en que se aprende la cirugía convencional, llegando a ser un proceso complejo, sobre todo en las primeras fases en las que el cirujano debe adaptarse a ciertas limitaciones anteriormente descritas.

1.1. Evaluación objetiva de habilidades

La creciente demanda en acreditar que un residente posee determinadas habilidades quirúrgicas y la necesidad de formar adecuadamente a los futuros cirujanos ha originado una activa corriente investigadora sobre la necesidad de implementar métodos de formación y evaluación dotados de un carácter *Objetivo* en cuanto a los registros efectuados y que estén dotados de utilidad *(Validez)* como herramienta de enseñanza [3]. Esta evaluación objetiva es muy importante para dar una información (feedback) a los usuarios [4]. Por nuestra parte estos puntos son los que se intentan acometer con la validación del LapPlate®.

1.2. Simulación híbrida

Aunque no existe una clasificación universal de los simuladores quirúrgicos se suelen agrupar en función de los siguiente: Nivel de realismo, tipo de ejercicios y tareas a realizar, o según dispongan o no de algún elemento tecnológico (físicos, híbridos, realidad aumentada, basados en computadores, sistemas de "tracking" y virtuales) siendo esta última clasificación la más común.

Atendiendo sólo a los simuladores físicos pueden dividirse a su vez en: *Simuladores puramente físicos* (SIMULAP-IC, FLS, LTS2000): Conocidos como box-trainer, pelvitrainer o cajas de entrenamiento. Son los más accesibles y simples pero son menos objetivos que los virtuales (LapMEntor, LapSIM). Recientemente los *Simuladores híbridos* han conseguido hacerse un hueco en el mercado y en la formación quirúrgica (LapPlate®, PROMIS, DynaMITE, Gabriel-Rosser Inanimate Proctor, ICSAD, CELTS, ADEPT). Estos ofrecen registros de las actuaciones del cirujano mediante su interactuación con diversos tipos de sensores (circuitos eléctricos, tensiómetros, etc.). En lo referente a los híbridos, cabe hacer una distinción más no encontrada anteriormente en la bibliografía y es en base a la localización de los sensores. Algunos son no integrados o periféricos, situados a lo largo del instrumental (mango, punta, trocar, etc.); otros en cambio están integrados en el propio simulador (en su base o bien formando parte de los módulos que componen sus ejercicios). Estos últimos por tanto registran el resultado final de la interacción de las pinzas a la hora de realizar los ejercicios. Del mismo modo, también cabe la posibilidad de que en un mismo ejercicio de simulación se combinen elementos integrados más periféricos (ICSAD+FLS, PROMIS+FLS) o como

propuso nuestro grupo en [5] para futuros estudios combinar el LapPlate® con sistemas de tracking electromagnético.

Los sistemas híbridos comparten con los virtuales el poder evaluar de manera objetiva las actuaciones quirúrgicas y otorgar *feedback inmediato* al usuario (información útil e inmediata para corregir errores y conocer la mejora de sus habilidades a través de continuas repeticiones). Se puede decir que están a medio camino entre la simulación puramente física y la virtual, pudiendo ser una alternativa válida entre la poca objetividad de los primeros y la poca accesibilidad, derivado de su elevado coste, de los segundos. En el caso LapPlate® su encuadre estaría perfectamente localizado en la categoría de *Simuladores Híbridos*[6].

1.3. Proceso de Validación

Durante la validación se comprueba que el diseño del simulador, los ejercicios realizados, los parámetros registrados y la mejora esperada de habilidades son correctos en cuanto los objetivos que pretende acometer (formar y evaluar en habilidades básicas laparoscópicas en este caso). Las estrategias de validación pueden ser agrupadas en:

- Validación Subjetiva (aparente y de contenidos): Usuarios y expertos en la materia valoran la apariencia, utilidad y ejercicios del aparato.

- Validación objetiva (constructiva y concurrente): La primera estudia que el aparato pueda diferenciar entre distintos grupos de experiencia y también mejore las habilidades con su uso (curva de aprendizaje). En la segunda los datos se deben correlacionar con una herramienta ya validada o "gold standard".

Por tanto en base a las necesidades formativas y evaluadoras que el aprendizaje laparoscópico demanda, presentamos las validaciones aparente, de contenidos y cosntructiva del LapPlate®, un dispositivo electrónico para el entrenamiento de técnicas de iniciación endoquirúrgica.

2. Material y métodos

2.1. LapPlate®

El LapPlate® (con patente, marca registrada y diseño industrial) supone la evolución electrónica del tablero para coordinación de movimientos (figura 1) tradicionalmente utilizado en la fase inicial del aprendizaje laparoscópico en el CCMIJU.

Figura 1. *Apariencia de ambos tableros físico e híbrido.*

Sus ejercicios están concebidos para fomentar la adaptación a la visión en 2D y la capacidad ambidextra, factores considerados elementales para el cirujano que se inicia en esta disciplina.

El usuario puede realizar dos ejercicios: **Diana:** mediante esta modalidad se persigue practicar la maniobra de centrado en un punto. Un hecho peligroso en laparoscopia es no observar en el campo de visión el instrumental de ambas manos, de lo que pueden derivarse complicaciones intra y poperatorias. Con este ejercicio se mejora la habilidad de entrada del instrumental en el espacio de trabajo (triangulación) con las dos manos. En él se registran % de aciertos, y errores con la pinza izquierda y derecha. **Tablero:** la realización de esta tarea consigue perfeccionar y coordinar los pasos iniciales del adiestramiento laparoscópico: maniobras de agarre y prensión de objetos rugosos y lisos, movimientos finos, coordinación con ambas manos, etc. Se deben transportar distintos objetos desde el surtidor central a las cuencas indicadas. En él se mide el tiempo (en segundos) empleado en completar la tarea propuesta. Diana tiene como base electrónica dos leds infrarrojos, activados al ser interrumpidos por la punta del instrumento. Tablero se basa en resistencias lumínicodependientes las cuales al ser tapadas indican corrección en la ejecución. En las figura 2 se aprecia que el usuario puede tener información de sus ejercicios directamente en el display o bien en cualquier ordenador. Los datos son representados en gráficos de evolución además de poder ser almacenados numéricamente para su posterior análisis y seguimiento.

Figura 2. *Alumna practicando ejercicio Diana.*

2.2. Metodología de las validaciones

Un total de los sesentaiocho asistentes participaron en el estudio separados tres grupos: Grupo noveles -GN-, con experiencia nula (n=34); grupo intermedio -GI-, entre 1 y 50 intervenciones realizadas (n=13); grupo de expertos -GE-, (n=21) > 50 intervenciones como primer cirujano o que fuesen profesores docentes de las actividades de formación del CCMIJU.

→**Validación Subjetiva** (Aparente n=47 y Contenidos n=21)**:** Hecha en base a las opiniones de los participantes mediante cuestionarios de valoración una vez realizados los diferentes ejercicios del LapPlate®. Este cuestionario contenía 22 preguntas para expresar la opinión LapPlate®

sobre aspectos técnicos generales, de su uso y de la utilidad de los ejercicios en él practicados. Las cuestiones estaban expresadas en una escala ordinal de Likert del 1-5. En esta escala el mínimo señalaba las opiniones de "Muy negativo, en desacuerdo o nada útil" y el máximo señalaba "Muy positivo, de acuerdo o muy útil". Posteriormente se preguntaba por una valoración final de los ejercicios Diana y Tablero en una escala numérica de 1-10 puntos. Finalmente se realizaron tres preguntas de valoración final de ambos tableros para comparar el LapPlate® con el tablero tradicional y con ello dar una hipotética opción de decidir entre éste y su precursor no electrónico.

→Validación Objetiva (Constructiva n=68)**:**

- DIANA: Realización de 30 triangulaciones sobre el orificio central (diana), dividido en tres tandas consecutivas de 10 intentos cada una. * R1=10 + R2=10 + R3=10.

- TABLERO: Realización en el menor tiempo posible de movimiento de 6 objetos en cada repetición (rugosos (garbanzos), irregulares (chinchetas) y lisos (alubias)). Se realizaron 3 repeticiones consecutivas de cada objeto: *Rugoso: R1=6 + R2=6 + R3=6 *Irregular: R4=6 + R5=6 + R6=6 *Liso: R7=6 + R8=6 + R9=6. En resumen, a su término, si se atiende a la forma del objeto se dispondría por una parte de tres intentos de cada tipo de objeto en particular, y, atendiendo sólo al movimiento de objetos en general, se realizaron nueve intentos consecutivos.

2.3. Análisis estadístico

Los datos recopilados fueron analizados con el software estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los resultados se refieren a la media ± SD, número de participantes (n) más el % que representan respecto al total de los mismos y rangos en años.

-Validación Subjetiva y Cuestionario Poblacional y Validación Constructiva: Prueba de Kolmogorov-Smirnov como test de normalidad, significación si $p \geq 0,05$. Estudios no paramétricos con test de Kruskal-Wallis (K.W.) y *post-hoc* U de Mann-Whitney (M.W.). Estudios no paramétricos con prueba de Friedman (F) y *post-hoc* de Wilcoxon (W). Estudios paramétricos con pruebas ANOVA y *post-hoc* de Tukey (T). En todos los test, $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3. Resultados

→Validación Subjetiva: Los resultados son valores agrupados totales, sin distinción de grupos de estudio (*n*= 68). Las primeras 17 cuestiones, sobre aspectos técnicos generales, de su uso y de la utilidad de los ejercicios practicados en LapPlate® obtuvieron una valoración alta-muy alta, ≥ 4 puntos sobre 5. Sólo hubo una pregunta de todas las anteriores que obtuvo una valoración intermedia de 3,3 puntos sobre 5. En cuanto al resto de preguntas ambos ejercicios obtuvieron valoraciones altas sobre 10 puntos (Diana = 8,2 y Tablero = 8,8). Finalmente Respecto el 79,4% de los encuestados significativamente preferirían el LapPlate® al tablero tradicional "Si tuviera que elegir uno de ellos".

→Validación Constructiva: **- DIANA (Figura 3) :** En todas las repeticiones el GE obtuvo mejores registros que GI y éste mejoró a su vez al GN significativamente. **Curva de aprendizaje**: los tres grupos tuvieron un incremento en los registros a lo largo de las tres repeticiones, si bien no existieron diferencias significativas en esta progresión en ninguno de los grupos.

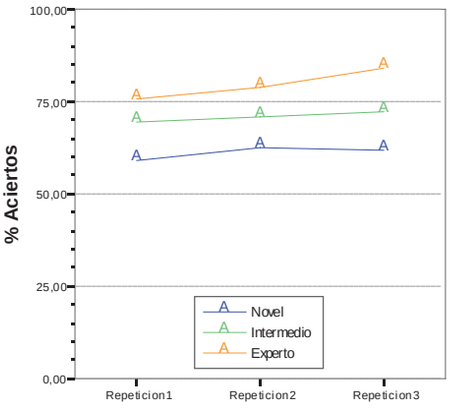


Gráfico 1. *Resultados medios y curva de aprendizaje de Diana para los tres grupos del estudio.*

- TABLERO (Figura 4): Objeto Rugoso (garbanzos): GE fue el grupo con mejores registros, seguido de GN y GI respectivamente. Asimismo GE fue significativamente mejor que GI y GN. **Objeto irregular (chinchetas):** GE fue el grupo que invirtió menos tiempo en completar la tarea, seguido de GN y GI respectivamente. GE fue significativamente mejor que GI. **Objeto liso (alubias):** GE fue el grupo con mejores tiempos, seguido de GN y GI respectivamente. Para esta tercera y última tarea no existieron diferencias significativas entre los tres grupos. **Curva de aprendizaje:** En términos globales se aprecia en el gráfico quee los tres grupos sufrieron, en mayor o menor medida, una tendencia a mejorar las habilidades.

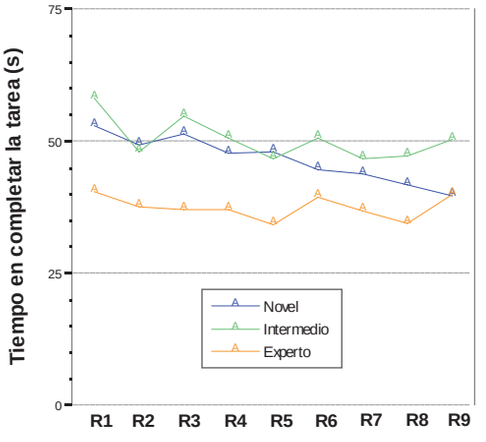


Gráfico 2. *Resultados medios y curva de aprendizaje de tablero para los tres grupos del estudio.*

4. Discusión

Del mismo modo en que ocurre para los simuladores físicos y virtuales, no todos los sistemas de entrenamiento híbridos han pasado por estudios completos de validación, subjetivos y objetivos, existiendo aún poca uniformidad. Dentro de estos últimos, donde el LapPlate® encaja, el Gabriel-Rosser Inanimate Proctor [7] fue el que en 2004 abrió el camino para este tipo de simuladores.

La Validación Subjetiva del LapPlate® en términos globales ha sido muy positiva por parte de los usuarios. Esto queda reflejado en que todas las respuestas estaban cercanas a la nota máxima y que sólo una de ellas fue intermedia. Asimismo ninguna de las mismas fue de carácter negativo. En base a las opiniones de las preguntas finales podemos concluir que en nuestro caso la simulación híbrida fue preferida a la física, al igual que Sansregret *et al.* [8] en su comparación entre el LTS2000-ISM60 con el FLS. Asimismo, la nota asignada a los dos ejercicios en particular (Diana y Tablero) fueron altas aunque no muy satisfactorias. Esto puede tener explicación en que nuestro dispositivo oferta los dos ejercicios más elementales en laparoscopia y es probable que los cirujanos aunque estén concienciados de la necesidad de aprender estas tareas en simulador las identifiquen como menos atractivas que otras más avanzadas como el corte, la disección o la sutura laparoscópica.

En cuanto a la ***Validación Constructiva del ejercicio Diana*** ésta ha quedado demostrada en que los registros de los tres grupos se corresponden con el nivel de experiencia previo (GN<GI<GE). La curva de aprendizaje también se ha comprobado para los tres grupos, es decir, gradualmente ha habido una mejora en los registros.

Atendiendo a la ***Validación Constructiva del ejercicio Tablero*** se puede constatar que, aunque el LapPlate® ha podido diferenciar entre los grupos de menos experiencia (GN y GI) respecto al GE, se ha producido un hecho inesperado en el grupo más difícil de contrastar, el GI. Los valores medios de sus tiempos han sido prácticamente iguales a los del GN. Probablemente si hubiéramos tenido sólo dos grupos o bien hubiéramos establecido unos márgenes mayores de casos de experiencia entre ellos, el GI hubiera sido menos heterogéneo y por tanto esta inesperada similitud no se hubiera producido tan intensamente entre GN y GI. A pesar de esto existe evidencia de una mejoría en el aprendizaje progresivo, en todos los grupos hay una tendencia a disminuir los tiempos a lo largo de las tres repeticiones dentro de cada tipo de objeto. Además, se ve que esta curva es menos pronunciada en GE y más en GN, algo esperable ya que lo normal es que cuanto más inexperto sea el grupo más acusada debería ser esta curva. Otra evidencia de que con la práctica continuada se mejoran las habilidades es que las diferencias entre los registros de los grupos se van igualando ya que en el tercer ejercicio de alubias las diferencias ya no son significativas entre los grupos.

Estos hallazgos amplían los ya presentados en un mismo tipo de estudio en el sobre una población de 19 urólogos [9].

Por tanto, creemos que el LapPlate® es un simulador híbrido con validación aparente y objetiva. Asimismo aún deben someterse a más estudios, sobre todo de tipo objetivo y concurrente, y además la selección de los grupos debe ser mejor definida.

Referencias

[1] Cuschieri A. Laparoscopic surgery: current status, issues and future developments. Surgeon 2005;3:125-130, 132-123, 135-128.

[2] Katz R. Methods of training using pelvic trainers. Curr Urol Rep 2006;7:100-106.

[3] Gallagher AG, Ritter EM, Satava RM. Fundamental principles of validation, and reliability: rigorous science for the assessment of surgical education and training. Surg Endosc 2003;17:1525-1529.

[4] Moorthy K, Munz Y, Sarker SK, et al. Objective assessment of technical skills in surgery. BMJ 2003;327:1032-1037.

[5] Pagador JB, Sanchez LF, Sanchez JA, et al. Augmented reality haptic (ARH): an approach of electromagnetic tracking in minimally invasive surgery. Int J Comput Assist Radiol Surg 2011;6:257-263.

[6] Botden SM, Jakimowicz JJ. What is going on in augmented reality simulation in laparoscopic surgery? Surg Endosc 2009;23:1693-1700.

[7] Rosser JC, Jr., Colsant BJ, Lynch PJ, et al. The use of a "hybrid" trainer in an established laparoscopic skills program. JSLS 2006;10:4-10.

[8] Sansregret A, Fried GM, Hasson H, et al. Choosing the right physical laparoscopic simulator? Comparison of LTS2000-ISM60 with MISTELS: validation, correlation, and user satisfaction. Am J Surg 2009;197:258-265.

[9] Sánchez-Hurtado MS-M, FM; Díaz-Güemes Martín-Portugués, I; Moyano Cuevas, JL; Enciso Sanz, S; Sánchez Peralta, LF; Usón Gargallo, J. Validación de un dispositivo electrónico para el entrenamiento de técnicas endoquirúrgicas (DEETE®) en urología. Actas del LXXVI Congreso Nacional de Urología 2011.

Estudio de la interacción mano-instrumental ergonómico de cirugía laparoscópica mediante herramientas CAE

M. Lucas Hernández[1], F.J. Alonso Sánchez[2], F.M. Sánchez Margallo[1], J.B. Pagador[1], F.J. Pérez Duarte[1], J.A. Sánchez Margallo[1], A. González González[3], D. Rodríguez Salgado[2], L. García Moruno[4]

[1] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España {mlucas,msanchez,jbpagador,fperez, jasanchez}@ccmijesususon.com

[2] Departamento de Ingeniería Mecánica, Energética y de los Materiales, Escuela de Ingenierías Industriales, Universidad de Extremadura (UEX), Badajoz, España, {fjas,drs}@unex.es

[3] Centro Universitario de Mérida, Universidad de Extremadura (UEX), Mérida, España, agonzalez@edu.juntaextremadura.net

[4] Departamento de Expresión Gráfica, Centro Universitario de Mérida, Universidad de Extremadura (UEX), Mérida, España, lgmoruno@unex.es

Resumen

Se hace necesario conocer la mano desde el punto de vista antropométrico con el fin de diseñar herramientas y otros objetos con características ergonómicas mejoradas. Por ello, este trabajo propone el estudio de la interacción mano-instrumental ergonómico de cirugía laparoscópica mediante la aplicación de herramientas de diseño asistido por ordenador (CAD) y de ingeniería asistida por ordenador (CAE). Tras el modelado CAD de una mano del percentil 5 y su posterior ensamblado con el instrumental quirúrgico, se obtuvieron resultados de fuerza de contacto y potencias requeridas por las articulaciones del dígito 2º en el movimiento de apertura y cierre de la herramienta quirúrgica del instrumental laparoscópico. Estos resultados indican el potencial de la herramienta para su futura aplicación en nuevos desarrollos de instrumentos y herramientas de trabajo de cualquier sector.

1. Introducción

Los instrumentos quirúrgicos están diseñados con el fin de proporcionar al cirujano las herramientas que le permitan realizar las maniobras específicas en cada intervención.

El instrumental desarrollado en el marco del *Proyecto Ergolap* por el Instituto de Biomecánica de Valencia, la Universidad de Extremadura y el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, se caracteriza por sus proporciones ergonómicas, factor que ha sido evaluado en quirófano obteniendo resultados que indican mejoras de las condiciones de trabajo de los cirujanos respecto al instrumental convencional [1]. En este trabajo se propone continuar con las mejoras de dicho instrumental haciendo uso de las herramientas de ingeniería asistida por ordenador (CAE), que posteriormente se deberán volver a verificar en quirófano.

Un estudio anterior de Davidoff y Freivalds [2] desarrolló un modelo en CATIA, aplicando el módulo de robótica de dicho software, de 24 piezas, 17 articulaciones limitadas a rangos de movimiento realistas y 23 DOF, y lo evaluaron mediante diferentes posturas de prensión, agarre y sujeción. Concluyeron que aunque la apariencia estética no es lo realista que desearían, se trata de una herramienta para planificar el diseño de nuevos productos.

2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es el estudio de la interacción mano-instrumental ergonómico de cirugía laparoscópica mediante la aplicación de herramientas de diseño asistido por ordenador (CAD) y de ingeniería asistida por ordenador (CAE) con el fin de proporcionar nuevos resultados de interés que confirmen las características ergonómicas y/o provean mejoras del instrumental laparoscópico ergonómico [3].

Este objetivo general puede particularizarse en los siguientes objetivos específicos:

• Modelado realista de una mano de dimensiones antropométricas.

• Evaluación del proceso real de agarre real, definiendo los puntos de contacto mano-instrumental.

• Materialización del agarre sobre un modelo 3D.

• Estudio del contacto del dígito 2º con la anilla y análisis dinámico inverso del movimiento de accionamiento de la anilla.

• Posibles aportaciones para la optimización de la pinza.

3. Materiales y métodos

El proceso llevado a cabo en el presente estudio ha sido el siguiente:

1. Modelado 3D. Haciendo uso del software *SolidWorks (Dassault Systèmes SolidWorks Corp., Massachusetts, EE.UU.)* se ha modelado y ensamblado un modelo de mano simplificado de dimensiones antropométricas tomadas sobre la mano de un sujeto real y aproximadas al percentil 5 [4]. Dicho modelo se articula en los puntos característicos proporcionados por las articulaciones de la mano.

2. Ensamblado mano-instrumental. Se parte del diseño en *SolidWorks* del instrumental ergonómico de cirugía laparoscópica modelado en el desarrollo del *Proyecto Ergolap*, formado por 8 piezas y 2 grados de libertad (DOF), y se ha ensamblado el conjunto mano-

instrumental siguiendo un modelo de agarre real y comúnmente llevado a l a práctica por los cirujanos, aplicando las restricciones estáticas más apropiadas. Este agarre consiste en:

(a) Posicionamiento del dígito 1º sobre la rueda de rotación de la herramienta quirúrgica

(b) Posicionamiento del dígito 2º en la anilla de accionamiento de la apertura y cierre de la herramienta quirúrgica

(c) Prensión de los dígitos 3º, 4º y 5º sobre el mango del instrumental, proporcionando el equilibrio necesario para trabajar con dicho instrumento de forma ergonómica

Además se han tenido en cuenta una serie de variables de carácter antropométrico. Por ello, en el presente estudio se asumieron los siguientes límites de movimiento de las articulaciones [5]:

• Articulación carpometacarpiana (CMC): 15º-20º de flexión y 20º-30º de extensión, únicamente en los dígitos 4º y 5º.

• Articulación metacarpofalangiana (MCP): 90º de flexión y 20-30º de extensión desde la posición neutral. El dígito 2º puede tener una abducción-aducción de 60º, mientras que los dígitos 3º y 4º pueden alcanzar hasta 45º.

• Articulación interfalángica proximal (PIP): 100º-110º de flexión. Extensión hasta la posición neutral.

• Articulación interfalángica distal (DIP): 60º-70º de flexión. Extensión hasta la posición neutral.

Otros estudios [6] expresan algunas de estas restricciones de una manera más formal, donde se denotan los movimientos de flexión-extensión como (f/e) y de abducción-aducción como (a/a). Las variables se representan gráficamente en laFigura 2.

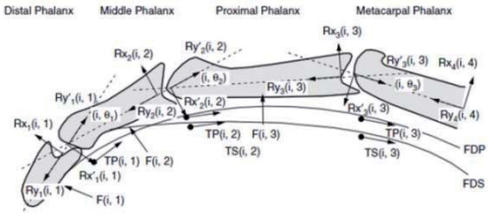


Figura 1. *Diagrama bidimensional de la mano [3].*

Las restricciones estáticas-dinámicas de las articulaciones MCP, PIP y DIP vienen definidas por:

$$0° < \theta_3(f/e) \leq 90°$$

$$\theta_1(f/e) = \frac{2}{3} \cdot \theta_2(f/e)$$

Además, las restricciones pueden trasladarse a la relación entre articulaciones de los dedos cercanos. En consecuencia, la flexión (y su respectiva extensión) de la falange proximal del dígito 2º o la del dígito 4º conlleva la flexión de la falange proximal del dígito 3º como se aprecia en la siguiente expresión:

$$\theta_1^{Dígito\ 3°}(f/e) \geq sup\left(\theta_1^{Dígito\ 2°}(f/e) - 25, \theta_1^{Dígito\ 4°}(f/e) - 45,\ \theta_1^{Dígito\ 3°}(f/e)_{min}\right)$$

3. Análisis dinámico en SolidWorks Motion. Se proponen dos casos de estudio basados en el conjunto de restricciones proporcionadas por el software, como se detalla a continuación:

(a) Caso 1: ensamblaje en el cual la falange distal del dígito 2º es introducida en la anilla sin restricción alguna pero con un contacto entre piezas definido.

(b) Caso 2: ensamblaje en el cual la falange distal del dígito 2º es unida a la anilla aplicando la restricción de tangencia entre las superficies anverso de la falange distal y la cara interior de la anilla, y con un contacto entre piezas definido.

En cada caso de estudio se ha realizado un análisis dinámico inverso del movimiento de accionamiento y un estudio de la fuerza de contacto, tomando los siguientes datos iniciales para la estimación de las variables dinámicas:

• Motor en la articulación MCP con un movimiento sinusoidal (oscilante) de 15º de amplitud y 0.25 Hz de frecuencia (Figura 3)

• Motor en la articulación PIP con un movimiento sinusoidal (oscilante) de 55º de amplitud y 0.25 Hz de frecuencia (Figura 3)

• Motor en la articulación DIP con un movimiento sinusoidal (oscilante) de 55º de amplitud y 0.25 Hz de frecuencia, es decir, el mismo movimiento de la articulación PIP con el propósito de mantener la tangencia con la anilla (Figura 3)

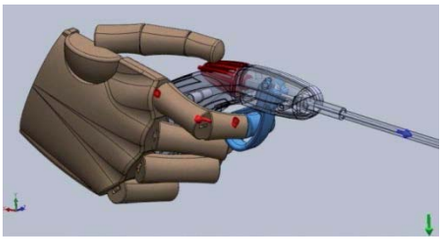


Figura 2. *Estudio de movimiento.*

• Contacto entre el anverso de la falange distal del dígito 2º y la cara interior de la anilla de accionamiento de la apertura y cierre de la herramienta (Figura 3), definidos con los siguientes parámetros de contacto:

– Coeficiente de fricción dinámico: $\mu_k = 0.4$ [7].

– Rigidez: K = 32.1 N/mm. Se han aplicado los parámetros del modelo contacto de la piel de un grupo de sujetos de edades comprendidas entre 31 y 50 a ños obtenidas del estudio de Boyer et al. [8].

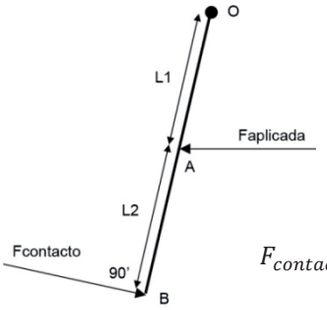
– Amortiguamiento máximo: C = 63 *Ns/mm*. Se han aplicado de nuevo las características del contacto del estudio anterior [8].

– Penetración = 0 .10 mm. Los componentes o sólidos seleccionados pueden penetrar entre sí durante la simulación el valor asignado de una décima de milímetro aplicando un amortiguamiento de valor C.

La fuerza de contacto se rige por la 3ª Ley de Newton o Principio de acción y reacción, con el propósito de

realizar el correspondiente movimiento de empuje de la anilla. El esquema simplificado de este caso es el que se muestra en la Figura 4, en el que el punto O es el centro de giro de la anilla, el punto A es la rótula articulada en la que el vástago transmite la fuerza a la anilla, el punto B es el contacto perpendicular entre la falange distal del dígito 2º y la anilla, y el ángulo α es la desviación de la anilla con respecto a la vertical por el punto O.

Para que se produzca movimiento de apertura de la herramienta en la situación descrita, tiene que tener lugar la siguiente condición entre pares respecto a O: $M_{contacto} > M_{aplicada}$. Entonces la expresión que proporciona el valor de la fuerza de contacto en situación de movimiento inminente, despreciando el término inercial del par de inercia del segmento OB debido a la baja aceleración angular del sistema, es la siguiente:



$$\sum M_O = 0$$

$$F_{contacto} = \frac{F_{aplicada} \cdot L1 \cdot cos\alpha}{(L1 + L2)}$$

Figura 3. *Modelo simplificado de la fuerza de contacto y expresiones que lo describen.*

• Contacto entre la carcasa del mango y la anilla de accionamiento de la apertura y cierre de la herramienta, definidos ambos componentes como aluminio seco.

• Contacto entre la rueda de giro de la herramienta y la transmisión de la anilla, definidos ambos componentes como aluminio seco.

• Fuerza sinusoidal aplicada en el extremo del vástago de 0.25 Hz de frecuencia, simulando la tracción-compresión debida al trabajo con tejidos orgánicos en la cavidad abdominal. Esta fuerza tendrá en todo instante sentido contrario a la ejercida por el dígito 2º sobre la anilla. Se tomaron 150 N de amplitud de dicha fuerza como valor de referencia para los cálculos. Este valor fue determinado experimentalmente como el valor máximo de fuerza aplicado en el extremo del instrumental durante intervenciones quirúrgicas.

• Aceleración de la gravedad en sentido negativo del *eje Y* del sistema de coordenadas del conjunto: g = 9806.65 mm/s^2.

4. Resultados

4.1. Modelado

Tras el estudio minucioso de la anatomía estructural de la mano, se realizó el modelado siguiendo la estructura mostrada en la Figura 5, en la que se identifican cada una de las estructuras reales así como los distintos DOF aplicados. El conjunto ensamblado está compuesto por 17 piezas con una apariencia anatómica aproximada a la realidad, 15 articulaciones y 20 DOF. También se ha asignado una densidad de 1.15 g/cm^3 a cada una de las piezas que forman la mano [5] a excepción de las articulaciones MCP que tienen una densidad nula para que dichos elementos no tengan influencia física sobre el conjunto.

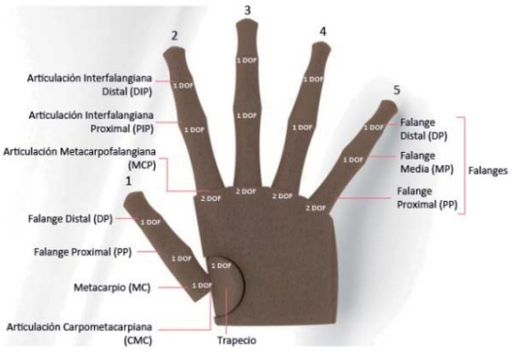


Figura 4. *Estructura de la mano modelada.*

4.2. Ensamblado

Teniendo en cuenta las restricciones del software para ensamblar piezas de geometría compleja, se han tenido que buscar distintas restricciones físicas entre piezas de carácter general con el fin de conseguir el resultado deseado. Por ello los dígitos 1º y 3º-5º se dispusieron en posición de bloqueo mientras que el dígito 2º fue articulado en todos los DOF definidos previamente e introducido en la anilla. El ensamblado resultante mano-instrumental puede observarse desde distintos puntos de vista en la Figura 6.

Figura 5. *Conjunto ensamblado.*

4.3. Simulación dinámica

Los resultados mostrados en la Tabla 1 comprenden los referidos a la aplicación de la fuerza de referencia durante un periodo de simulación de 15 s. Además se ha estudiado el comportamiento del conjunto para un rango de fuerzas aplicadas sobre el extremo del vástago de 1 a 200 N.

Entre las gráficas resultantes, destacan las correspondientes a las potencias máximas requeridas por las articulaciones del dígito 2º para el rango de fuerzas aplicadas 1-200 N. Como se ha especificado en la Tabla 1, en el caso 1 se mantiene la linealidad de la fuerza (Figura 7), hecho que no se produce en el caso 2 en el que la relación fuerza-potencia se materializa mediante polinomios de 6º grado.

Resultado	Caso 1	Caso 2	Diferencia Caso 1- Caso 2
Desplazamiento vástago	2.3 mm	2.2 mm	0.1 mm
Desplazamiento anilla	13.3 mm	14.5 mm	-1.2 mm
Potencia MCP (150 N)	-0.260 W	-.0211 W	-0.049 W
Potencia PIP (150 N)	0.721 W	0.551 W	0.170 W
Potencia DIP (150 N)	-0.270 W	0.360 W	-0.630 W
Potencia MCP (1-200 N)	Lineal R^2=0.999	Pol. 6º R^2=0.960	
Potencia PIP (1-200 N)	Lineal R^2=0.999	Pol. 6º R^2=0.996	
Potencia DIP (1-200 N)	Lineal R^2=0.991	Pol. 6º R^2=0.993	
Fuerza contacto (150 N)	36 N	63 N	-27 N
Fuerza contacto (160-200 N)	Lineal R^2=1		
Fuerza contacto (80-200 N)		Lineal R^2=929	

Tabla 1. *Comparación de los resultados de los dos casos de estudio.*

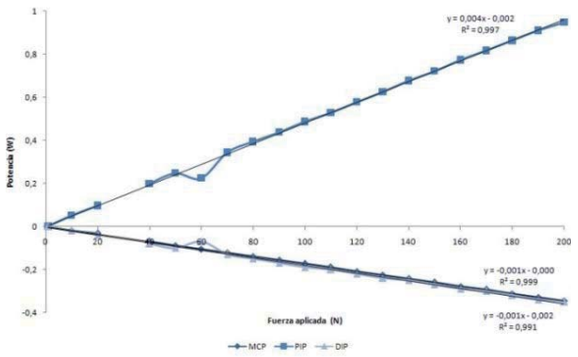


Figura 6. *Potencias máximas en el caso 1.*

5. Conclusiones y discusión

El presente diseño de mano modelada en CAD/CAE simplifica el diseño presentado por Davidoff y Freivalds [2], reduciendo el número de articulaciones y DOFs, lo cual, según los resultados obtenidos, no implica que se reduzca su eficacia, ya que en contrapartida se han podido incluir parámetros de contacto basados en estudios experimentales, factores que no fueron tenidos en cuenta en el modelo en CATIA de 1994 [2].

Este trabajo trata de aportar una herramienta preliminar para estudiar distintas variables en la prensión y agarre de objetos, centrándose en instrumental quirúrgico. De los resultados presentados en este trabajo se derivan las siguientes conclusiones durante la ejecución de la apertura y cierre de la herramienta quirúrgica por parte del dígito 2º:

• Partiendo del mayor realismo de las condiciones del caso 1 debido a la inexistencia de restricciones entre el dígito 2º y la anilla, sus resultados parecen tener mayor coherencia que los procedentes del caso 2 al observar las distintas curvas de la fuerza de contacto y de potencias requeridas por las articulaciones. En el caso 1, la relación lineal entre potencia y fuerza aplicada manifiesta este mayor realismo.

• Para un mismo desplazamiento del extremo del vástago, el caso 2 requiere un mayor desplazamiento de la anilla que el caso 1.

• En ambos casos, el mecanismo de apertura y cierre de la herramienta proporciona pequeños desplazamientos del extremo del vástago para grandes desplazamientos de la anilla.

En resumen, se han obtenido una serie de resultados y conclusiones que indican el potencial de la herramienta para su futura aplicación en nuevos desarrollos de instrumentos de trabajo de cualquier sector.

Agradecimientos

En este trabajo se han empleado resultados procedentes del proyecto DPI2007-65902-C03-02 del Plan Nacional de I+D+i 2004-2007, financiado por el Ministerio de Ciencia e I nnovación. Además ha sido parcialmente financiado por el Plan Regional de Investigación de la Consejería de Economía, Comercio e Innovación de la Junta de Extremadura y el Fondo Social Europeo.

También se agradece al Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV) sus aportaciones en los estudios previos.

Referencias

[1] M. Lucas-Hernández, F.M. Sánchez-Margallo, J.B. Pagador, F.J. Pérez-Duarte, J.A. Sánchez-Margallo, P. Castelló, A. Oltra, A. González-González and A. Benito-Rodríguez. *Ergonomics of a New Handle Design for Minimally Invasive Surgery*. En: Healthcare Systems Ergonomics and Patient Safety 2011. pp. 349 - 352. CRC Press, Taylor & Francis Group, London, 2011 (ISBN 978-0-415-68413-2).

[2] N.A. Davidoff and A. Freivalds. *A graphic model of the human hand using CATIA*. International Journal of Industrial Ergonomics, 11(4): 255-264, 1994.

[3] F.J. Pérez-Duarte, F.M. Sánchez-Margallo, I. Díaz-Güemes Martín-Portugués, M.A. Sánchez-Hurtado, M. Lucas-Hernández, J. Usón Gargallo. *Ergonomía en cirugía laparoscópica y su importancia en la formación quirúrgica.* Cirugía Española, In Press.

[4] A. Carmona Benjumea. *Aspectos antropométricos de la población laboral española aplicados al diseño industrial.* INSHT, 2003 (ISBN 84-7425-655-0)

[5] A. Freivalds. *Biomechanics of the upper limbs: mechanics, modeling, and musculoskeletal injuries*. CRC Press, 2004 (ISBN 978-0-748-40926-6).

[6] M. Pouliquen, A. Bernard, J. Marsot, and L. Chodorge. *Virtual hands and virtual reality multimodal platform to design safer industrial systems*. Computers in Industry, 58(1):46-56, 2007.

[7] P.F.F. Wijn. *The alinear viscoelastic properties of human skin in vivo for small deformations*. Th. University, Netherlands, 1980.

[8] G. Boyer et al. *Dynamic indentation on human skin in vivo: ageing effects.* Skin Research and Technology, 15(1):55-67, 2009.

Towards a Multimodal Neurosurgery Simulator: Drilling Simulation and Visualization Using Real Patient Data

G. Echegaray López, I. Herrera Asteasu, C. Buchart Izaguirre, D. Borro Yágüez

CEIT and Tecnun (University of Navarra), Spain, {gechegaray,iherrera,cbuchart,dborro}@ceit.es

Abstract

Skull drilling is an essential task required in many surgical procedures. This paper describes a volumetric bone drilling process, which involves the combination of several disciplines such as 3D Reconstruction, Physical Behaviour including Collision Detection and Visual Feedback, and an accurate Haptic Rendering. We have developed a real-time volumetric framework for a Craniotomy Simulator which uses patient specific data. This will later be integrated into a Multimodal Neurosurgery Simulator oriented to tumour resection, which combines volumetric skull drilling with deformable object interaction. The performed Craniotomy Simulator simulates skull drilling using a haptic device that governs a virtual milling tool. The system enhances the approximation of reality, when milling and drilling bone. It provides visual and force feedback correspondent to an actual craniotomy intervention.

1. Introduction

Virtual Reality Simulators are broadly used for training and rehearsal of different fields. These technologies facilitate sophisticated or unusual actions from sectors such as aviation, military, education, architecture or industry. In fact, the use of simulators has become mandatory in many training programs. Nonetheless, requirements of fidelity and accuracy demanded in some disciplines are not settled by current simulators. This is the case of neurosurgery. For that reason, some specific procedures cannot be internalized by neurosurgery students if they do not spend hours attending long real interventions carried out by expert neurosurgeons.

With the aim of filling these holes we are developing a multimodal Neurosurgery simulator. Concretely, it is focused on patient-specific planning and surgical training of brain tumour resections. Due to the patient specific data, the surgeon can practice complex procedures before actually performing the intervention, thus lowering the odds of human errors. Different areas need to be combined in order to construct a feasible and completely accurate tool. Therefore, the disciplines we will integrate are: medical imaging, 3D geometrical reconstruction of tissues, real time volume rendering, physical modelling, simulation, collision handling, visualization and haptics.

The development of our simulator is divided into two phases:

Craniotomy Simulator: This first prototype simulates skull drilling using a haptic device that governs a virtual milling tool. The system provides the surgeon with the visual and force feedback correspondent to an actual craniotomy intervention.

Brain Tumour Resection Haptic Simulator: This one extends the Craniotomy Simulator with an accurate model of the brain tissue inside the skull. After detecting the tumour by means of a segmentation method, the surgeon will be capable of resecting the tumour of the virtual brain with a haptic tool. The resulting multimodal simulator will enable surgeons to practice actual operations.

Up to now, the first stage of the simulator has been developed, focussing on three key elements to achieve the required realism: refined visual representation, realistic physical behaviour and haptic interaction. These three elements are being actively researched as the demand for surgery simulators is steadily increasing with the upcoming of cheaper simulation systems.

2. Related Work

The 3D neurosurgical planning tools got a significant impulse with the arrival of the Dextroscope simulation environment in the 1990s. This uses MRI and CT images to create specific volumetric models. It takes advantage of its stereoscopic imaging capacity, and also uses positional controllers to manipulate models with natural movements. However, this mechanism does not have haptic feedback. The Dextroscope environment has been used for many tasks as surgical planning. For instance, a platform called VizDexter [1] provides tools to coregister data, perform segmentations manually, make measurements and simulate multiple intraoperative viewpoints using Dextroscope. It has also been used for head positioning, craniotomy and virtual aneurysm clipping simulation by a procedural application created by Wong et al. [2].

Kockro and Hwang [3] created a virtual model of the temporal bone. Together with the environment mentioned above, it can simulate several cranial base surgical procedures. Further, they calibrated a PHANToM arm with a bone drilling application in order to experiment with tactile haptic interaction.

A group of the University of Hamburg developed a temporal bone surgery simulator called TempoSurg [4]. It provides tactile haptic feedback and incorporates a foot pedal to control the speed of the virtual drill. Nevertheless, its graphic detail is quite limited.

In 2005, a simulation environment called ImmersiveTouch [5] was created by researches of the University of Illinois, Chicago. Although this one integrates a tactile haptic feedback with a novel electromagnetic user-centred perspective system, it is only oriented to ventriculostomy.

There is still a long way to cover on accurate neurosurgery simulators. Haptic interfaces, volume-rendering techniques and physically based algorithms have still big limitations to be solved. Anyway, a promising progress has been done along the last years [6].

3. System Architecture

The Craniotomy Simulator involves the design and development of the following areas: control, haptics, collisions and visualization. In order to cover these necessities, two threads have been designed and developed: On one hand, a Main Thread has been created which will generate the simulation components, visualize and manage the information. On the other hand, a second thread involves the Collision Module to handle interferences between the models, and the Haptic Module to give a force feedback to the user. Figure 1 gives a general idea of the interaction between different modules.

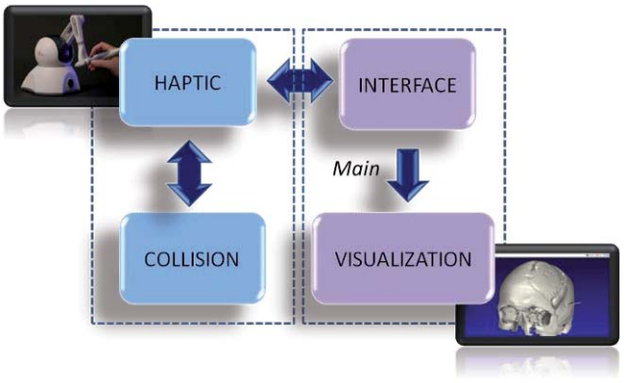


Figure 1. *System Architecture*

4. Visual Representation

The visual representation of the human body is a hard challenge given the level of detail needed to accurately represent it. Although a very detailed model may be created, every human body is different, making it nearly impossible to have an accurate model of every patient.

As a consequence, many simulators use handcrafted data or histology images to create their graphical models, as they give the best visual result. On the other hand, they disable the possibility of real surgery rehearsal. However, in the proposed Craniotomy Simulator, real patient data is used and by means of optimized algorithms more realistic graphics are achieved.

The simulator uses volumes from CTs and MRIs, so a volume visualization method must be implemented. Several algorithms for direct volume rendering exist, such as texture based rendering, splatting, or raycasting, which are explained and discussed in [7]. We use raycasting, because of its superior visual results and the ability to render semitransparent materials (tissues, for example).

In Figure 2, the main window of the Craniotomy Simulator can be seen. It shows the three orthogonal views of the skull and the 3D reconstruction of the data. In such a way, it presents a user-friendly environment in which accurately drill the skull. Moreover, the user can move around freely, like in an actual intervention.

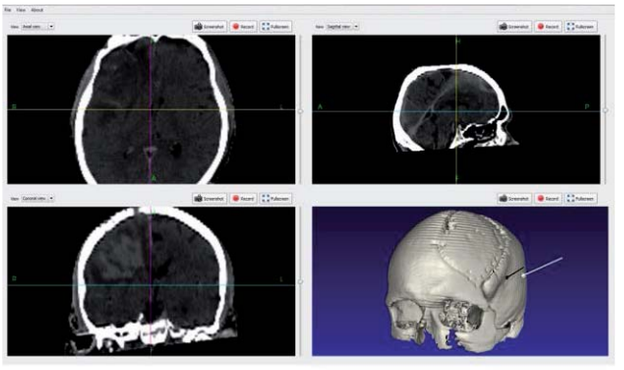


Figure 2. *Craniotomy Simulator interface*

The volume raycasting method consists of shooting a ray for each pixel of the final image, sampling the volume along the ray and determining the final colour of the pixel. In the evaluation of the samples a transfer function is used to map the data from the volume to the desired optical properties (colour and opacity). Transfer functions can be multidimensional, allowing a finer tuning by taking more data properties into account, but this approach is very complex, especially if MRI data (where the tissues threshold may vary a lot) is taken into account. This simulator uses a simpler one-dimensional transfer function that still provides a great visual aspect but does not result in a difficult-to-use design process.

Tools and other objects are rendered using the Visualization Toolkit (VTK) [8]. For the previously mentioned methods, we have implemented the necessary modules to be compatible with VTK. They are used to visualize both the brain (from MRI data) and the skull (from CT) in a fast and realistic way. Additionally, we have developed a renderer for the shadows of the tools, which greatly increases the depth perception of the user.

4.1. Volume Rendering

As previously stated, direct volume rendering is used to visualize the patient's real data. CTs are used for the skull, and segmented MRIs are used for the brain.

The brain is rendered as a semitransparent material, allowing a more natural visualization of the brain. To avoid woodgrain artifacts, a stochastic jittering method is used [9], which converts the artifact into a less noticeable random noise, increasing the perceived quality.

Raycasting is also used to visualize the skull. Nonetheless, the skull is completely opaque, so a direct isosurface rendering can be used, which is a more specific and optimized raycasting method. This method renders the isosurface defined by an isovalue, which is the density of the material to be visualized (the skull in this case). Samples where the densities are lesser than the given isovalue are completely discarded, and the renderer proceeds to check the next sample position. Samples with a value equal or bigger than the isovalue stop the ray traversal, and the illumination and shadowing are

calculated as previously mentioned. In this rendering mode the opacity property is not given by the transfer function but is set to be completely opaque.

These changes entail a drastic reduction on the number of calculations per ray, giving a huge performance boost.

The resulting visualization (Figure 3) shows a drilled skull at the time the brain is inside it. Thanks to the optimizations and specific rendering modules, we achieve interactive visualization rates between 15 Hz and 20 HZ, at 1680x1050 resolution. The reason behind such high resolution is the didactic nature of the simulator, in which a teacher can be showing the student the proper use of the simulator.

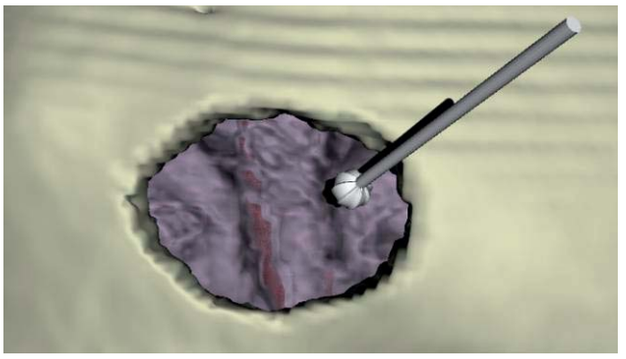


Figure 3. *Skull drilling visualization (The drilled area is larger than usual for illustration purposes)*

5. Physical Behaviour

The proposed Craniotomy Simulator requires collision handling for rigid objects. There are many methods and algorithms to solve the problem for rigid objects represented by all types of geometry [10][11]. However, this Craniotomy Simulator uses data represented by volumetric information obtained from real CT images.

Nowadays, most of the bone-drilling simulators convert volumetric data to surfaces or specific hybrid geometries [12][13] in order to avoid force discontinuities. In our case, the visual module does not use any other information but the one about bone densities obtained from the CT. Our method gives a realistic haptic rendering by solving adversities instead of constructing a new hybrid geometry. An efficient Collision Detection method is critical for stable Haptic Rendering, and it must be performed at 1000Hz rate.

As a preprocess stage a virtual model of the tool is created to manage the representation of the drill. From now on, this will be referred to as the "proxy". The role of the proxy is assumed by a simple sphere of the same dimensions, surrounded by a point cloud.

Every time the user moves the haptic tool the movement is saved and sent to the Collision Module. However, in some cases the virtual tool should not imitate that entire movement, as some virtual object could intersect the whole action. In those cases, the proxy only moves inside its possibilities. That is made by a "sweep" of voxels which starts from the previous position of the virtual tool in the direction of the new one. It stops when a full voxel is found, and the new proxy position is set at that point (Figure 4).

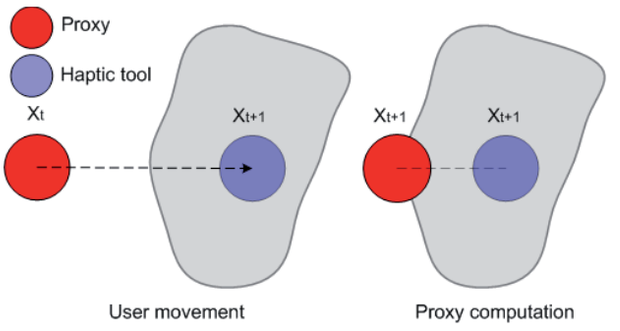


Figure 4. *Sweep before moving*

The tool is now positioned in a plausible point, so the sphere and point cloud involving the tool are updated and a *colliding box* is defined. We refer to the *colliding box* as the cuboidal zone where the axis-aligned bounding box of both the skull and the tool-sphere interfere.

At this point, cells inside the colliding box must be checked for real intersection. This is made by analyzing the density of each voxel. For every point in collision, its normal vector is saved in order to sum up all of them and get the final collision normal. The penetration depth is calculated as in [12]. Moreover, if the drilling flag is active, the removal of the skull bone is also performed here, by just decrementing the density associated to the colliding voxels.

The contact normal, penetration depth and a new proxy position if the sweep has moved the tool are sent to the Haptic Module afterwards. A haptic and visual response are needed, so all this information has to be processed and used to give a realistic feedback in both senses.

5.1. Visual Feedback

If the sweep process has moved the proxy position, the visual feedback only involves moving the proxy to the new location. However, if a collision has been detected, the performed visual feedback becomes a b it more sophisticated. In that case, a god-object location method has been applied [14], which having a co nstraint plane, gives a new projected position for virtual tool. As we are working with volumetric objects, there is no c ontact surface to use as a constraint. Nevertheless, we create the constraint plane with the contact normal calculated in the Collision Detection step and the centre of the tool-sphere.

6. Haptic Interaction

After the visual information has been correctly processed and updated, the last stage to be carried out is the force feedback. The objective of the Haptic feedback is the force restitution through the haptic device using the information obtained from the Collisions Module and the Visual Feedback. The haptic device we have used for this Craniotomy Simulator is a PHANToM OMNI, a 3 DOF haptic device from Sensable.

The contact handling is proportional to the penetration of the intersecting objects, using a stiffness constant (k). The system must calculate and return a three-dimensional

force to the user. Due to the lack of torques in the haptic, it is only necessary to compute a direction and a module for the calculation of the force. A simple spring model is used for the contact, and the hereafter formula is applied:

$$\boldsymbol{F} = k\boldsymbol{x}\mathbf{n} \quad (1)$$

where k is the stiffness constant, x is the penetration depth of the collision and $\mathbf{n}$ is the contact normal.

The contact normal used to avoid the collision has been calculated in the Collision Detection process. Regarding to the penetration depth, it is also calculated in the Collision Module, but it can be modified if a visual feedback is required. In those cases, the penetration depth will be the distance between the centre of the haptic tool and the centre of the proxy. This will lead in larger force restitution the more the user penetrates the skull, even if the Visual Feedback does not show it.

The haptic interaction and the behaviour model are deeply intertwined as the haptic response depends on the physical behaviour. The Craniotomy Simulator offers a wide variety of possible skills to train or rehearse, such as the friction of the tool with the skull or the inversed connection of the motion of the hand with the motion of the tool when using endoscopes.

7. Conclusions

We have presented the development of a Neurosurgery Simulator oriented to brain tumour resection.

The developed Craniotomy Simulator simulates skull drilling using a haptic device that governs a virtual milling tool. The system enhances the approximation or reality, when milling and drilling bone. It provides the surgeon with the visual and force feedback correspondent to an actual craniotomy intervention.

This simulator can be an auspicious tool to train students in real skull drilling procedures. Time spent by students and residents attending long real interventions in order to be instructed in such tasks could considerably be reduced. It could even be unnecessary.

Besides, it can be utilized as a suitable surgery planning tool. The performed simulator uses patient-specific data, hence the surgery can be planned and practiced, prior to the actual intervention.

The obtained results give a precise sensation of performing a real bone drilling intervention, and offer a useful tool according to surgeons from the "Clínica Universitaria de Navarra (CUN)".

As previously mentioned, this first stage will later be integrated into a multimodal Neurosurgery Simulator. Having a realistic simulator which accurately describes the behaviour of the tissues offers clear benefits in contrast to other simulation tools:

- The accurate model simulation will be useful for surgical equipment design as dimensions, working angles and shapes can be considered.
- Realism allows surgical anatomy teaching and training for students, residents and specialists.
- It is also suitable for surgery planning and, in the case of complex interventions, it is possible to practice the procedure with patient's real data.
- This type of simulators also facilitates the development of applications that analyse the accessibility and suitability of medical instrumentation.

References

[1] Schwandt E, Reisch R, Charalampaki C, Tseng IN, Yeo T, Hwang P, Serra L, Kockro RA, Stadie A, Perneczky A. A collaborative virtual reality environment for neurosurgical planning and training. Neurosurgery, 2007, vol 52, pp 499–505.

[2] Wong GK, Zhu CX, Ahuja AT, Poon WS, Wai S. Craniotomy and clipping of intracranial aneurysm in a stereoscopic virtual reality environment. Neurosurgery, 2007, vol 61, issue 3, pp 564–569.

[3] Kockro RA, Hwang PY. Virtual temporal bone: An interactive 3-dimensional learning aid for cranial base surgery. Neurosurgery, 2009, vol 64, issue 5 (Suppl 2), pp 216–229. (ISSN: 0148-396X),

[4] Pflesser B, Petersik A, Tiede U, Höhne KH, Leuwer R. Volume cutting for virtual petrous bone surgery. Comput Aided Surg., 2002, vol 7, pp 74–83.

[5] Luciano C, Banerjee P, Florea L, Dawe G. Design of the Immersivetouch: a high-performance haptic augmented virtual reality system. 11th International Conference on Human-Computer Interaction, Las Vegas, NV, 2005.

[6] Malone HR, Syed ON, Downes MS, D'Ambrosio AL, Quest DO, Kaiser MG. Simulation in neurosurgery: A review of computer-based simulation environments and their surgical applications. Neurosurgery, 2010, vol 67, issue 4, pp 1105–1116.

[7] Kaufman A, Mueller K. Overview of Volume Rendering (The Visualization Handbook). Elsevier Academic Press, 2005, pp 127 (ISBN: 012387582X).

[8] W. Schroeder et al. The Visualization Toolkit, 3rd Edition. Kitware, Inc., 2003, (ISBN: 0139546944)

[9] Engel K., Hadwiger M., Kniss J.M., Rezk-Salama C., Weiskopf D. Real-Time Volume Graphics. A K Peters, 2006, pp 220 (ISBN: 1568812663)

[10] Van den Bergen G. Collision Detection in Interactive 3D Environments. Morgan Kaufmann, 2004 (ISBN: 155860801X)

[11] Gottschalk S, Lin MC. Collision detection between geometric models: a survey. IMA Conference on Mathematics of Surfaces, 1998, pp 37-56.

[12] Troy JJ, McNeely WA, Puterbaugh KD. Six degree-of-freedom haptic rendering using voxel sampling. 26th annual conference on Computer graphics and interactive techniques, 1999, pp 401–408, (ISSN/ISBN: 0-201-48560-5).

[13] He XJ, Chen YH. Bone drilling simulation based on six degree-of-freedom haptic rendering. EuroHaptics, 2006, pp 147–152.

[14] Zilles CB, Salisbury JK. A constraint-based god-object method for haptic display. International Conference on Intelligent Robots and Systems, IEEE Computer Society, 1995, vol 3.

Ablación por Radiofrecuencia empleando Catéteres Colocados en los Lados Opuestos de la Pared Ventricular: Comparativa entre el Modo Bipolar y Secuencial Unipolar mediante Modelado Computacional

A. González Suárez[1], M. Trujillo Guillén[2], E. Berjano Zanón[1]

[1] Biomedical Synergy, Departamento de Ingeniería Electrónica, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, {angonsua,eberjano}@eln.upv.es

[2] Instituto Universitario de Matemática Pura y Aplicada, Universitat Politècnica de València, matrugui@mat.upv.es

Resumen

Estudios previos propusieron la utilización de dos catéteres colocados en las superficies opuestas del septo interventricular (SIV) durante la ablación por radiofrecuencia (ARF). Aunque se llegó a la conclusión de que el modo bipolar (MB) provocaba lesiones más profundas en comparación con el modo secuencial unipolar (MSU), el efecto del espesor de la pared ventricular y de la zona de aplicación (SIV o pared libre del ventrículo) aún no se ha estudiado detalladamente. Por este motivo, diseñamos modelos teóricos de ARF con objeto de valorar la distribución de temperatura y la geometría de la lesión térmica creada tanto en el SIV como en la pared libre del ventrículo (PLV), durante la ARF comparando el MB y MSU. Nuestros resultados mostraron que en la ablación del SIV, se lograron lesiones transmurales con el MB, independientemente del grosor del septo (5-15 mm); mientras que con el MSU, las lesiones fueron transmurales con espesores ≤ 10 mm. En cuanto a la ablación de la PLV, con el MB, únicamente se crearon lesiones en el lado epicárdico, por lo que nunca fueron transmurales; sin embargo, con el MSU, se lograron lesiones transmurales con espesores ≤ 7.5 mm. En general, con el MSU se crearon lesiones asimétricas, siendo más grandes en las proximidades del electrodo activado posteriormente. En definitiva, nuestros resultados sugieren que en la ablación del SIV es recomendable utilizar el MB, mientras que para ablacionar la PLV es más efectivo el MSU.

1. Introducción

La ablación por radiofrecuencia (ARF) de la taquicardia ventricular (TV) originaria del septo interventricular (SIV) es a m enudo limitada por la presencia de vías reentrantes localizadas parcialmente en sitios profundos intramurales. Por esta razón, podría requerirse la creación de lesiones de ablación transmurales que atravesasen el SIV. Estudios experimentales recientes propusieron el uso de dos catéteres colocados en las superficies opuestas del SIV, es decir, utilizando una aproximación endocardio-endocardio [1]. Estos compararon los modos de ablación bipolar (MB) y secuencial unipolar (MSU) y llegaron a la conclusión de que el MB tenía una capacidad superior para crear lesiones térmicas más profundas y, por lo tanto, era más efectivo para eliminar la TV. Sin embargo, hasta la fecha, no ha sido aún estudiado con detalle el efecto del espesor de la pared en esa superioridad previamente mencionada. Además, el MB y MSU no han sido todavía comparados para ablacionar la pared libre del ventrículo (PLV), es decir, utilizando una aproximación endocardio-epicardio [2]. El fundamento de esta aproximación podría ser la TV resultante de la macroreentrada subepicárdica que podría ser satisfactoriamente terminada mediante ARF toracoscópica epicárdica.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, nuestro objetivo fue valorar bajo qué condiciones la lesión térmica creada en la pared ventricular es lo suficientemente profunda, en particular, cuando es transmural. Por lo tanto, sería evaluar la superioridad del MB en comparación con el MSU para la creación de lesiones más profundas. Para ello, hemos construido modelos bidimensionales de ARF y hemos llevado a cabo una serie de simulaciones para investigar la distribución de temperatura y la geometría de la lesión térmica durante la ARF del SIV (aproximación endocardio-endocardio) y de la PLV (aproximación endocardio-epicardio) y hemos comparado el MB y MSU. Estos modelos se fundamentan en el método de elementos finitos (MEF) que permite el cálculo de la distribución de temperatura resolviendo la ecuación de transferencia de calor (*Bioheat Equation*) [3].

2. Materiales y métodos

2.1. Modelo teórico

El modelo teórico se basó en un problema electro-térmico acoplado que resolvimos numéricamente mediante el método de elementos finitos (MEF) empleando el software COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Burlington MA, EE.UU.). La Fig. 1 muestra el modelo teórico propuesto para el caso de ablación del SIV (aproximación endocardio-endocardio). El modelo para la ablación de la PLV es similar pero sin uno de los ventrículos (aproximación endocardio-epicardio). Se consideraron dos electrodos activos internamente refrigerados similares a los que actualmente se utilizan en la ARF del tejido cardíaco [3]. Puesto que la región de estudio presenta un eje de simetría, se pudo considerar un modelo bidimensional. Las dimensiones del ventrículo X y Z se calcularon mediante un análisis de sensibilidad a fin de evitar posibles problemas de contorno. Se realizó un test de convergencia para obtener la resolución espacial (i.e. mínimo tamaño de mallado) y temporal

adecuada, de igual forma que en [4]. Se utilizó como parámetro de control el valor de la temperatura máxima alcanzada en el tejido cardíaco ($T_{máx}$) tras 120 s de ARF.

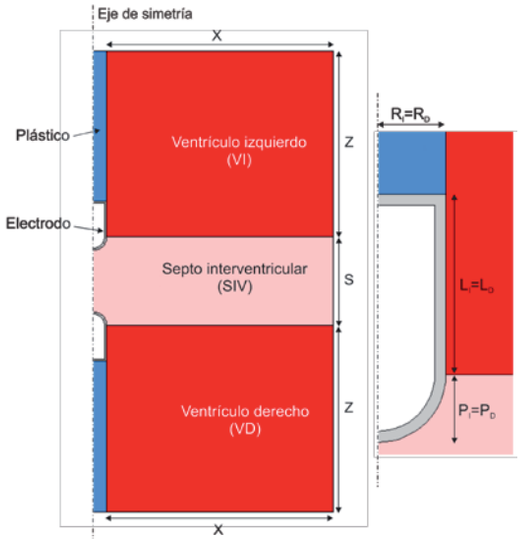


Figura 1. *Modelo teórico para la ablación del SIV (no a escala). S: espesor SIV, radio electrodo: R_I=R_D=1.155 mm (7 Fr), pared electrodo: 0.25 mm, longitud electrodo: L_I=L_D=4 mm y profundidad de inserción: P_I=P_D=0.5 mm.*

Las características térmicas y eléctricas de los elementos del modelo (plástico, metal, tejido cardíaco y sangre) se obtuvieron de [5]-[6]. La conductividad eléctrica y térmica del tejido cardíaco se consideraron dependientes de la temperatura, por lo que las definimos mediante funciones a trozos empleando la función Heaviside que en COMSOL se corresponde con la función *flc2hs* [7]. Para la conductividad eléctrica (σ) se consideró un crecimiento exponencial de 1.5%/ºC hasta 100ºC [5] y luego, disminuyó abruptamente cuatro órdenes entre 100 y 105ºC [8], imitando la desecación asociada a la vaporización. La conductividad térmica (k) aumentó linealmente 0.001195 K^{-1} hasta 100ºC, tras lo cuál se mantuvo constante.

La ecuación que rige el problema térmico es la ecuación de transferencia de calor (*Bioheat Equation*) [3]:

$$\rho \cdot c \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + q + Q_p + Q_m \qquad (1)$$

donde T es temperatura, t tiempo, ρ densidad, c calor específico y k conductividad térmica. El término Q_p se corresponde con la pérdida de calor por perfusión sanguínea y puede ignorarse en el caso de ablación cardíaca; y Q_m con la generación de calor metabólico, despreciable en ablación por RF. Finalmente, q es la fuente de calor generada por la energía de RF y viene dada por $q = \sigma \cdot |E|^2$, donde $|E|$ es la magnitud del vector campo eléctrico (V/m). El valor de este vector se obtiene de $\vec{E} = -\nabla\Phi$, donde Φ es el voltaje (V) que se calcula mediante la ecuación de Laplace. Se consideró una aproximación cuasi-estática, debido a que las frecuencias usadas en RF (≈ 500 kHz) y para el área de interés, los tejidos pueden considerarse puramente resistivos [3]. Además, se modeló la vaporización del tejido cardíaco incorporando en la ecuación (1) el método de la entalpía descrito en [9].

Las simulaciones se llevaron a cabo aplicando unas condiciones de contorno eléctricas y térmicas sobre el modelo. Para modelar el MB, se aplicó una condición de aislamiento eléctrico en los límites del modelo y una caída de tensión de 40 V entre ambos electrodos durante 120 s; así, las corrientes fluyen entre los electrodos. Por el contrario, para modelar el MSU, se fijó un voltaje de 0 V en los límites del modelo (modelando el electrodo dispersivo) y 40 V en uno de los electrodos, mientras que el otro se mantuvo aislado eléctricamente durante 60 s. Estas condiciones se intercambiaron durante los siguientes 60 s; de esta forma, las corrientes fluyen entre el electrodo activo y el dispersivo. En ambos modos se aplicó una condición de simetría axial en el eje de simetría. En cuanto a las condiciones térmicas, se consideró una temperatura constante de 37ºC en las superficies alejadas del electrodo activo. Para modelar la refrigeración del electrodo se aplicó en su pared interna un coeficiente de convección térmico de 7560 W/m^{2}K y una temperatura de refrigeración de 21ºC (temperatura ambiente). El valor de este coeficiente se estimó mediante cálculos teóricos de convección forzada dentro de un tubo [4], considerando un flujo interno de 25 mL/min. Además, para modelar la sangre circulante en los ventrículos, se consideró un coeficiente de convección térmico en la interfase endocardio-sangre de 3636 W/m^{2}K y de 708 W/m^{2}K en la interfase electrodo-sangre, ambos simularon una velocidad media de la sangre. Para la aproximación endocardio-epicardio se eliminó la sangre circulante en el lado epicárdico y se estableció un coeficiente de convección térmico de 20 W/m^{2}K en la interfase epicardio-aire.

Se evaluó el efecto de variar el espesor de la pared ventricular (SIV o PLV) de 5 a 15 mm. Las lesiones térmicas se evaluaron con el modelo de daño de Arrhenius usando los parámetros obtenidos por Jacques y Gaeeni para tejido cardíaco [10], por lo que el daño tisular causado por el calentamiento por RF se ha calculado como una función dependiente tanto del incremento de temperatura como del tiempo de exposición.

3. Resultados

Las dimensiones óptimas del ventrículo fueron X = Z = 40 mm. El test de convergencia proporcionó un tamaño de mallado de 0.2 mm en la interfase electrodo-tejido, y un intervalo temporal de 0.05 s. El modelo tiene aproximadamente 1,452 elementos triangulares. En ninguna simulación la temperatura del tejido cardíaco fue superior a 111ºC, y la temperatura en el electrodo se mantuvo siempre por debajo de 50ºC.

3.1. Ablación septo interventricular (SIV)

La Fig. 2 muestra las distribuciones de temperatura en el SIV tras 120 s de ARF empleando MB. Aunque para todos los espesores de septo (5-15 mm) las lesiones siempre fueron transmurales y simétricas, su geometría varió un poco dependiendo de este espesor: con septos

estrechos ≤ 10 mm, la amplitud máxima de la lesión se situó en el centro del septo (Fig. 2 (a)); mientras que con septos gruesos (≥12.5 mm) se obtuvo una forma de lesión de tipo reloj de arena, es decir, con una anchura mínima en el centro del septo (Fig. 2 (b)). Por tanto, se puede observar como con septos gruesos, la lesión es claramente la confluencia de las lesiones creadas por cada electrodo, mientras que con septos estrechos, es difícil discernir entre las lesiones asociadas a cada electrodo.

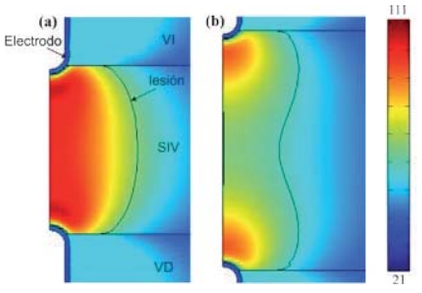


Figura 2. *Distribuciones de temperatura en el SIV tras 120 s de ARF en MB, para dos espesores de septo: (a) 10 mm y (b) 15 mm. La línea continua negra representa el contorno de daño térmico. Escala en ºC.*

Al utilizar el MSU los resultados fueron totalmente diferentes. En la Fig. 3 se muestran las distribuciones de temperatura en el SIV tras de 120 s de ARF empleando MSU para diferentes espesores de septo. En este caso, lo más destacable fue que para septos gruesos ≥ 12.5 mm no se consiguieron crear lesiones transmurales (Fig. 3 (d)). Además, las lesiones nunca fueron simétricas, incluso con un espesor de septo de 15 mm, donde se podría esperar dos lesiones idénticas creadas de forma independiente debido a la distancia entre los electrodos (Fig. 3 (d)). De hecho, en este caso, la profundidad de la lesión en el lado del electrodo activado en primer lugar fue menor (3.7 mm) que la obtenida en el lado del otro electrodo (5.0 mm). Del mismo modo, para los demás casos, la lesión fue, en general, más amplia en las proximidades del electrodo activado en segundo lugar (Figura 3 (a)-(c)).

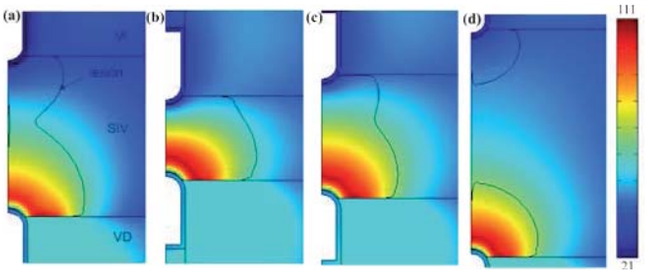


Figura 3. *Distribuciones de temperatura en el SIV tras 120 s de ARF empleando MSU, para diferentes espesores de septo: (a) 10 mm, (b) 5 mm, (c) 7.5mm y (d) 15 mm.*

3.2. Ablación pared libre del ventrículo (PLV)

La Fig. 4 muestra las distribuciones de temperatura en la PLV tras 120 s de ARF utilizando MB. En ningún caso se logró crear lesión térmica en la parte endocárdica del ventrículo, por lo que, obviamente, las lesiones nunca fueron transmurales. Sea cual sea el valor del espesor de la pared, las lesiones (en el lado epicárdico) tuvieron una geometría similar, con una profundidad de ≈ 3 mm y una amplitud máxima de ≈ 6 mm.

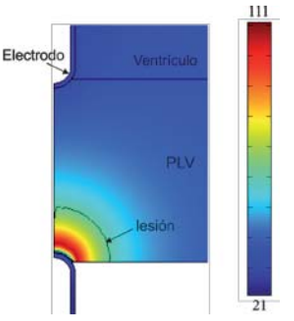


Figura 4. *Distribuciones de temperatura en la PLV tras 120 s de ARF en MB para un espesor de pared de 10 mm.*

Los resultados con el MSU fueron una vez más totalmente diferentes. La Fig. 5 muestra las distribuciones de temperatura en el tejido tras 120 s de ARF utilizando MSU para dos espesores de pared: 7.5 y 15 mm. Por un lado, para espesores de pared ≥ 10 mm, las lesiones tuvieron, en general, la forma mostrada en la Fig. 5 (b). Además, con esta aproximación endocardio-epicardio, las lesiones creadas a cada lado fueron casi idénticas, con una profundidad comprendida entre 3.7 y 4.1 mm y una amplitud entre 6.4 y 7.5 mm (los valores más altos se corresponden con el lado epicárdico). Por otro lado, con espesores de pared ≤ 7.5 mm, las lesiones fueron siempre transmurales con forma de reloj de arena, tal y como se muestra en la Fig. 5 (a). También, en este caso, la lesión creada en el lado del electrodo activado en segundo lugar (lado epicárdico) fue ligeramente más grande.

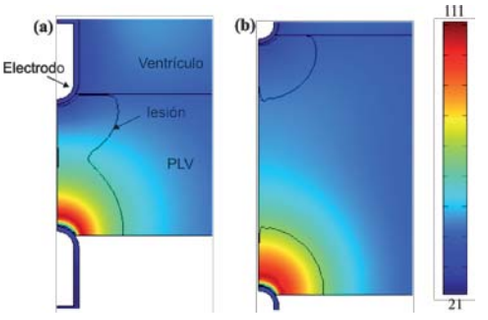


Figura 5. *Distribuciones de temperatura en la PLV tras 120 s de ARF en MSU con dos espesores de pared: (a) 7.5 mm y (b) 15 mm.*

4. Discusión y conclusiones

El objetivo de nuestro estudio fue comparar el MB y el MSU durante la ARF del tejido ventricular bajo dos aproximaciones: una percutánea, en la que el objetivo es el SIV, por lo que cada electrodo se localiza dentro de cada ventrículo; y otra, cuyo objetivo es la PLV, en la que un electrodo se encuentra dentro de un ventrículo y el otro en el epicardio. Para la ablación del SIV, los resultados mostraron que con el MB se crearon lesiones mayores que con el MSU. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en estudios experimentales previos para la ablación del SIV [1]. Curiosamente, nosotros observamos que, con el MSU, las lesiones no fueron simétricas y, en

general, fueron más grandes (profundidad y amplitud) en el lado del electrodo activado en segundo lugar. Esto se debió a que el tejido próximo a este electrodo recibía más dosis térmica, lo que podría deberse a que, una vez el segundo electrodo es activado, el tejido adyacente se ha pre-calentado y, entonces, presenta una impedancia más baja, lo que facilita la deposición de más energía de RF en comparación con la situación del electrodo activado en primer lugar. La diferencia en la dosis térmica podría parecer insignificante, pero nuestros resultados sugieren que podría llegar a ser importante. Esta podría ser la explicación para las diferencias en las lesiones obtenidas con el MSU en los resultados experimentales [1]. En cuanto a la ablación de la PLV, los resultados mostraron que el MB sólo producía lesión térmica en el lado epicárdico. La explicación de esto podría ser la gran diferencia en la impedancia asociada al tejido adyacente a cada electrodo: el electrodo en el epicardio tiene un área de contacto muy pequeña con el tejido, lo que implica un valor de impedancia muy alto, sin embargo, el electrodo en el endocardio está totalmente rodeado por tejido cardíaco y sangre (la conductividad eléctrica de la sangre es incluso más alta que la del tejido cardíaco) y, por tanto, el área de contacto es mucho mayor, lo que implica una impedancia muy baja. Dado que el valor de impedancia asociado a cada zona de tejido es directamente proporcional a la caída de tensión en cada zona y, por tanto, al calentamiento, es obvio que este calentamiento será creado preferentemente en el lado epicárdico. En el contexto de la electrocirugía, el término aplicación bipolar implica que existe un plano de simetría térmico y eléctrico entre ambos electrodos. En este sentido, el MB utilizado en la PLV no debe considerarse como un modo puramente bipolar y, de hecho, la distribución de temperatura mostrada en la Fig. 4 sugiere que el electrodo en el epicardio actúa como un electrodo activo, mientras que el situado en el endocardio como uno dispersivo, por lo que el calentamiento es insignificante en sus proximidades. Esta es justo la definición del modo unipolar. Por el contrario, los resultados del MSU en la PLV han demostrado que es posible lograr lesiones transmurales con espesores de pared ≤ 7.5 mm.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, puesto que nuestro modelo tiene dos dimensiones, no es capaz de representar una situación en la que los electrodos no estén alineados, lo cual podría deberse a una inadecuada colocación de las puntas de los catéteres en una situación clínica real. Aunque esta situación no fue considerada en nuestro estudio, puede asumirse que implicaría una separación entre los electrodos y, consecuentemente, una mayor cantidad de tejido entre ellos. En este sentido, este hecho podría producir un efecto similar al observado en nuestro estudio cuando el espesor del tejido (SIV o PLV) fue más grueso. De hecho, resultados experimentales previos obtenidos en modelo de agar colocando los electrodos no alineados, mostraron cómo la geometría de la lesión se hacía más larga (forma de reloj de arena) que con electrodos alineados [1]. Esto está en concordancia con nuestros resultados (véase Fig. 2). En segundo lugar, nosotros modelamos electrodos internamente refrigerados que, aunque se utilizan en ARF del tejido cardíaco, también se emplean otros tipos de electrodos como secos e irrigados. A pesar de esta limitación, pensamos que las conclusiones derivadas de nuestros resultados podrían aplicarse a otros tipos de electrodos. Futuros estudios de modelado computacional podrán confirmar este punto.

En definitiva, nuestros resultados sugieren, que para lograr una ARF efectiva en la pared ventricular, es decir, una lesión lo suficientemente profunda, es necesario hacer una distinción entre la zona de aplicación: SIV o PLV. El MB podría ser recomendable en lugar del MSU en caso de ablacionar el SIV, mientras que el MSU sería el elegido cuando se ablacionase la PLV.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por el Plan Nacional de I+D+I del Ministerio de Ciencia e Innovación (TEC2008-01369/TEC), el proyecto FEDER MTM2010-14909 y la beca VaLi+D (ACIF/2011/194) de la Generalitat Valenciana.

Referencias

[1] Sivagangabalan G, et al. Bipolar ablation of the interventricular septum is more efficient at creating a transmural line than sequential unipolar ablation, *PACE*, vol 33, 2010, pp 16–26 (ISSN: 1540-8159)

[2] D'Avila A, et al. Catheter ablation of ventricular epicardial tissue: a comparison of standard and cooled-tip radiofrequency energy, *Circulation*, vol 109, sup 19, 2004, pp 2363-9 (ISSN 0009-7322)

[3] Berjano EJ. Theoretical modeling of epicardial RF ablation: state-of-the-art and challenges for the future. *Biomed Eng Online*, vol 5, 2006, pp 24 (ISSN: 1475-925X).

[4] Burdío F, et al. Research and development of a new RF-assisted device for bloodless rapid transection of the liver: Computational modeling and in vivo experiments. *Biomed Eng Online*, vol 8, 2009, pp 6 (ISSN: 1475-925X).

[5] Schutt D, et al. Effect of electrode thermal conductivity in cardiac radiofrequency catheter ablation: a computational modeling study. *Int J Hyperthermia*, vol 25, 2009, pp 99–107 (ISNN: 1464-5157)

[6] Gopalakrishnan JA. mathematical model for irrigated epicardial radiofrequency ablation. *Ann Biomed Eng*, 2002 vol 30, 2002, pp 884–93 (ISSN: 1573-9686)

[7] Bilotsky Y, Gasik M. Modelling multilayers systems with time-dependent Heaviside and new transition functions. *Proceeding of the Nordic COMSOL Conference*, 2006.

[8] Haemmerich D, et al. Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled probes: effect of coolant temperature on lesion size, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol 50, 2003, pp 493–9 (ISSN: 0018-9294)

[9] Abraham JP, Sparrow EM. A thermal-ablation bioheat model including liquid-to-vapor phase change, pressure- and necrosis-dependent perfusion, and moisture-dependent properties. *Int J Heat Mass Tran*, vol 50, 2007, pp 2537-44 (ISSN: 0017-9310)

[10] Jacques SL, Gaeeni MO. Thermally induced changes in optical properties of heart. IEEE Eng Med Biol Soc, 11th Ann Int Conf, vol 4, 1989, pp 1199–200.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Miscelánea 1

Moderadores: Sergio Arana, Ceferino Maestú
Aula B: Philips

Productos y Soluciones

Diagnóstico por Imagen

Radiología
Equipos de RX portátiles
RX convencional y digital
Fluoroscopia telemandada
Arcos en C móviles para quirófano
Sistemas de radiografía computarizada
Mamógrafos analógicos y digitales
Ortopantomógrafos
Sist. radiología vascular y cardiovascular

TAC
Cardiológicos y Multicorte

Resonancia Magnética
Campos medio, alto, ultra alto

Medicina Nuclear
Gammacámaras / PET / CT

Consultoría y Formación

Ultrasonidos

Ecografía / Ecocardio
Abdominal
Vascular
Obstetricia
Ginecología
Urología
Anestesia / UCI

Servicios de Soporte al Cliente

Informática Médica

PACS / RIS
Sist. Información Clínica
Críticos / Cardio. / Obst. / Anest.

Terapias Domiciliarias

Perturbaciones respiratorias del sueño
CPAP / Polisomnógrafos / Mascarillas nasales y oronasales

Ventilación domiciliaria
Bipaps / Ventiladores mixtos / Equipos de Tos Asistida

Oxigenoterapia
Concentradores portátiles y estacionarios

Administración medicación por vía inhalatoria
Nebulizadores y Compres. / Aerosolterapia / Tratamiento del asma

Electromedicina

Anestesia / UCI / Urgencias
Monitores de Paciente
Centrales de Monitoriz.
Telemetrías

Obstetricia
Cardiotocógrafos
Centrales Obstétricas

Soluciones para Cardiología y Emergencias Médicas
Electrocardiógrafos
Desfibriladores
Sistemas de arritmias
Sistemas Holter

Soluciones para Ventilación Hospitalaria y Cuidados Perinatales

Material Fungible / Accesorios

Delegaciones

Delegación Central

PHILIPS IBÉRICA, S.A.U.
Cuidado de la Salud
C/ María de Portugal 1
Sanchinarro - 28050 Madrid
Tel: 91 566 90 00 – Fax: 91 403 42 69
Email: pms.spain@philips.com
www.medical.philips.com

Barcelona
93 223 99 20

Bilbao
94 439 98 61

Sevilla
95 492 49 60

Valencia
96 361 44 13

Tenerife
92 265 31 62

Málaga
95 232 99 08

Zaragoza
97 627 66 34

Santiago
620 98 97 06

PHILIPS

Corrección empírica de primer y segundo orden del artefacto de endurecimiento de haz en imágenes de micro-TAC

C. de Molina[1], M. Abella[2], A. Sisniega[2], J.J. Vaquero[2], M. Desco[1,2,3]

[1] Laboratorio de Imagen Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, cmolina@mce.hggm.es

[2] Dept. Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España

[3] Centro de investigación en red en salud mental (CIBERSAM), Madrid, España

Resumen

Los artefactos más comunes producidos por el fenómeno físico de endurecimiento de haz en imágenes obtenidas en un tomógrafo de rayos X son: "cupping", en volúmenes homogéneos y bandas oscuras, en presencia de objetos densos. Este trabajo presenta un esquema de corrección completa para ambos artefactos: un primer paso implementa una corrección de "cupping" por medio de un método de corrección de primer orden: linealización sobre los datos de proyección; en un segundo paso, se aplica un algoritmo de corrección de segundo orden sobre la imagen ya reconstruida para eliminar las bandas oscuras. En todo el proceso se elimina la necesidad de conocer el espectro de la fuente de rayos X. Ambos métodos han sido validados en maniquíes homogéneos y heterogéneos compuestos por dos materiales distintos, además de estudios de pequeño animal (ratas y ratones de laboratorio) adquiridos en un tomógrafo de rayos X para pequeños animales (micro-TAC) diseñado en el laboratorio. Los resultados demuestran la validez del esquema de corrección.

1. Introducción

El origen del fenómeno de endurecimiento de haz ("beam hardening") en sistemas tomográficos de rayos X radica en la policromaticidad de la fuente. Se denomina endurecimiento de haz al proceso por el cual la energía media del haz de rayos X aumenta al atravesar un material (el haz se "endurece") debido a que los fotones de menor energía son preferentemente absorbidos.

En una fuente ideal, la intensidad medida por los detectores se relaciona de manera directamente proporcional con el espesor de material atravesado. En cambio, en una fuente real, que emite un haz policromático, esta relación no es lineal. Esto es debido a la dependencia de la atenuación con la energía, lo que lleva a incongruencias en las medidas y por consiguiente, a artefactos tras la reconstrucción.

En la reconstrucción de volúmenes homogéneos aparece el artefacto comúnmente conocido como "cupping" [1].

Otro artefacto común en las imágenes de TAC son las bandas oscuras [1], que aparecen entre objetos densos al reconstruir imágenes de cuerpos compuestos por materiales de diferentes densidades, por ejemplo, tejido blando y tejido óseo. Dichos artefactos dificultan el análisis cualitativo y cuantitativo de las imágenes de CT, y por lo tanto, los diagnósticos en investigación pre-clínica, haciendo necesario el desarrollo de algoritmos para compensarlos.

Existen diferentes esquemas de corrección propuestos en la literatura. Normalmente se incluye un pre-filtrado físico [2] para pre-endurecer el haz que es insuficiente para eliminar los artefactos. El método de linealización [2-4], incluido en la mayoría de los escáneres, es válido para volúmenes homogéneos, pero resulta insuficiente en presencia de objetos densos como los huesos. Otras estrategias como energía dual [5, 6], post-procesado[7-9], y reconstrucción por métodos iterativos [10, 11] se han propuesto para este último caso.

La técnica de energía dual requiere un hardware sofisticado y una mayor dosis de radiación. Los métodos iterativos suponen un gran coste computacional.

En este trabajo se propone un esquema analítico completo de corrección de endurecimiento de haz para la corrección de los artefactos de primer (linealización) y segundo orden (post-procesado) del endurecimiento de haz, por su fácil incorporación al escáner bajo estudio (Argus PET-CT), su sencillez y su velocidad.

Se presentan resultados en imágenes tanto de maniquíes como de pequeños animales de laboratorio.

2. Materiales y métodos

2.1. Artefacto de primer orden

Los rayos X emitidos por una fuente ideal (monocromática) se atenúan exponencialmente al atravesar un determinado cuerpo según la ley de Beer:

$$I_L = I_0 \cdot e^{-\int_L \sum_i \mu_i(\varepsilon) dl} \quad (1)$$

siendo I_0 la intensidad del rayo emitido, I_L la intensidad del rayo después de atravesar dl de material y μ_i el coeficiente de atenuación del material i. La atenuación total del material a lo largo del camino L seguido por el haz será:

$$\ln\left(\frac{I_0}{I_L}\right) = \int_L (\mu_1 + \mu_2 + \cdots) dl \quad (2)$$

Sin embargo, las fuentes de rayos X son policromáticas, lo que introduce una dependencia con la energía en nuestras medidas. Así la ecuación (1) se convierte en (3):

$$I_L = \int I_0(\varepsilon) \cdot e^{-\int_L (\mu_1(\varepsilon) + \mu_2(\varepsilon) + \ldots) dl} d\varepsilon \quad (3)$$

y la ecuación (2) en (4):

$$\ln\left(\frac{I_0}{I_L}\right) = \ln\left[\frac{I_0(\varepsilon)}{I_{0(\varepsilon)}\int_{\varepsilon}\cdot e^{-\int_L \sum_i \mu_i(\varepsilon)\,dl}\,d\varepsilon}\right] = F_{BH} \quad (4)$$

donde F_{BH} se denomina *función de "beam hardening"*. En este caso la atenuación total a lo largo de un rayo no depende linealmente con la cantidad de material (dl) como ocurría en el caso ideal. El método de primer orden propuesto considera que el objeto bajo estudio es homogéneo y se basa en la linealización de la curva F_{BH} para diferentes espesores de un material equivalente al tejido blando.

Obtención de la curva de atenuación total medida, F_{BH}

Dado que no disponemos del espectro de la fuente, el cálculo de la curva F_{BH} se hace de manera experimental. Para ello se adquirió un maniquí semicilíndrico de polimetilmetacrilato (con densidad similar al tejido blando) de 3 cm de radio para los diferentes voltajes y corrientes de aplicación.

A continuación, se construye una máscara de agua mediante segmentación por umbralización (su correspondiente interfaz dedicada se muestra en la Figura 2) que se proyectó para obtener las diferentes distancias en cm atravesadas por los rayos. A partir de los valores de proyección recogidos en la adquisición (ordenadas) y de las distancias (abscisas), se construye la curva F_{BH}. Finalmente se ajusta la curva a un polinomio de segundo grado [12].

Estimación de la recta de atenuación ideal

La función de atenuación total medida en el caso de fuente ideal, F_I, sería directamente proporcional a la cantidad de material atravesado, siendo la pendiente, el coeficiente de atenuación de masa eficaz del agua(a la energía equivalente al caso cromático). Como desconocemos el espectro de energías, el coeficiente de atenuación de masa eficaz se calcula ajustando a una recta los primeros puntos de la curva F_{BH}(pequeños grosores atravesados no tendrán efecto de endurecimiento de haz [13]). Las dos funciones se pueden ver en la Figura1.

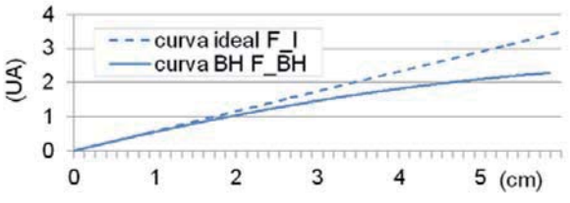


Figura 1. *F_{BH} calculada experimentalmente para un espectro de emisión de 50 keV (línea continua) y recta equivalente al caso ideal monocromático.*

Función de corrección

El método de corrección de primer orden se basa en el cálculo de la función que transforme la curva F_{BH} en la función lineal correspondiente al caso monocromático $F_I(F_{BH})$ (Figura 1). Así para corregir un conjunto de datos se sustituye en las proyecciones cada valor medido (con "beam hardening") por su valor correspondiente en la recta ideal. En lugar de usar una "look-up-table", la función de corrección se ajusta a un polinomio (de tercer grado) para poder calcular de forma rápida las proyecciones corregidas de cualquier estudio.

2.2. Artefacto de segundo orden

Para la corrección de los artefactos debidos a la presencia de objetos densos como por ejemplo, hueso, se propone un algoritmo de post-proceso basado en el trabajo de Joseph and Spital [7].

Este trabajo se basa en la idea de la "densidad efectiva", es decir, aquella equivalente al agua. En otras palabras, para una cantidad de hueso determinada, sería la cantidad de agua que produciría el mismo efecto de endurecimiento de haz. Teniendo en cuenta que la densidad de un material es igual a su coeficiente de atenuación μ dividido por su coeficiente de atenuación de masa m podemos definir:

$$\rho_{efectiva_hueso} = \frac{\mu_{hueso}(\varepsilon)}{m_{agua}(\varepsilon)} = \lambda(\varepsilon)\cdot\rho_{hueso} \quad (8)$$

$$\lambda(\varepsilon) \equiv m_{hueso}(\varepsilon)/m_{agua}(\varepsilon) \quad (9)$$

Para un material heterogéneo, usando solamente la función de corrección del agua, se generaran una serie de caminos equivalentes de agua. Es decir, el espesor atravesado por el rayo vendrá dado por:

$$T_{efectiva} = F_{BH}^{-1} = T_{agua} + \lambda_L T_{hueso} \quad (10)$$

$$\lambda_L = A - BT_{hueso} \quad (11)$$

donde $T = \int_L \mu\cdot dl$ y λ_L es una función que necesitamos estimar. Esta función se puede aproximar mediante la ecuación (11) como se sugiere en [7] y [14].

Como nuestro objetivo es eliminar el efecto expresado en (10), la corrección seguirá el siguiente modelo:

$$T_C = T_{AC} + B * T^2{}_{hueso} - (1-A) * T_{hueso} \quad (12)$$

siendo T_{AC}, el sinograma total corregido por agua. Los valores de A y B se calculan experimentalmente.

2.3. Algoritmo analítico completo de corrección de endurecimiento de haz

Se ha implementado un algoritmo que combina secuencialmente la corrección de los dos tipos de artefactos que se ha integrado mediante una interfaz dedicada (Figura 2). La herramienta completa se ha desarrollado usando IDL 6.4.

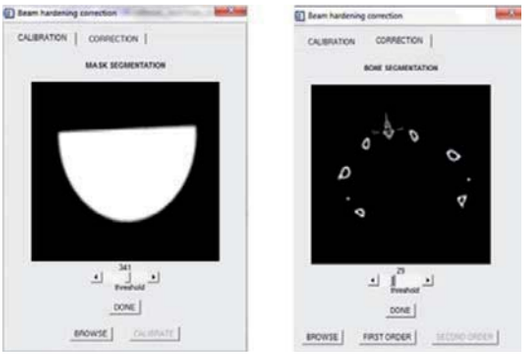


Figura 2. *Interfaces de calibración (izq.) y corrección (dcha.).*

Los pasos del algoritmo analítico (mostrados en la Figura 3) son:

1. Aplicación de la linealización en el volumen de proyecciones adquiridas utilizando la función de corrección calculada en la calibración.
2. Segmentación de hueso de la rodaja central de la imagen corregida por linealización mediante umbralización por el usuario mediante una interfaz dedicada (Figura 2, dcha.). El umbral seleccionado por el usuario se utiliza para segmentar el volumen completo.
3. Cálculo de las distancias de hueso atravesadas mediante proyección de la imagen segmentada (T_{hueso}) y T^2_{hueso} (negativo de las bandas oscuras).
4. Aplicación de (12) a las proyecciones corregidas por linealización.
5. Reconstrucción del volumen final corregido.

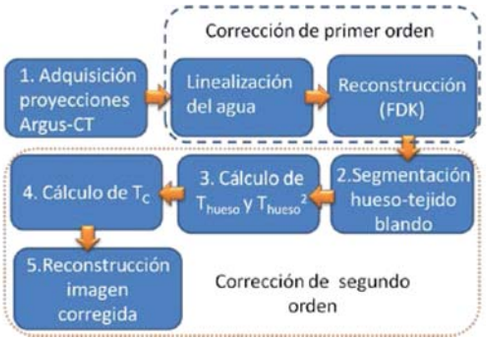


Figura 3. *Diagrama de flujo del esquema completo de corrección del endurecimiento de haz.*

2.4. Evaluación de la eficacia de la corrección

Los datos se han adquirido con un tomógrafo computarizado diseñado en el propio laboratorio: un micro-TAC [15] con una fuente de haz cónico y un detector digital de superficie ("*flat panel*") sobre un soporte rotatorio.

En todas las adquisiciones se ha utilizado un filtro de aluminio de 2 mm, con el propósito de pre-endurecer el haz absorbiendo la zona de baja energía del espectro. El resultado de la adquisición es una colección de 360 proyecciones (en intervalo de 1º) de 512x512 pixeles, con un tamaño de pixel de 200 µm).

Para evaluar las distintas partes del algoritmo se han hecho las siguientes adquisiciones:

- Maniquí cilíndrico homogéneo de polimetilmetacrilato y 2,5 cm de radio, a 40 y 50 keV y 200µA, para la evaluación de la corrección de primer orden.
- Maniquí cilíndrico de polimetilmetacrilato y 3cm de radio, con dos cilindros integrados en su interior rellenos con iopamiro (0.612 gr iopamidol/ml) disuelto con concentración de 60% de iopamiro y 40% de suero (a 40 y 50 keV y 200µA) para evaluar el esquema completo de de corrección.
- Estudios de rata adulta con áreas de cráneo y pelvis adquiridos a 45 keV y 350µA para evaluar el esquema completo de corrección.

La reconstrucción de los datos se realiza con *Mangoose*, [16] software de reconstrucción basado en el método analítico FDK.

En primer lugar, se ha medido la eficacia de corrección del artefacto de "cupping" como la diferencia entre P_1 (ver Figura 4), punto de mínimo efecto de endurecimiento de haz, y P_C, punto en el que el efecto es máximo, con respecto al incremento de valor de gris entre aire y material (P_1-P_A):

$$D = \frac{P_1 - P_C}{P_1 - P_A} \cdot 100\% \qquad (13)$$

Se evaluó la eficacia de la eliminación de bandas oscuras midiendo el porcentaje de reducción de desviación típica respecto a la media del valor de gris en la zona en la que aparecen dichas bandas.

Finalmente, se ha estudiado la dependencia de las variables A y B con los diferentes parámetros de adquisición, voltaje máximo de emisión y corriente de aplicación del tubo de rayos X, así como el máximo espesor de hueso atravesado.

3. Resultados

En la Figura 4, podemos observar la reducción del artefacto de "cupping" en un 95,53% en el perfil de la imagen del maniquí cilíndrico homogéneo.

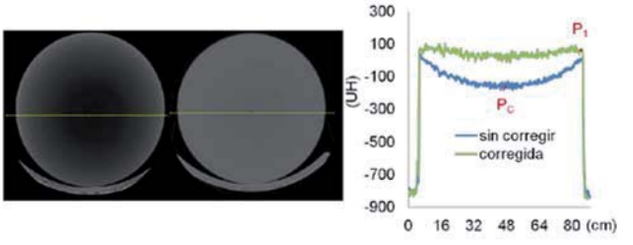


Figura 4. *Corrección de homogeneidad en el maniquí de polimetilmetacrilato.*

En la Figura 5 se muestran los resultados obtenidos en el maniquí de dos densidades y en un estudio de rata, donde se puede ver cómo se eliminan las bandas oscuras. La reducción de artefacto es 65,51% (maniquí de dos densidades) y 18,47 % (rata adulta).

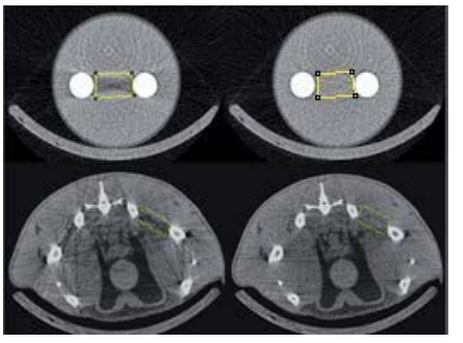


Figura 5. *Corte axial de maniquí cilíndrico (panel superior) y de la zona pélvica de una rata adulta (panel inferior) antes (izq.) y después (dcha.) de la corrección.*

Tras unas pruebas preliminares para diferentes voltajes, se observa un aumento de A y disminución de B necesarios para una corrección optima al aumentar el voltaje de la fuente. El valor de A afecta a la cuantificación en hueso, B a la eliminación de las bandas. Los valores de A y B obtenidos tras corregir una rodaja de la pelvis y del cráneo de rata adulta con los mismos parámetros de adquisición son (0,82518; 0,032) y (0,9; 0,032), respectivamente, siendo el espesor máximo de hueso atravesado un 29.54 % mayor en el cráneo que en la pelvis. Por tanto, a medida que aumenta la atenuación máxima de hueso (ya sea por la densidad, tamaño o disposición de éste), se necesita un valor de A mayor para conseguir una corrección óptima.

4. Discusión y conclusiones

Se ha presentado un esquema completo de corrección de endurecimiento de haz que corrige los dos artefactos más importantes que dificultan tanto la visualización como la cuantificación en radiodiagnóstico.

El método completo incluye dos algoritmos de compensación de artefactos. En primer lugar, el método de linealización para eliminar el "cupping" en objetos homogéneos, muy útil para etapas de calibración de UH (Unidades Hounsfield) en TAC ya que dicho artefacto puede dar lugar a medidas erróneas y por tanto, a errores en la cuantificación de estudios posteriores. La corrección de segundo orden también incluida, elimina las bandas oscuras entre huesos en estudios de pequeño animal. La eliminación de las líneas y bandas oscuras entre huesos mejora la calidad de las imágenes (tanto para visualización como para cuantificación), de suma importancia en investigación pre-clínica.

El método general no necesita el conocimiento del espectro emitido pero sí del cálculo empírico de dos parámetros (A y B). El valor de A influye en la cuantificación del hueso en las imágenes, siendo necesario aumentar cuando el espesor máximo atravesado es mayor. En cambio, B, altera la corrección de bandas oscuras entre los huesos y depende únicamente del voltaje de aplicación. Por tanto, para la incorporación del algoritmo en el escáner únicamente se necesita en memoria dos LUT ("Look-up table") con los valores de A para diferentes espesores de hueso y otra con B para los diferentes voltajes de la fuente. Como línea futura se propone realizar un estudio más exhaustivo de A y B para conocer la función que los relacionaría entre ellos y con los parámetros de adquisición y hueso.

Los resultados presentados demuestran la validez del algoritmo completo en un escáner de pequeño animal. Dicha corrección ha sido incorporada al escáner multimodalidad Argus PET-CT (SEDECAL).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos CENIT AMIT, TEC 2008-06715-C02-1, RD07/0014/2009, TRA2009 0175 y Red RECAVA) y por la Comunidad de Madrid y Fondos FEDER (programa ARTEMIS S2009DPI-1802).

Referencias

[1] Barrett, J.F. and N. Keat, *Artifacts in CT: Recognition and Avoi*dance. RadioGraphics, 2004. 24: p. 1679.

[2] Brooks, R.A. and G.D. Chiro, Beam hardening in x-ray reconstruction tomography. Phys. Med. Biol., 1976. 21: p. 390-8.

[3] Herman, G.T., Correction for beam hardening in computed tomography. Phys. Med. Biol., 1979. 24(1): p. 81-106.

[4] McDavid, W.D., et al., Correction for spectral artifacts in cross-sectional reconstruction from X-rays. Med. Phys., 1997. 4(1): p. 54–7.

[5] Sukovic, P. and N.H. Clinthorne. Design of an experimental system for dual energy x-ray CT. in IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 1999.

[6] Fessler, J.A., et al., Maximum-likelihood dual-energy tomographic image reconstruction. Proc. SPIE, 2002. 4684(1): p. 38-49.

[7] Joseph, P.M. and R.D. Spital, A Method for Correcting Bone Induced Artifacts in Computed Tomography Scanners. J Comput Assist Tomogr, 1978. 2: p. 100-108.

[8] Nalcioglu, O. and R.Y. Lou, Post-reconstruction Method for Beam Hardening in Computerised Tomography. Phys. Med. Biol., 1979. 24(2): p. 330-40.

[9] Joseph, P.M. and C. Ruth, A method for simultaneous correction of spectrum hardening artifacts in CT images containing both bone and iodine. Med. Phys., 1997. 24(10): p. 1629-34.

[10] De Man, B., et al., An Iterative Maximum-Likelihood Polychromatic Algorithm for CT. IEEE Trans. Med. Imaging, 2001. 20(10): p. 999-1008.

[11] Elbakri, I.A. and J.A. Fessler, Statistical Image Reconstruction for Polyenergetic X-Ray Computed Tomography. IEEE Trans. Med. Imaging, 2002. 21(2): p. 89-99.

[12] Kachelriess, M., K. Sourbelle, and W.A. Kalender, Empirical cupping correction: A first-order raw data precorrection for cone-beam computed tomography. Med. Phys., 2006. 33(5): p. 1269-1274.

[13] Hammersberg P., M.M., Correction for beam hardening artefacts in computerised tomography. Journal of X-Ray Science and Technology, 1998. 8: p. 75-83.

[14] Hsieh, J., et al., An iterative approach to the beam hardening correction in cone beam CT. Med. Phys., 2000. 27(1): p. 23-29.

[15] Vaquero, J.J., et al., Assessment of a New High-Performance Small-Animal X-Ray Tomograph. IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE, 2008. 55.

[16] Abella, M., et al., Software Architecture for Multi-Bed FDK-based Reconstruction in X-ray CT Scanners. Computer methods and programs in biomedicine, 2011. (in press).

Groupwise myocardial alignment in magnetic resonance perfusion sequences

L. Cordero-Grande, S. Merino-Caviedes, R. de Luis García, S. Aja-Fernández, M. Martín-Fernández, C. Alberola-López

Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain, {lcorgra,smercav}@lpi.tel.uva.es, {rodlui,sanaja,caralb}@tel.uva.es, marcma@yllera.tel.uva.es

Resumen

This paper proposes a groupwise registration procedure for the alignment of contrast-enhanced first-pass perfusion cardiac magnetic resonance images. The time sequence is registered as a whole by building a multi-image metric and jointly optimizing the parameters of the transformations involved. A rigid transformation is assumed as sufficient, which has been customary in this application domain. An original metric based on the hyper-entropy is proposed and compared with other alternatives. Results show the statistically significant improvement in performance of the groupwise registration with respect to pairwise sequential methodologies adopted by previous proposals and the competitive performance of the new metric.

1. Introduction

Registration of contrast-enhanced first-pass perfusion cardiac magnetic resonance (MR) images is a necessary prior step in every analysis protocol since patient breathing and acquisition artifacts cause relative displacements among the images of the acquired time sequence. Needless to say, manual correction of this displacement is possible but it is time consuming and subject to inter and intra operator variability.

For this specific problem three issues should be borne in mind: first, if only breathing motion is considered, transversal motion is neglected and the slices have been correctly imaged at the same time instant in the cardiac cycle, a rigid registration should suffice to achieve a correct alignment. Second, perfusion images in two different time instants have different intensity information so monomodal registration techniques may not be optimal and attention should be paid to multimodal solutions. Last but not least, the objective is to align the whole sequence, so the procedure could benefit from adopting a global perspective.

Automatic alignment of perfusion sequences has been performed by very different approaches. Thus, in [1] a multiresolution registration procedure is proposed, which is based on a 2D rigid transformation as well as on a metric of the square difference of intensities. The method is rigorously validated and the authors emphasize the stability of this metric for dealing with rotations. Nevertheless, the metric chosen seems to be valid in terms of the mean error of the procedure as a whole, but may be less appropriate in the specific instants when the injected contrast reaches some tissues of interest, which are in turn the instants in which the registration should be more accurate so that accurate perfusion measures may be obtained accordingly. This problem has been further studied in [2]. Similar considerations can be made with regard to the proposals in [3, 4], which use the normalized correlation metric, also suited for monomodal registration.

The method described in [5] makes use of the normalized mutual information. This paper employs a multiresolution approach as well as a discrete deformation space to get rid of local minima. Though the methodology seems better suited for the analysis of this type of images, as a limitation we may indicate that the method is not fully automatic since manual delineation of the region of interest is required.

Some methods proposed in the literature depart from the rigid motion assumption indicated above. This is of special relevance in case that images are acquired at end systole, a phase in which the heart motion is larger so it may be more difficult to obtain a precise gating. Additionally, if arrhythmias are encountered, a precise gating is even more difficult to achieve. One of these methods has been recently proposed in [6]. In this paper, the metric adopted is based on gradient orientation and it is combined with a metric based on intensity difference. The quasi-periodicity of the breathing pattern is also considered and smooth solutions are favored.

As far as we know, only one attempt has been performed to align the whole perfusion sequence simultaneously, which is described in [7]. The major drawback of this work is the need of acquiring a template image without respiratory artifacts and pathology, which could introduce a bias in the alignment procedure. Our approach is a simpler unsupervised methodology to perform a joint alignment. Moreover, attention is also paid to the metric selection and comparisons are performed with existing approaches. The paper is structured as follows: in Section 2 we present the simultaneous or groupwise registration method and introduce some alternatives for multi-image metrics. The groupwise approach is comparatively evaluated in Section 3 and, finally, conclusions and future lines of research are presented in Section 4.

2. Alignment procedure

2.1. Groupwise registration framework

Suppose we are given a set of images $\mathcal{I} = \{I_1, \ldots, I_N\}$, with $1 \leq n \leq N$ indexing each of them, $I_n(\mathbf{x}_n)$, which are respectively defined over the space $\mathbf{x}_n \in \mathcal{X}_n$. As sketched in Figure 1, the registration problem is stated as that of finding a set of transforms, $\mathcal{T} = \{T_n : \mathbf{x}_n = T_n(\mathbf{x})\}$, from a common reference frame $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$ to the space of the images such that a cost function:

$$H(\mathcal{T}) = \int_{\mathcal{X}} V(I_1(T_1(\mathbf{x})), \ldots, I_N(T_N(\mathbf{x})))d\mathbf{x} \tag{1}$$

is minimized. This formulation makes no assumption about the selection of the reference frame. In order to constrain it without giving primacy to any image, one possibility is to restrict the average deformation to be the identity transform [8]:

$$\frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N} T_n(\mathbf{x}) = \mathbf{x}. \tag{2}$$

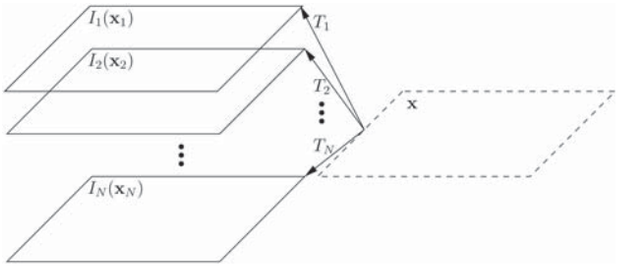


Figura 1. *Graphical representation of the groupwise registration problem*

The critical points in this formulation are the definition of the metric V (see Section 2.2) and the assumptions on the transforms set $\mathcal{T}$. Regarding the assumptions on $\mathcal{T}$, usually all the transforms are supposed to conform to the same functional form, as the underlying source of geometrical variations among the images is frequently the same. In this paper we consider a rigid transform. In our 2D scenario each transform is comprised of 5 parameters which refer to a center of rotation, a rotation angle and a translation. Once the functional form of the transforms is specified, the minimization of (1) in the transforms set is reduced to the minimization in the space of parameters of the transforms set, which can be performed, for instance, by a gradient descent procedure.

2.2. Metrics for groupwise registration

Metric definition for groupwise registration has been an active area of research since the introduction of this framework. For a review of different possibilities see [9, 10]. In this paper we focus on two of the most popular metrics proposed in the literature and show the pertinence of extending them in order to account for the variation in the intensities of corresponding pixels across the perfusion sequence.

A metric based on the sum of squared differences of the images with respect to a mean image is proposed in [11]:

$$V(\mathbf{x}) = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N}\left(I_n(T_n(\mathbf{x})) - \frac{1}{N}\sum_{n'=1}^{N} I_{n'}(T_{n'}(\mathbf{x}))\right)^2. \tag{3}$$

This metric is suited for monomodal registration as it implicitly assumes that the pixel intensities are conserved across the set of images.

A more flexible metric is proposed in [12]. This metric could serve for multimodal registration as it does not perform a constant intensity assumption for each pixel, but a low entropy distribution of corresponding pixel intensities. The entropy of the intensities is approximated by

$$V(\mathbf{x}) = S(\mathcal{I}(\mathcal{T}(\mathbf{x}))) \simeq -\frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N}\log(p(I_n(T_n(\mathbf{x})))), \tag{4}$$

where $p(I_n(T_n(\mathbf{x})))$ is a Parzen window estimation of the intensity distribution (see [13] for details on this approximation). Thus, this metric favors those solutions in which the corresponding pixels intensities are well-concentrated in the intensity space, but large variations of intensity are allowed while still maintaining a low value for the metric.

Nevertheless, as discussed in [14, 15], a metric that depends exclusively on pixelwise intensities leaves out local structure information, which could be crucial in order to robustify the metric behavior, especially in multimodal scenarios. To overcome this limitation of pixelwise metrics, [14] proposes the use of an attribute vector for characterizing the regional information around each pixel. A simpler approach is described in [15], where a scalar feature is used to characterize the local structure, namely the local entropy, computed from the intensities in a neighborhood of the pixel of interest $\mathcal{N}(\mathbf{x})$ similarly to (4):

$$S(\mathbf{I}(\mathcal{N}(\mathbf{x}))) \simeq -\frac{1}{|\mathcal{N}|}\sum_{\mathbf{y}\in\mathcal{N}(\mathbf{x})}\log(p(I(\mathbf{y}))), \tag{5}$$

with $|\mathcal{N}|$ the cardinality of the neighborhood. In [15], the sum of squared differences of the extracted feature is proposed as the registration metric, so in the groupwise approach the local entropies would substitute the image intensities in (3). We also propose to use the extracted feature substituting the intensities in (4), so a resultant metric based on the hyper-entropy, that is to say, the dynamic degree of dispersion of the local entropy, is used. This could prevent from penalizing changes in the local structure across the sequence due to indistinguishable boundaries between neighboring regions by effect of contrast passage.

3. Results

This Section is intended to justify the pertinence of using a groupwise registration framework for the alignment of

perfusion sequences. To that end, we manually segment the myocardium in each slice of the time sequence; then, the images are registered and segmented contours in every image are transformed with the transformation resulting from the registration procedure. Mean and Haussdorf contour distances (these distances are computed using the Danielsson method [16]) between manual and transformed contours are used to evaluate the registration performance. The sequence has been acquired by a gradient recalled steady state technique using a Philips Achieva 3.0T R2.6.3 with an echo time of $1.2080\,\mathrm{ms}$, repetition time of $2.729\,\mathrm{ms}$, inversion time of $193.651\,\mathrm{ms}$ and flip angle of $45\,^{\circ}$. Pixel spacing is $1.40625\,\mathrm{mm}$ for both image directions with a slice thickness of $8\,\mathrm{mm}$. A medial slice is extracted for the analysis. The sequence is comprised of 24 images. Hence, as the evaluation is carried out by considering every pair of images in the sequence (so as to avoid bias), a total of 276 comparisons are established.

Eight registration procedures are compared. The first four correspond to a pairwise (P) registration using respectively two monomodal metrics, mean squares (MS) and normalized correlation (NC), and two multimodal metrics, Mattes mutual information (MMI) [17] and local entropy (LE) [15]. The other four correspond to a groupwise (G) registration using the metrics introduced in Section 2.2, variance (V), entropy (E), variance of the local entropy (VLE) and the proposed entropy of the local entropy (ELE).

The results of the comparison are summarized in Table 1. They seem to show that groupwise alignment introduces a significant improvement in performance with respect to pairwise alignment. This assertion has been further justified by performing a set of two-tailed t-tests with unknown and different variances between each pair of groupwise and pairwise registration methods, where in all cases p-values have been encountered lower than 10^{-5} for both distance measures. The same test has been applied to each possible pair of pairwise registration metrics and, though multimodal metrics offer better results, no significant differences have been found. The same occurs for groupwise registration metrics, where best results are obtained with the original hyper-entropy based metric although without significant differences. Finally, the distribution of distances between contours is depicted in Figure 2 showing the ability of the groupwise approach to limit the presence of outliers.

In Figure 3, we present a visual snapshot of the results of the alignment procedure for the groupwise hyper-entropy metric. The horizontal axis in the depicted images corresponds to an horizontal cut on the original images whereas the vertical axis represents their temporal evolution. A clear improvement in structural coherence is appraised in the aligned case.

4. Conclusions and future work

In this paper we have proposed an unsupervised groupwise registration procedure for the alignment of contrast-enhanced first-pass perfusion cardiac MR images which, to the best of our knowledge, has never been adopted before for this problem. Besides the theoretical pertinence of this formulation, experimental evidence has been gathered of the improvement in performance offered by groupwise registration in comparison with its pairwise counterpart.

Procedure	Mean	Haussdorf
None	2.249 ± 1.114	7.490 ± 2.808
P/MS	1.095 ± 0.320	5.466 ± 1.213
P/NC	1.086 ± 0.312	5.441 ± 1.236
P/NMI	1.058 ± 0.284	5.452 ± 1.300
P/LE	1.077 ± 0.357	5.383 ± 1.205
G/V	0.951 ± 0.205	4.972 ± 0.835
G/E	0.953 ± 0.200	4.990 ± 0.778
G/VLE	0.951 ± 0.204	4.962 ± 0.820
G/ELE	0.940 ± 0.194	4.963 ± 0.812

Tabla 1. *Comparison of registration methodologies. Distances are given in mm (mean±std.)*

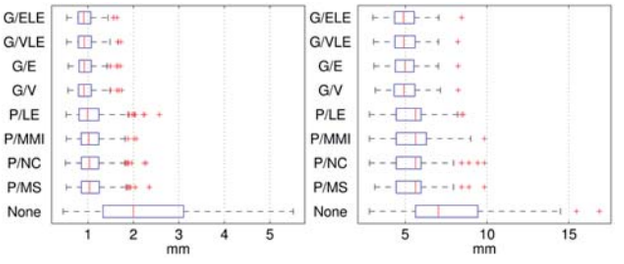


Figura 2. *Distance between registered contours and manually segmented ones. Left: mean distance. Right: Haussdorf distance*

Figura 3. *Visual results of the alignment procedure*

Needless to say, deformable registration techniques based on the proposed metrics should be evaluated as well. In this case, the registration results are expected to be more sensitive to the metric choice since in the deformable scenario the registration procedure has to estimate a larger set of parameters. Additionally, multiresolution strategies should be studied more thoroughly in the deformable case to avoid local minima in the optimization. Finally, the validation dataset should be extended to gain more statistical evidence.

Acknowledgments

This work was partially supported by the Ministerio de Ciencia y Educación under Research Grant TEC2010-17982 and by the Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) under the cvREMOD project and Research Grant CEN-20091044. The work was also funded by the Junta de Castilla y León under Grants VA039A10–2 and VA376A11-2, and the Consejería de

Sanidad de Castilla y León under Grants GRS 292/A/08, SAN126/VA032/09 and SAN126/VA033/09.

References

[1] Bidaut LM, Vallée J-P. Automated registration of dynamic MR images for the quantification of myocardial perfusion. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 13, 2001, pp 648-55 (ISSN: 1522-2586).

[2] Dornier C, Ivancevic MK, Thevenaz P, Vallée JP. Improvement in the quantification of myocardial perfusion using an automatic spline-based registration algorithm. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 18, 2003, pp 160-8 (ISSN: 1522-2586).

[3] Gupta SN, Solaiyapan M, Beache GM, Arai AE, Foo TKF. Fast method for correcting image misregistration due to organ motion in time-series MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, vol 49, 2003, pp 506-14 (ISSN: 1522-2594).

[4] Milles J, van der Geest RJ, Jerosch-Herold M, Reiber J, Lelieveldt B. Fully automated motion correction in first-pass myocardial perfusion MR image sequences. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 27, no 11, November 2008, pp 1611-21 (ISSN: 0278-0062).

[5] Wong KK, Yang ES, Wu EX, Tse H-F, Wong ST. First-pass myocardial perfusion image registration by maximization of normalized mutual information. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 27, 2008, pp 529-37 (ISSN: 1522-2586).

[6] Wollny G, Ledesma-Carbayo MJ, Kellman P, Santos A. Exploiting quasiperiodicity in motion correction of free-breathing myocardial perfusion MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 29, no 8, August 2010, pp 1516-27 (ISSN: 0278-0062).

[7] Hamrouni S, Rougon N, Prêteux F. Multi-feature information-theoretic image registration: application to groupwise registration of perfusion MRI exams. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (ISBI'11)*, 2011, pp 574-7 (ISBN: 978-1-4244-4128-0).

[8] Bhatia KK, Hajnal JV, Puri BK, Edwards AD, Rueckert D. Consistent groupwise non-rigid registration for atlas construction. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro (ISBI'04)*, 2004, pp 908-11 (ISBN: 0-7803-8389-3).

[9] Zöllei L. A unified information theoretic framework for pair- and group-wise registration of medical images. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2006. http://people.csail.mit.edu/lzollei/research/thesis/lzollei-thesis06-all-corr.pdf (Consulted: March 2011).

[10] Wachinger C, Navab N. Similarity metrics and efficient optimization for simultaneous registration. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR'09)*, Miami, Florida, 2009, pp 667-74 (ISBN: 978-1-4244-3992-8).

[11] Joshi S, Davis B, Jomier M, Gerig G. Unbiased diffeomorphic atlas construction for computational anatomy. *NeuroImage*, vol 23, 2004, pp 151-60 (ISSN: 1053-8119).

[12] Zöllei L, Learned-Miller E, Grimson E, Wells W. Efficient population registration of 3D data. *Computer Vision for Biomedical Image Applications. Lecture Notes in Computer Science (CVBIA'05)*, 2005, pp 291-301 (ISBN: 3-540-29411-2).

[13] Wells III WM, Viola P, Atsumi H, Nakajima S, Kikinis R. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, vol 1, no 1, March 1996, pp 35-51 (ISSN: 1361-8415).

[14] Wang Q, Wu G, Yap P-T, Shen D. Attribute vector guided groupwise registration. *NeuroImage*, vol 50, 2010, pp 1485-96 (ISSN: 1053-8119).

[15] Wachinger C, Navab N. Structural image representation for image registration. *IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW'10)*, San Francisco, California, 2010, pp 23-30 (ISBN: 9781-4244-7029-7).

[16] Danielsson P-E. Euclidean distance mapping. *Computer Graphics and Image Processing*, vol 14, 1980, pp 227-48 (ISSN: 0146-664X).

[17] Mattes D, Haynor DR, Vesselle H, Lewellen TK, Eubank W. PET-CT image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol 29, no 1, January 2003, pp 120-8 (ISSN: 0278-0062).

Microgravedad simulada mediante Head-Down-Bed-Resting y su influencia en la dinámica del QT/RR

J. Bolea[1,2], E. Pueyo[1,2], R. Almeida[2,1,3], M. Sotaquira[4], M. Llamedo[5,1,2], J.P. Martínez[1,2], P. Laguna[1,2], E.G. Caiani[4]

[1] Grupo de Tecnologías de la Comunicación, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {jbolea,epueyo,rbalmeid,mllamedo,jpmart,laguna}@unizar.es

[2] CIBER – Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Zaragoza, España

[3] Centro de Matemática Aplicada da Universidade do Porto (CMUP), Univ. Do Porto, Porto, Portugal

[4] Biomedical Eng. Dpt., Politecnico di Milano, Milan, Italy, enrico.caiani@biomed.polimi.it, msotaquira@gmail.com

[5] Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Hay evidencias que sugieren que los vuelos espaciales pueden asociarse con una mayor susceptibilidad a las disarritmias ventriculares. Para explorar esta hipótesis, se llevó a cabo una prueba de -6º Head-Down-Bed-Rest con el fin de comprobar cambios en la dinámica del QT/RR.

Señales electrocardiográficas (ECG) fueron registradas en 22 sujetos masculinos durante pruebas de Tilt antes y después del HDBR. La dinámica de la adaptación del intervalo de QT en respuesta a cambios en el ritmo cardíaco tanto de subida como de bajada del mismo durante el tilt test fue evaluada modelando la dependencia del QT con RR previos. El tiempo de adaptación del QT a cambios bruscos en el RR (t_{90}) se redujo después del HDBR, no encontrando cambios en el residuo de regresión óptimo (r_{opt}) de la dinámica del QT/RR. Además, se encontró una dependencia de los resultados con respecto a la longitud de la ventana de memoria considerada. El HDBR parece que induce variaciones en el fenómeno acortando la ventana de memoria. En campañas posteriores en las que se realizará un HDBR de 21 días, permitirán mejorar si lo que se observa está relacionado con un incremento o decremento del riesgo de arritmias.

1. Introducción

Es bien conocido que la microgravedad deriva en alteraciones cardiovasculares que se ponen de manifiesto en intolerancia ortostática y un decremento de la capacidad de realizar ejercicio después de realizar vuelos espaciales. Además, han sido observados varios episodios de disarritmias y desordenes de conducción durante vuelos espaciales en estos últimos años [1]. Un análisis retrospectivo sobre los ECG obtenidos en entornos de microgravedad muestra diferencias significativas en la conducción cardíaca y la repolarización entre vuelos espaciales cortos y largos. En vuelos largos se encontró una prolongación en el intervalo QTc, corregido por la fórmula de Bazett, con lo que incrementa potencialmente la susceptibilidad a sufrir arritmias [2]. Varios estudios han demostrado que la modulación del sistema autónomo nervioso (ANS) es diferente durante microgravedad que en periodos hipergravitatorios en un vuelo parabólico [3-5]. Debido a estos cambios, no sólo se espera que el intervalo RR se altere, sino que también la relación latido a latido entre el QT y el RR se vea afectada dado que está bajo el control del ANS. En un trabajo reciente [6], se muestra que el intervalo QT se prolonga durante microgravedad mientras que se acorta en hipergravedad en vuelos parabólicos.

Para una mejor evaluación de la adaptación cardíaca a la ingravidez es crucial un mejor entendimiento de la fisiología cardíaca en el espacio y del diseño y comprobación de contramedidas específicas. Sin embargo, pocos han sido los estudios realizados con el fin de investigar el posible incremento en el riesgo de sufrir disarritmias durante vuelos espaciales ni siquiera en simulación de entornos con microgravedad.

Estudios de base representan una incalculable perspectiva para investigar la fisiología humana durante condiciones de microgravedad simulada. Entre ellas, el modelo de 6 Head-Down Bed Rest (HDBR) representa una oportunidad para inducir y estudiar los efectos de la microgravedad simulada prolongada en el sistema cardiovascular y testear posibles contramedidas.

Nuestra hipótesis es que la exposición a la microgravedad podría afectar a los mecanismos de repolarización, por lo que produciría un incremento del riesgo de sufrir arritmias en los astronautas. De acuerdo con esto, el objetivo de este estudio fue el uso de la maniobra HDBR para comprobar si se inducen alteraciones en la dinámica del QT/RR, caracterizando la adaptación del intervalo QT durante cambios abruptos en el RR, analizando la señal ECG registrada durante los tilt tests realizados antes y después de 5 días de HDBR.

2. Protocolo del HDBR

Dos campañas cortas (5 días) de HDBR fueron organizadas por la Agencia Espacial Europea (ESA) y el Institute of Space Medicine and Physiology (MEDES) en Toulouse, Francia, y la German Aerospace Center (DLR) en Colonia, Alemania. En cada campaña, los sujetos fueron rotando por diferentes fases del HDBR, una vez en un grupo de control y dos en diferentes grupos con contramedidas específicas. Cada repetición incluía 5 días

en pre-HDBR (BCD-5,…, BCD-1) para aclimatarse al entorno, 5 días en HDBR (HDT0,…, HDT5) y 5 días de post-HDBR de recuperación (R+0,…, R+4), como se muestra en la figura 1.

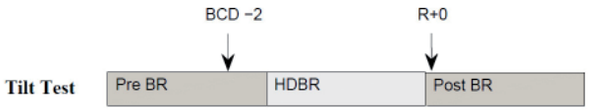


Figura 1. *Protocolo de adquisición para los registros de tilt test.*

2.1. Adquisición de datos (ECG)

Las señales analizadas en este estudio fueron registradas usando un equipo Holter-24 horas de 12 derivaciones (1000 Hz de frecuencia de muestreo) (H12+, Mortara Instruments Inc., Milwaukee, WI) durante una prueba de Tilt test conteniendo un test de intolerancia ortostática (Low Body Negative Pressure) (Tilt/LBNP) realizadas en los días BCD-2 y R+0. Específicamente el protocolo del Tilt/LBNP incluía un periodo inicial de al menos 15 minutos para llevar al sujeto a condiciones estables, seguido de un tilt test a 80 grados durante 30 minutos. Entonces se incrementaba la LBNP (10 mmHg cada 3 minutos). Este test era interrumpido una vez se llegaba a los criterios de parada (baja presión arterial, taquicardia extrema o síntomas clínicos).

2.2. Población

La base de datos se compone de 22 sujetos todos masculinos: 12 en MEDES con una edad media de (32.6 ± 7) años, y 10 en DLR con una edad media de (29 ± 5.9) años. Todos los sujetos no presentaron ningún desorden cardiovascular en su historial previo, y se les practico una extensa examinación médica durante el proceso de selección. A cada sujeto se le proporcionó un informe de consentimiento para participar en el estudio que fue aprobado por el Ethical Commitee for Human Research en las instituciones participantes.

Las señales de ECG analizadas en este estudio están referidas a las repeticiones de cada sujeto cuando estos se encontraban en el grupo de control.

3. Métodos

Para las medidas de RR y QT se consideraron 8 derivaciones no correladas (I, II, V1-V6). Cada derivación fue delineada usando un sistema automático y las 8 marcas resultantes se combinaron usando las reglas de post-procesamiento [7]. Las series latido a latido, RR y QT fueron derivadas de estas marcas globales de las cuales los valores anómalos de la series de QT se trataron como outliers y se excluyeron. Ambas series fueron interpoladas a 1 Hz. A estas series las denominaremos $x_{\mathrm{RR}}(n)$ e $y_{\mathrm{QT}}(n)$respectivamente, donde n es el índice de la muestra. Los segmentos que vamos a estudiar presentan cambios bruscos de subida y de bajada del RR siendo identificados manualmente, ver figura 2.

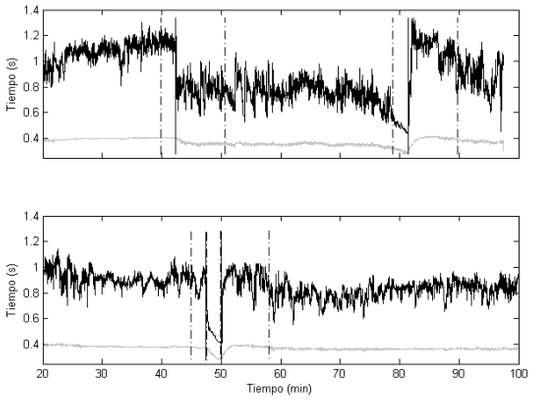


Figura 2.*Ejemplo de RR (en negro) y QT (en gris) de las series centradas en el tilt test. En la gráfica superior BCD-2, y en la inferior R+0.*

La adaptación del intervalo QT a los cambios de RR fue modelada usando un sistema compuesto de un filtro FIR, con una respuesta al impulso $\mathbf{h} = \begin{bmatrix} h(1) & \dots & h(N) \end{bmatrix}^{\mathbf{T}}$ seguido de una función de regresión biparamétrica $g_k(\cdot, \mathbf{a})$, dependiente de un parámetro $\mathbf{a} = \begin{bmatrix} a(0) & a(1) \end{bmatrix}^{\mathbf{T}}$ (ver figura 3.). Fue incluido ruido v(n) para explicar en el modelado errores en la delineación [8]. El filtro FIR describe la influencia del histórico de RR's en cada medida de QT, mientras que la función de regresión representa la relación entre el QT y el RR una vez que el retraso en la memoria del QT ha sido compensada. La salida estimada del sistema fue computada como: $\widehat{y}_{\mathrm{QT}}(n) = g(z_{\overline{\mathrm{RR}}}(n), \mathbf{a})$, donde $z_{\overline{\mathrm{RR}}}(n) = \mathbf{h}^{\mathbf{T}}\mathbf{x}_{\mathrm{RR}}(\mathbf{n})$, $\mathbf{x}_{\mathrm{RR}}(\mathbf{n}) = \begin{bmatrix} x_{\mathrm{RR}}(n) & \dots & x_{\mathrm{RR}}(n-N+1) \end{bmatrix}^{\mathbf{T}}$. La longitud N del filtro FIR fue fijada en 300 y 150 muestras, que corresponde con 300 y 150 segundos, respectivamente. Estas dos medidas fueron aplicadas dada la corta longitud de los tilt test en los registros R+0. Se tomaron 10 diferentes funciones de regresión biparamétricas, desde una lineal hasta el modelo hiperbólico: $g_k(\cdot, \mathbf{a}), k = 1, \dots, 10$.

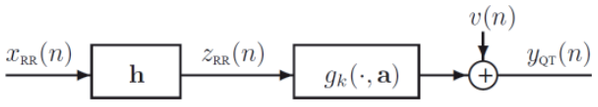


Figura 3.*Diagrama de bloques del sistema usado para modelar la relación entre el QT y el RR, compuesto por un filtro FIR seguido de una función de regresión no-lineal.*

Para cada segmento procesado, se identifica de forma sistemática minimizando la diferencia entre la salida estimada $\widehat{y}_{\mathrm{QT}}(n)$ y la serie de QT $y_{\mathrm{QT}}(n)$. Específicamente, se usa un estimador regularizado de mínimos cuadrados para resolver el problema de optimización

$$\{\mathbf{h}^*, \mathbf{a}^*, \mathbf{k}^*\} = \arg\min_{\mathbf{h},\mathbf{a},\mathbf{k}} \left(\|\mathbf{y}_{\mathrm{QT}} - \widehat{\mathbf{y}}_{\mathrm{QT}}\|^2 + \beta^2 \|\mathbf{D}\mathbf{h}\|^2 \right)$$

sujeto a dos restricciones: $\sum_{i=1}^{N} h(i) = 1$ y $h(i) \geq 0$, con i = 1,…,N [9]. En la ecuación arriba mencionada, **D** es una matriz de regularización que penaliza el hecho de que **h** se desvía de tener un decaimiento exponencial, β es el parámetro de regularización cuyo valor será 1 en este estudio, $\mathbf{y}_{QT}$ e $\widehat{\mathbf{y}}_{QT}$ son las señales expresadas en notación vectorial [10].

El tiempo requerido para que la adaptación del QT se complete al 90% se denota por t_{90}, que es calculada como:

$$t_{90} = \frac{1}{f_s} \arg\max_{n}(c(n) > 0.1), \text{ where } c(n) = \sum_{i=n}^{N} h(i)$$

Además se analizó la medida del residuo de regresión óptima, denotado por r_{opt}, que es calculado como el valor cuadrático medio o RMS del vector $\mathbf{y}_{QT} - \widehat{\mathbf{y}}_{QT}$.

4. Resultados

Todos los registros fueron analizados BCD-2 y R+0 cuando los voluntarios fueron asignados en el grupo de control. El análisis de la dinámica del QT/RR con la metodología descrita fue aplicado a todos ellos. La tabla 1. muestra los resultados para el parámetro t90 calculado para los dos tipos de segmentos: cambios bruscos del RR de bajada y de subida durante el tilt test. Para BCD-2 y R+0 se calculo además para una memoria máxima de 150 y 300 latidos, ver figura 4. Curiosamente el t90150 muestra un decremento significativo en R+0 comparado con los BCD-2. Por el contrario, el t90300 no evidencia ningún cambio significativo inducido por las condiciones del HDBR.

cambio RR	t_{90}^{150} BCD-2	t_{90}^{150} R+0	t_{90}^{300} BCD-2	t_{90}^{300} R+0
Descendente	93±24	72*±16	99±34	85±24
Ascendente	96±27	85*±24	102±34	93±36

Tabla 1. *Tiempos de adaptación (en segundos) del QT y el RR para cambios bruscos en el RR para diferentes longitudes del filtro FIR N = 150 y N = 300. * p < 0.05 BCD-2 vs R+0 (test pareado)*

La tabla 2. muestra los resultados para el parámetro r_{opt}. Los valores observados son pequeños, por lo que demuestra el buen comportamiento del modelo y su ajuste sin embargo tampoco aquí se evidencia ningún cambio significativo entre BCD-2 y R+0 con ambos estrategias de 150 y 300 latidos de memoria máxima.

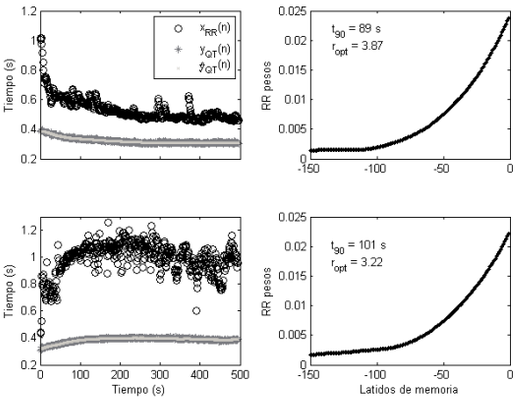


Figura 4.*Ejemplo de la adaptación del QT (en gris claro) respecto de la serie QT original (en gris) con respecto a los valores de memoria del RR (en negro) así como a la derecha los pesos asociados a los RR. (Arriba cambio descendente del RR; abajo cambio ascendente del RR)*

cambio RR	r_{opt}^{150} BCD-2	r_{opt}^{150} R+0	r_{opt}^{300} BCD-2	r_{opt}^{300} R+0
Descendente	4.6±1	6±4	4.6±1	6±4
Ascendente	4.9±2	4.8±2	4.9±2	4.7±1

Tabla 2. *ropt de la adaptación del QT y el RR para cambios bruscos en el RR para diferentes longitudes del filtro FIR, N = 150 y N = 300*

5. Discusión y conclusiones

Comparando la adaptación del QT a cambios buscos en el ritmo cardíaco inducido por el tilt test encontramos que el HDBR induce cambios en el fenómeno de la adaptación, en la dirección de acortamiento de la ventana de memoria en la cual los valores anteriores del RR contribuyen al valor actual del QT. Esto fue observado para ambas situaciones, cuando el ritmo cardíaco se incrementa como consecuencia de la posición de 80 grados en el tilt test y cuando el ritmo decrece asociado con el fin del tilt test.

Además, existe una dependencia de los resultados con respecto a la ventana de memoria utilizada en el filtro FIR. Una posible explicación está relacionada con el hecho de que en el protocolo aplicado se incluye la activación de LBNP (-10 mmHg cada 3 minutos) a los 30 minutos de la posición de 80 grados en el tilt test. Esta situación es frecuente para los registros de BCD-2. En estos casos, el uso de 300 latidos como ventana de memoria máxima deriva a incluir en la ventana de memoria un decrecimiento del RR con diferentes escalones justo antes del cambio brusco ascendente del RR. A la inversa, la duración de los tilt test para los registros R+0 se ve considerablemente reducida, por lo que no se incluyó el LBNP. Con estos valores experimentales concluimos que una longitud de ventana de memoria de 150 latidos podría permitir una mejor comparación de la respuesta fisiológica de cada sujeto, independientemente del acortado tiempo de duración del tilt test inducido por el desajuste asociado con el HDBR.

El rango de los resultados obtenidos para el t_{90}^{150} son similares a los observados en [10], en los cuales la adaptación del QT en pacientes normales fue estudiada para cambios posturales (t_{90}^{300} entre 35-65 segundos); también nuestros resultados están en acuerdo con [10] cuando concluimos que cambios grandes en el RR pueden provocar largos tiempos de adaptación del QT. Por el contrario, cuando el caso de supervivientes de infarto agudo de miocardio en [8], la media del t_{90}^{300} fue de 156 segundos, mayores valores en el grupo al que se le suministro amiodarona que al de placebo. También se encontró que el índice r_{opt} era el que mejor separaba a las dos clases: supervivientes (valores bajos) frente a las víctimas (valores altos) en el grupo de amiodarona. No obstante en ambos estudios el análisis se basó en cambios en el ritmo cardíaco mucho menores en amplitud comparados con los provocados en un tilt test, por lo que la comparación directa de esos resultados con los obtenidos en este estudio no es adecuada.

En campañas posteriores en las que se llevará a cabo largos periodos de HDBR (21 días) podrían permitir acentuar los efectos provocados por la microgravedad simulada en la adaptación del QT y así comprobar si estos cambios están relacionados con un incremento o decremento de riesgo de sufrir arritmias.

Agradecimientos

Estamos muy agradecidos al personal de la ESA, MEDES y DLR involucrados en estos estudios de HDBR por el apoyo en la realización de nuestro experimento, así como a los sujetos por su dedicación y colaboración.

Esta investigación ha sido realizada gracias a la contribución de la Italian Space Agency (contract n. I/047/10/0, receptor Dr. EG Caiani). Este estudio fue sostenido por los proyectos TEC2010-21703-C03-02 y TEC2010-19410 del Ministerio de Ciencia e Innovación, España y proyectos PI 144/2009 y Grupo Consolidado GTC T30 del Gobierno de Aragón, España.

Referencias

[1] Steven H. Platt S, Stenger M, Phillips T, Arzeno N, Brown A, Levine B, Summers R. NASA human research program evidence. Evidence Based Review: Risk of cardiac rhythm problems during space flight, 2010. Available online at http://humanresearchroadmap.nasa.gov/evidence/ (accessed in August 2011).

[2] D'Aunno D, Dougherty A, DeBlock H, Meck J. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. American Journal of Cardiology FEB 15 2003;91(4):494+.

[3] Capderou A, Bailliart O, Maison-Blanche P, Kedra A, Atkov O, Techoueyres P, Lachaud J, Vaida P. Parasympathetic activity during parabolic flight, effect of LBNP during microgravity. Aviation Space and Enviromental Medicine APR 2001;72(4):361–367.

[4] Seps B, Beckers F, Aubert A. Heart rate variability during gravity transitions. In Murray, A (ed.), Computers in Cardiology. 2002, VOL 29, volume 29 of Computers in Cardiology. 2002; 433-436.

[5] Beckers F, Seps B, Ramaekers D, Verheyden B, Aubert A. Parasympathetic heart rate modulation during parabolic flights. European Journal of Applied Physiology SEP 2003; 90(1-2):83–91.

[6] M S, J R, L S, W S. KC -135 and other microgravity simulations. summary report, nasa technical memorandum TM-2005-213162, 2005. Available online at http://ston.jsc.nasa.gov/collections/TRS/(accessed in August 2011).

[7] Martínez JP, Almeida R, Olmos S, Rocha AP, Laguna P. Wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases. IEEE Transaction on Biomedical Engineering 2004;51:570–581.

[8] Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna A, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic myocardial infarction. IEEE Transaction on Biomedical Engineering SEP 2004; 51(9):1511-1520.

[9] Mincholé A, Pueyo E, Rodríguez J, Zacur E, Doblaré M, Laguna P. Quantification of restitution dispersion from the dynamic changes of the T-wave peak to end, measured at the surface ECG. IEEE Transaction on Biomedical Engineering 2011; 58(5):1172-1182.

[10] Pueyo E, Malik M, Laguna P. A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes. Biomedical Signal Processing and Control 2008; 3(1):29–43.

Priorización mejorada de genes candidatos usando información de interacción entre proteínas

R. Massanet Vila[1,2], H. Brunel Montaner[1,2],
A. Martínez Pérez[3], J.M. Soria Fernández[3], A. Perera Lluna[1,2]

[1]Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB). Deptartament d'ESAII. Universitat Politècnica de Catalunya (UPC). Barcelona. España. Email: {raimon.massanet,helena.brunel,alexandre.perera}@upc.edu
[2]CIBER en Bioingeniería, Biomedicina y Nanomateriales. España.
[3]Unitat de Genòmica de Malalties Complexes, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España. Email: {amartinezp,jsoria}@santpau.cat

Resumen

Los datos para el XVII Genome Analisys Workshop *(GAW17) consistieron en datos genotípicos reales a partir del* 1000 Genomes Project *y datos fenotípicos simulados a partir de un modelo plausible de enfermedad compleja. Estos datos fueron utilizado como banco de pruebas para una gran variedad de algoritmos de búsqueda de los genes causantes de la enfermedad. En el este trabajo se propone un método en dos fases: 1) búsqueda lineal en todo el genoma de genes candidatos a estar relacionados con la enfermedad y, 2) aplicación de teoría de grafos sobre redes de interacción entre proteínas para la priorización de los genes candidatos. Los resultados sugieren que la aplicación de teoría de grafos a los análisis de asociación génica puede mejorar las predicciones realizadas.*

1. Introducción

Desde la publicación del primer borrador del genoma humano en el año 2001 se ha dedicado un esfuerzo grande y proporcionalmente poco fructífero a estudios de asociación génica aplicados a las llamadas *enfermedades complejas* [1]. Este tipo de enfermedades se diferencian de las *enfermedades mendelianas* en que no son determinísticamente causadas por mutaciones en un solo gen, sino por interacciones, potencialmente complejas, entre mutaciones en diferentes genes, así como interacciones con factores ambientales [2].

Los enfoques tradicionales usados para descubrir asociaciones genotipo-fenotipo, los llamados *estudios de asociación génica*, ofrecen resultados poco satisfactorios cuando se aplican a escala genómica sin candidatos *a priori*. La razón es que se realizan del orden de cientos de miles de pruebas de hipótesis, una por cada marcador génico, para buscar asociación con el fenotipo, por lo que se obtienen resultados de baja calidad: baja potencia estadística, elevado número de errores estadísticos tipo I y tipo II y baja replicabilidad. Los aspectos económicos limitan el tamaño muestral, por ello se ha hecho evidente en los últimos años la necesidad de incorporar información adicional a este tipo de estudios para añadir evidencia que permita priorizar los candidatos obtenidos.

En los últimos se han desarrollado métodos de alto rendimiento para encontrar interacciones entre grandes cantidades de proteínas de forma rápida y barata [3, 4]. Estos avances han permitido estudiar el conjunto de proteínas humanas de forma no aislada, sino como una compleja red de interacciones [5, 6]. La aplicación de la teoría de grafos a dichas redes ha permitido establecer relaciones entre las propiedades de los nodos de la red y su función biológica [7, 8].

En este trabajo se ha utilizado la teoría de grafos aplicada a redes de interacciones entre proteínas para reordenar el conjunto de genes candidatos obtenidos mediante técnicas clásicas de asociación génica.

2. Materiales y Métodos

2.1. Datos

2.1.1. Modelo del XVII Genome Analysis Workshop (GAW)

Los datos distribuidos para el XVII *Genetic Analysis Workshop* (GAW) fueron generados a partir de las secuencias reales de varios cientos de genes donadas por el *1000 Genomes Project*, que fueron combinadas con datos fenotípicos simulados. El contenido de los datos genotípicos era exclusivamente exómico.

Los fenotipos simulados incluían tres rasgos cuantitativos: $Q1$, $Q2$ y $Q4$, en los cuales influían, en diferentes grados de afectación, una amplia variedad de SNPs y factores ambientales.

También se diseñó un fenotipo "oculto", que no se distribuyó con los datos, para simular una susceptibilidad latente, L_l, propia de cada individuo. Este parámetro

tenía una distribución normal y estaba influido por 51 SNPs en 15 genes. Esta susceptibilidad era mayor en individuos fumadores y estaba positivamente correlacionada con la edad.

La susceptibilidad a la enfermedad, L_d, se calculó en función de L_l, $Q1$, $Q2$ y $Q4$:

$$L_d = L_l + Q1 + Q2 - Q4 \quad (1)$$

L_l se usó para modelar una susceptibilidad propia de cada individuo, $Q1$ y $Q2$ eran factores de riesgo para la enfermedad, mientras que $Q4$ simulaba cierta resistencia a la enfermedad.

El rasgo cualitativo de respuesta, *AFECTO*, se asignó al 30 % de individuos con mayores valores de L_d, mientras que el resto fueron catalogados como *NO-AFECTOS*.

Este trabajo se centra solamente en la caracterización de la base genética del fenotipo $Q1$.

Modelo de $Q1$ El rasgo simulado $Q1$ era influenciado por 39 SNPs en 9 genes (ver Tabla 1), con un rango de frecuencias alélicas mínimas (MAF, por sus siglas en inglés) entre 0,07 % (correspondiente a una sola copia del alelo raro) y 16,50 %. Además, $Q1$ tenía una heredabilidad residual de 0,44 debido a variantes genéticas no incluidas en los datos distribuidos. Se forzó correlación entre los componentes residuales de $Q1$ y $Q2$, así como una correlación ambiental débil entre $Q1$ y sendos $Q2$ y L_l. $Q1$ era mayor en individuos fumadores y además se diseñó una interacción gen-factor ambiental entre variantes del gen KDR que afectaban a $Q1$ y el hecho de ser fumador.

2.1.2. Preprocesado de los datos

Estratificación génica La subestructura génica de la población ha sido calculada independientemente de la variable étnica incluida en los datos. Para ello se ha usado un algoritmo de agrupamiento *k-means* sobre un escalado multidimensional clásico de la matriz de distancias génicas entre pares de individuos. En este trabajo se ha utilizado una estratificación en 5 poblaciones.

Control de calidad Para cada población estudiada, los datos se han filtrado usando una estrategia de control de calidad.

Se ha filtrado a los individuos siguiendo dos criterios: en primer lugar teniendo en cuenta la elevada heterozigosidad individual y en segundo lugar la elevada similitud génica. Se ha excluido a los individuos con heterozigosidad autosomal excesivamente alta (umbral de FDR de 0,1). La similitud génica se ha usado para filtrar individuos no relacionados con similitud *Identical By State (IBS)* excesiva ($IBS \geq 0{,}99$).

GEN	SNP	MAF
ARNT	C1S6533	1.1e-02
ARNT	C1S6537	7.2e-04
ARNT	C1S6540	1.4e-03
ARNT	C1S6542	2.2e-03
ARNT	C1S6561	7.2e-04
ELAVL4	C1S3181	7.2e-04
ELAVL4	C1S3182	7.2e-04
FLT1	C13S320	1.4e-03
FLT1	C13S399	7.2e-04
FLT1	C13S431	1.7e-02
FLT1	C13S479	7.2e-04
FLT1	C13S505	7.2e-04
FLT1	C13S514	7.2e-04
FLT1	C13S522	2.8e-02
FLT1	C13S523	6.7e-02
FLT1	C13S524	4.3e-03
FLT1	C13S547	7.2e-04
FLT1	C13S567	7.2e-04
FLT4	C5S5133	1.4e-03
FLT4	C5S5156	7.2e-04
HIF1A	C14S1718	7.2e-04
HIF1A	C14S1729	2.2e-03
HIF1A	C14S1734	1.2e-02
HIF1A	C14S1736	7.2e-04
HIF3A	C19S4799	7.2e-04
HIF3A	C19S4815	7.2e-04
HIF3A	C19S4831	7.2e-04
KDR	C4S1861	2.2e-03
KDR	C4S1873	7.2e-04
KDR	C4S1874	7.2e-04
KDR	C4S1877	7.2e-04
KDR	C4S1878	1.6e-01
KDR	C4S1879	7.2e-04
KDR	C4S1884	2.1e-02
KDR	C4S1887	7.2e-04
KDR	C4S1889	7.2e-04
KDR	C4S1890	2.2e-03
VEGFA	C6S2981	2.2e-03
VEGFC	C4S4935	7.2e-04

Cuadro 1. *Genes y SNPs que influían en el rasgo $Q1$. Además se muestra la frecuencia alélica menor (MAF, por sus siglas en inglés)*

El filtrado de SNPs se ha llevado a cabo excluyendo aquellos marcadores fuera de equilibrio Hardy Weinberg ($FDR < 1\,\%$).

Definición del fenotipo Este estudio se ha llevado a cabo usando el rasgo $Q1$ como fenotipo de respuesta. A este rasgo se le ha eliminado la variabilidad asociada a edad, género y condición de fumador usando un modelo de regresión lineal:

$$Q1 \sim sex + SMOKE + age \tag{2}$$

Los residuos de este modelo lineal solamente contienen la variabilidad debida al fenotipo $Q1$. Estos residuos son usados como fenotipo de respuesta en los estudios de asociación que se han realizado a continuación.

2.2. Fase 1: selección de candidatos usando una búsqueda unilocus

La primera fase de la metodología consiste en aplicar una búsqueda unilocus para obtener una primera priorización de los genes candidatos. Esta búsqueda se ha llevado a cabo usando un método lineal.

Las regresiones lineales son comúnmente utilizadas para detectar asociaciones entre genotipos y fenotipos. GenABEL es un paquete R de referencia que permite llevar a cabo un análisis unilocus rápido y a escala genómica, usando regresiones lineales [9].

La regresión es un enfoque para modelar la relación entre una respuesta (en este caso el fenotipo Y) y una variable (el SNP S). Los modelos lineales intentan expresar la relación entre Y y S utilizando una función afín:

$$Y = \alpha + \beta S + \epsilon \tag{3}$$

donde β se denomina coeficiente de regresión y se estima a partir de los datos, y ϵ es el término de error del modelo. Un modelo estadístico basado en el estadístico t-Student evalúa la significancia de β, que se corresponde con la significancia de la asociación entre Y y S.

2.3. Fase 2: mejora de la priorización de candidatos usando PPI

Los resultados obtenidos en la fase 1 permiten priorizar genes candidatos basados en un método lineal, en función de la significancia de la regresión entre el polimorfismo y el fenotipo. Estos resultados han sido obtenidos a partir de los datos facilitados por el GAW17 sin tener en cuenta ninguna información adicional. En la fase 2 se ha propuesto introducir información adicional, como es la información de interacciones entre proteínas, para tratar de mejorar los resultados.

Filtrado de genes candidatos Los resultados de la fase 1 se han utilizado para filtrar el conjunto de genes candidatos. La significancia de cada gen se ha asignado como la máxima significancia (mínimo p valor) de los polimorfismos que contiene el gen. En la fase 2 solamente se han considerado los genes cuyo p valor está por debajo del umbral $p < 0{,}05$. Los genes de la fase 1 que no han podido ubicarse en una red de interacción entre proteínas han sido descartados.

Importancia de genes candidatos Los genes candidatos han sido reordenados en función de su importancia en el interactoma humano (la red de interacciones conocidas entre proteínas humanas). Para estimar la importancia de los genes se han aplicado medidas clásicas de la teoría de grafos.

Un grafo G se denota típicamente $G = (V, E)$, donde V es el conjunto de nodos y E es el conjunto de aristas. En biología computacional las redes de proteínas son comúnmente modeladas como grafos en los que los nodos representan proteínas y las aristas representan interacciones binarias entre proteínas.

La importancia de un nodo en un grafo puede estimarse a partir de ciertas propiedades topológicas del grafo. Una de ellas es el grado. El grado de un nodo $v \in V$, $g(v)$, es el número de aristas que inciden en ese nodo (en este caso, el número de interacciones en las que la proteína participa). Otra es la centralidad. La centralidad de cercanía de un nodo $v \in V$, $cc(v)$, mide la importancia relativa de un nodo v en función inversamente proporcional a las distancias mínimas desde v al resto de nodos en el grafo:

$$cc(v) = \frac{(|V| - 1)}{\sum_{u \in V : u \neq v} d(u, v)} \tag{4}$$

donde $d(u, v)$ es la longitud del camino mínimo que lleva de u a v. La centralidad de intermediación de un nodo $v \in V$, $ci(v)$, mida la importancia relativa de un nodo v en función del número de caminos mínimos entre todo par de nodos del grafo que atraviesan v:

$$ci(v) = \sum_{u,w \in V} \frac{|\{p : p \in allSP(u, w) \wedge \exists_{e \in p; e \in E} v \in e\}|}{|\{p : p \in allSP(u, w)\}|} \tag{5}$$

donde $allSP(u, w)$ es una función que devuelve todos los caminos entre u y w.

Los nodos de grado elevado y/o elevada centralidad son comúnmente considerados nodos de gran importancia en la red.

En la fase 2 se han reordenado los genes candidatos en función de los tres parámetros descritos anteriormente: $d(v)$, $cc(v)$ y $ci(v)$ (usando los genes candidatos de la Fase 1 como genes relevantes).

Detección Una vez que los candidatos han sido reordenados en función de su importancia en la fase 2, se ha construido un detector trivial que clasifica como positivos los k genes más importantes y los $n - k$

restantes como negativos. Este detector se aplicó para todo valor de k y para cada una de las tres priorizaciones. Para comparar el desempeño de cada una de las priorizaciones propuestas, así como el de la priorización original obtenido mediante regresiones lineales, se ha comparado las áreas bajo la curva ROC de cada ordenación en función del parámetro k. Como los verdaderos positivos y negativos son conocidos, ya que se conoce el modelo utilizado por el GAW17 para generar los datos, la comparación con la respuesta deseada es posible.

Plataforma Todos los métodos han sido desarrollados utilizando la plataforma de programación estadística R [10].

3. Resultados

En la fase 1 se han detectado 548 genes candidatos a estar asociados con el fenotipo ($p < 0{,}05$). De ellos solamente 285 han sido ubicados en la red de interacciones entre proteínas, el resto han sido descartados para este estudio. De los 285 genes candidatos, solamente 8 correspondían a verdaderos positivos. Un solo gen ha sido clasificado como falso negativo. Como era de esperar, los métodos lineales devuelven un número reducido de falsos negativos y un gran número de falsos positivos, debido a las limitaciones estadísticas comentadas en la Sección 1.

En la fase 2 se han seleccionado únicamente los 285 genes candidatos y se han ordenado siguiendo las diferentes estrategias de ordenación explicadas en la Sección 2.3.

En la Figura 1 se muestra la curva ROC de desempeño de los detectores basados en las diferentes ordenaciones para el caso de la estratificación de la población en 5 subgrupos (ver Sección 2.1.2). Se observa que después de establecer un umbral de corte según el p-valor obtenido en la fase 1, se obtienen mejores resultados al priorizar los genes candidatos según las diferentes medidas basadas en las propiedades topológicas del grafo que haciéndolo según el p-valor obtenido en la fase 1. En particular, se observa que la priorización basada en la medida de centralidad de intermediación es la que se comporta mejor para predecir la asociación de los genes con la enfermedad.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha mostrado que algunas medidas de teoría de grafos pueden ser aplicadas a la reordenación de genes candidatos a estar asociados con enfermedades hereditarias complejas para reducir el elevado número de falsos positivos que se obtienen al usar los métodos tradicionales.

Esta evaluación ha sido posible gracias a que se conocía el modelo de la enfermedad de antemano.

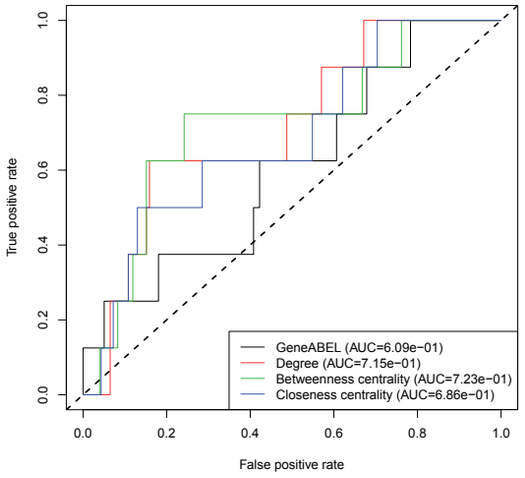


Figura 1. *Comparación de las medidas de desempeño de los diferentes detectores en la Fase 2. En negro se representa la curva ROC correspondiente al método lineal GenABEL. La línea roja corresponde a la ordenación basada en el grado de los nodos. En verde se representa el método basado en la intermediación de los nodos, Finalmente, en azul se muestra el desempeño de la ordenación basada en la cercanía de cada nodo.*

5. Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por parte del Ministerio de Educación y Ciencia a través del programa Ramón y Cajal y de la CICYT TEC2010- 20886-C02-02. El CIBER-BBN en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Referencias

[1] A. V. Buchanan, *et al.*, "Dissecting complex disease: the quest for the philosopher's stone?" *International journal of epidemiology*, vol. 35, no. 3, pp. 562–571, June 2006 2006.

[2] G. C. Johnson and J. A. Todd, "Strategies in complex disease mapping," *Current opinion in genetics & development*, vol. 10, no. 3, pp. 330–334, 6/1 2000.

[3] P. Uetz, *et al.*, "A comprehensive analysis of protein-protein interactions in saccharomyces cerevisiae," *Nature*, vol. 403, no. 6770, pp. 623–627, 02/10 2000.

[4] R. Aebersold and M. Mann, "Mass spectrometry-based proteomics," *Nature*, vol. 422, no. 6928, pp. 198–207, 03/13 2003.

[5] J.-F. Rual, *et al.*, "Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network," *Nature*, vol. 437, no. 7062, pp. 1173–1178, 10/20 2005.

[6] N. J. Krogan, *et al.*, "Global landscape of protein complexes in the yeast saccharomyces cerevisiae," *Nature*, vol. 440, no. 7084, pp. 637–643, 03/30 2006.

[7] H. Jeong, *et al.*, "Lethality and centrality in protein networks," *Nature*, vol. 411, no. 6833, pp. 41–42, 05/03 2001.

[8] N. Przulj, *et al.*, "Functional topology in a network of protein interactions," *Bioinformatics*, vol. 20, no. 3, pp. 340–348, February 12 2004.

[9] Y. Aulchenko and M. Struchalin, "Genabel: genome-wide snp association analysis," 2010, r package version 1.5-4. [Online]. Available: http://CRAN.R-project.org/package=GenABEL

[10] R Development Core Team, "R: A language and environment for statistical computing," 2009. [Online]. Available: http://www.R-project.org

Evaluación de la eficiencia de los músculos respiratorios durante un test de flujo incremental progresivo

L. Sarlabous Uranga[1,2], A. Torres Cebrián[1,2], J.A. Fiz Fernández[2,4], J. Gea Guiral[3], J.M. Martínez-Llorens[3], J. Morera[4], R. Jané Campos[1,2]

[1] Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España

[2] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) y CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, España,{leonardo.sarlabous,abel.torres,raimon.jane}@upc.edu

[3] Departamento de Medicina Respiratoria, Hospital del Mar, Barcelona, España, jgea@imim.es, jmartinezl@imas.imim.es

[4] Servicio de Neumología del Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España, jafiz@msn.com, josepmorera.germanstrias@gencat.net

Resumen

El objetivo de éste trabajo consistió en evaluar la eficiencia de los músculos respiratorios en sujetos sanos y sujetos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) durante la realización de un test respiratorio de flujo incremental (FI). La eficiencia de los músculos respiratorios se estimó a partir de la relación entre el incremento de presión inspiratoria en boca, que es una medida de la fuerza producida por los músculos respiratorios, y el incremento de actividad muscular respiratoria, evaluada mediante señales mecanomiográficas (MMG) del músculo diafragma. Se estudió la relación entre esta medida de la eficiencia muscular respiratoria y el grado de severidad obstructiva de los sujetos analizados. La población de estudio constó de 4 mujeres (2 sanas y 2 EPOC moderadas) y 10 hombres (6 EPOC graves y 4 EPOC muy graves). Los resultados obtenidos muestran que con el incremento de presión inspiratoria desarrollada se produce una mayor variación de la amplitud de las señales MMG y un desplazamiento hacia bajas frecuencias del contenido frecuencial de estas señales. Además se observa que la eficiencia muscular respiratoria es menor cuanto mayor es la severidad obstructiva del sujeto. Estos resultados sugieren que la señal MMG podría ser utilizada para evaluar la eficiencia muscular en sujetos sanos y en sujetos EPOC.

1. Introducción

El estudio del patrón respiratorio requiere el desarrollo de técnicas no-invasivas. Equipos de medida tales como: espirómetros, pneumotacógrafos, máscaras faciales o boquillas, adicionan resistencias y alteran el patrón respiratorio [1]. La pletismografía inductiva, es una de las técnicas no-invasivas más utilizadas para la monitorización cualitativa de la actividad respiratoria. Sin embargo, ésta no es capaz de dar una medida cuantitativa del esfuerzo respiratorio sin realizar previamente una compleja e individual calibración del aparato.

La mecanomiografía (MMG) de superficie es una técnica no-invasiva que permite cuantificar las oscilaciones laterales de baja frecuencia e intensidad que se producen en los músculos durante la contracción. Estas oscilaciones son función del cambio de dimensión del músculo debido al acortamiento y/o elongación, y a las pequeñas oscilaciones laterales producidas por la suma de las fibras musculares activas durante la contracción [2]. Se ha obtenido una correlación positiva entre los parámetros de amplitud obtenidos en la señal MMG y la fuerza producida por los músculos respiratorios, expresada mediante los incrementos de presión inspiratoria (PI) registrados en boca [2]-[8].

El diafragma es el principal músculo responsable de la actividad mecano-respiratoria. La fatiga muscular respiratoria puede ser monitorizada mediante la implementación de técnicas que estudien la actividad eléctrica muscular en frecuencia e intensidad a través de la señal electromiográfica (EMG) de músculos respiratorios. El principal inconveniente del estudio de la señal EMG del músculo diafragma es que necesita una instrumentación compleja e invasiva para su realización (sonda esófago-gástrica-EMG). Por otra parte, el uso de electrodos de superficie tiene grandes inconvenientes debido a la contaminación de ruido procedente de otros orígenes haciendo su aplicación cuestionable.

En pacientes Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) la función muscular respiratoria y la mecánica de la caja torácica están muy afectadas. La eficiencia muscular está muy disminuida, debido a los cambios en la configuración del espacio toraco-diafragmático producidos por la enfermedad. De esta forma la contracción muscular se hace poco efectiva, gastando grandes cantidades de energía.

En un trabajo anterior [9] se estudió en seis pacientes con EPOC (todos hombres) la relación entre las variaciones de amplitud de la señal PI, y las variaciones de amplitud de las señales mecanomiográficas registradas en los hemidiafragmas izquierdo y derecho, (MMG_I y MMG_D respectivamente), durante un test respiratorio de flujo incremental. En este estudio, se observó que las pequeñas variaciones de presión inspiratoria están correlacionadas con las variaciones de amplitud y desplazamiento hacia bajas frecuencias del contenido frecuencial de la señales MMG respiratorias. Además, se observó que cuanto mayor era la severidad obstructiva los pacientes realizaban un mayor esfuerzo muscular (se desarrollan mayores variaciones de amplitud en la señal MMG) para alcanzar un mismo valor de PI. Es decir, existe una

relación inversa entre la eficiencia de los músculos respiratorios y la severidad obstructiva del paciente.

Los objetivos de este trabajo consisten en (1) definir un nuevo parámetro para medir la eficiencia de la actividad mecánica desarrollada por los músculos respiratorios y evaluar su comportamiento en función del grado de severidad obstructiva, y (2) corroborar los resultados obtenidos en [9] al incrementar el número de sujetos en la base de datos.

2. Metodología

2.1. Población de estudio

Se analizaron 14 sujetos, de los cuales 4 son mujeres y 10 son hombres. En el grupo mujeres, 2 son sanas y 2 son EPOC moderadas, y en el grupo hombres todos son EPOC, 6 graves y 4 muy graves. La clasificación de los sujetos se realizó en función del grado de obstrucción al flujo aéreo [10]. En la Tabla 1 se muestra los valores medios y de desviación estándar de los parámetros: antropométricos y de las Pruebas Funcionales Respiratorias (PFR).

	Mujer		Hombre	
	Sana	**Moderada**	**Grave**	**Muy grave**
Edad	71.5 ± 0.7	64.5 ± 17.7	72.8 ± 4.1	65.8 ± 9.4
FEV_1%	108 ± 22.6	60.5 ± 4.9	40.0 ± 6.5	25.2 ± 10.8
%FEV_1/FVC	78.5 ± 2.1	56.5 ± 10.6	49.1 ± 2.9	36.4 ± 9.03
DLCO%	81.0 ± 8.5	77.5 ± 29	60.7 ± 19.6	39.6 ± 16.0
KCO%	76.5 ± 4.9	84 ± 32.5	63.7 ± 11.8	58.8 ± 13.7

Tabla 1. *Valores medios y de desviación estándar de los parámetros: antropométricos y de las PFR. FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC = capacidad vital forzada, DLCO = capacidad de difusión del monóxido de carbono, KCO = coeficiente de transferencia de monóxido de carbono, %= porcentaje con respecto al valor predicho.*

2.2. Señales e instrumentación

En este estudio fueron adquiridas la señal PI y las señales MMG_I y MMG_D. La señal PI fue registrada mediante un transductor de presión colocado en el tubo a través del cual respiran los sujetos. Las señales MMG_I y MMG_D fueron adquiridas mediante dos acelerómetros capacitivos Kistler 8312B2 colocados sobre la superficie de la caja torácica (entre el séptimo y el octavo espacios intercostales en la línea axilar anterior izquierda y derecha, respectivamente). Todas las señales fueron amplificadas, filtradas analógicamente, digitalizadas con un sistema de conversión A/D de 12 bits a una frecuencia de muestreo de 2 kHz y diezmadas a frecuencias de: 200 Hz para las señales MMG y 50 Hz para la señal PI.

2.3. Protocolo respiratorio

Todos los pacientes realizaron un test respiratorio de flujo incremental progresivo (FI). Con ayuda del personal médico, los pacientes incrementan progresivamente el ritmo e intensidad respiratorios hasta realizar maniobras de capacidad vital para después disminuir progresivamente la intensidad de flujo hasta llegar nuevamente a volumen corriente. Este proceso se repite 2 o 3 veces, con una duración de 2 minutos. En [9] se describe en detalles el test FI y se muestra un ejemplo de la señal PI y las señales MMG_I y MMG_D diafragmáticas.

En la Tabla 2 se muestra el promedio y la desviación estándar del número de ciclos utilizados (ciclos de volumen corriente + ciclos de flujo incremental), la duración (en segundos), y el máximo valor de PI alcanzado en los ciclos de flujo incremental.

	Mujer		Hombre	
	Sana	**Moderada**	**Grave**	**Muy grave**
N. ciclos	122 ± 4.2	111.5±9	121.7±28	140.6±35
Tiempo(s)	198.9±86	323.5±40	286.8±43	354.4±62
PImax(cmH_2O)	7.22±3.6	2.61±0.5	4.0±0.7	3.45±0.4

Tabla 2. *Duración, número de ciclos y máxima PI desarrollada en los ciclos de flujo incremental.*

2.4. Procesado de señal

Mediante un algoritmo automático se identificaron en la señal PI los ciclos respiratorios y los tiempos de inicio y fin de contracción diafragmática. Y se estimó en cada ciclo, el valor máximo de presión inspiratoria (PI_{max}), como un indicador de los incrementos de presión inspiratoria.

A partir de los tiempos de inicio y fin de los ciclos respiratorios se estimaron cuatro parámetros en las señales MMG diafragmáticas. De éstos parámetros, tres miden la amplitud de la señal: raíz cuadrada del valor cuadrático medio (RMS), entropía de Rényi (H_α = 0.5) [12] y complejidad de Lempel Ziv Multiestado (LZM, con β = 500) [13], y uno el contenido frecuencial correspondiente al 95 % de la energía del espectro: frecuencia máxima (fmax).

Mediante el coeficiente de correlación de *Pearson* se analizó la relación entre las variaciones de amplitud del parámetro PI_{max} y las variaciones de amplitud de los parámetros MMG. La pendiente de la recta de regresión lineal de esta relación es un parámetro que nos da una medida indirecta de la eficiencia (incremento de presión inspiratoria/incremento parámetro amplitud MMG) de los músculos respiratorios (EMR). Esta medida de EMR se correlacionó con los parámetros PFR para analizar su relación con la severidad obstructiva de los sujetos.

3. Resultados

En la Tabla 3 se muestran los valores medios y de desviación estándar de la correlación entre las variaciones de amplitud del parámetro PI_{max} y las variaciones de amplitud de los parámetros MMG. En todos los grupos se describen tendencias similares en los dos hemidiafragmas. Se observan en promedio, altos valores de correlación. La entropía de Renyi reportó en todos los casos el mayor valor de correlación.

En la Tabla 4 se muestran los valores medios y de desviación estándar de la EMR. Se observa que la EMR disminuye con el grado de severidad del paciente. Aunque

no se tienen grupos homogéneos en cuanto a severidad obstructiva, también se observa que la EMR es mayor en hombres que en mujeres.

La Tabla 5 muestra los valores del coeficiente de correlación entre los parámetros de las PFR, que gradúan la severidad del paciente, y el parámetro EMR. En este caso se han agrupado los valores en función del sexo (mujeres y hombres). En ambos grupos se observan valores de correlación positivos para los parámetros de amplitud de la señal MMG. Esto indica que cuanto mayor es la severidad del paciente (menor valor de los parámetros de las PFR) menor es la EMR, registrándose un mayor incremento en la amplitud de las señales MMG para un mismo valor de PI desarrollada. En cambio, para el parámetro frecuencial se observan coeficientes de correlación negativos, indicando un desplazamiento hacia bajas frecuencias con el aumento de severidad obstructiva del paciente.

En la Figura 1 se muestra un ejemplo gráfico (para ambos hemidiafragmas) de la correlación entre el parámetro espirométrico FEV1% y el parámetro de EMR. Para cada grupo se determinó, la recta de regresión lineal y el coeficiente de correlación de *Pearson* correspondientes (r_F se corresponde con el grupo mujeres y r_M con el grupo hombres). En el grupo mujeres los sujetos sanos se corresponde con el símbolo "*" y los sujetos EPOC moderados con el símbolo ".". En el grupo hombres, los sujetos EPOC severos se corresponden con el símbolo "x" y los sujetos EPOC muy severos con el símbolo "+". Como se observa, en ambos grupos la EMR es mayor cuanto menor es la severidad obstructiva de los sujetos.

4. Conclusiones

En este trabajo se han analizado las señales MMG_I y MMG_D registradas durante un test de flujo incremental, fácil de realizar por pacientes con problemas respiratorios obstructivos como los pacientes con EPOC. Además, se analizó la base de datos en dos grupos: mujeres y hombres, con la intención de encontrar diferencias en la actividad mecánica desarrollada en función del grado de severidad obstructiva.

En todos los grupos de sujetos analizados se ha observado que los pequeños incrementos de PI están correlacionados con las variaciones de amplitud y desplazamiento hacia bajas frecuencias del contenido frecuencial de la señales MMG respiratorias. Además la variación de amplitud de las señales MMG es mayor (y el contenido frecuencial es menor) cuanto mayor es la severidad obstructiva del sujeto. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en [9] para 6 pacientes EPOC hombres. Con el

		MMG Izquierdo				MMG Derecho			
		RMS	**H**	**LZM**	**fmax**	**RMS**	**H**	**LZM**	**fmax**
Mujer	**Sana**	0.88 ± 0.09	0.88 ± 0.10	0.86 ± 0.10	-0.65± 0.39	0.80 ± 0.14	0.81 ± 0.20	0.74 ± 0.28	-0.61 ±0.36
	Moderada	0.81 ± 0.00	0.85 ± 0.00	0.83 ± 0.03	-0.75± 0.10	0.75 ± 0.05	0.81 ± 0.04	0.76 ± 0.08	-0.76 ±0.02
Hombre	**Grave**	0.87 ± 0.08	0.88 ± 0.06	0.84 ± 0.11	-0.39± 0.35	0.88 ± 0.07	0.89 ± 0.05	0.87 ± 0.06	-0.52 ±0.37
	Muy Grave	0.74 ± 0.29	0.77 ± 0.28	0.65 ± 0.49	-0.63± 0.14	0.82 ± 0.04	0.86 ± 0.03	0.81 ± 0.06	-0.55 ±0.26

Tabla 3. *Valores medios y de desviación estándar de los coeficientes de correlación entre las variaciones de amplitud de los parámetros MMG y la presión inspiratoria máxima.*

		MMG Izquierdo				MMG Derecho			
		RMS	**H**	**LZM**	**fmax**	**RMS**	**H**	**LZM**	**fmax**
Mujer	**Sana**	7.79 ± 2.32	2.92 ± 2.00	31.5 ± 23.6	-0.16± 0.17	7.82 ± 4.68	3.14 ± 2.44	31.6 ± 28.2	-0.61 ±0.22
	Moderada	2.04 ± 1.20	0.61 ± 0.07	6.82 ± 0.42	-0.03± 0.01	2.57 ± 1.35	0.74 ± 0.12	8.42 ± 1.32	-0.76 ±0.00
Hombre	**Grave**	5.08 ± 4.43	1.54 ± 0.58	15.7 ± 6.02	-0.06± 0.05	3.86 ± 1.46	1.59 ± 0.29	17.6 ± 3.88	-0.52 ±0.05
	Muy Grave	2.18 ± 0.89	1.08 ± 0.24	6.94 ± 6.73	-0.07± 0.01	2.07 ± 1.46	1.05 ± 0.41	10.7 ± 2.28	-0.55 ±0.02

Tabla 4. *Valores medios y de desviación estándar de la eficiencia de los músculos respiratorios.*

Grupos estudio	**Parámetros**	MMG Izquierdo				MMG Derecho			
		RMS	**H**	**LZM**	**fmax**	**RMS**	**H**	**LZM**	**fmax**
Mujer	FEV1%	0.993	0.962	0.947	-0.888	0.956	0.938	0.904	-0.858
	FEV1/FVC%	0.931	0.745	0.714	-0.624	0.796	0.706	0.652	-0.570
	DLCO%	0.388	0.292	0.288	-0.316	0.447	0.314	0.323	-0.280
	KCO%	0.034	-0.049	-0.048	-0.006	0.115	-0.016	0.007	0.019
	Me ± STD	0.587±0.46	0.488±0.45	0.475±0.44	-0.458±0.38	0.578±0.38	0.486±0.42	0.472±0.39	-0.422±0.38
Hombre	FEV1%	0.688	0.711	0.703	-0.125	0.658	0.612	0.790	-0.048
	FEV1/FVC%	0.427	0.480	0.567	0.122	0.410	0.479	0.680	-0.109
	DLCO%	0.730	0.677	0.516	-0.091	0.692	0.544	0.732	-0.014
	KCO%	0.260	0.129	0.132	-0.133	0.536	0.376	0.267	0.040
	Me ± STD	0.527±0.22	0.499±0.27	0.480±0.25	-0.057±0.12	0.574±0.13	0.503±0.1	0.617±0.24	-0.033±0.06

Tabla 5*. Coeficientes de correlación entre los parámetros de las pruebas funcionales respiratorias y la eficiencia de los músculos respiratorios. RMS = Raíz cuadrática media, H = Entropía de Rényi, MLZ = Lempel-Ziv Multiestado, fmax = frecuencia máxima, FEV1 = Volumen espiratorio forzado sobre el primer segundo, FVC = Capacidad vital forzada, DLCO = Difusión pulmonar para el monóxido de carbono, KCO = Coeficiente de transferencia de monóxido de carbono, %= porcentaje con respecto al valor predicho, Me = media, STD = desviación estándar*

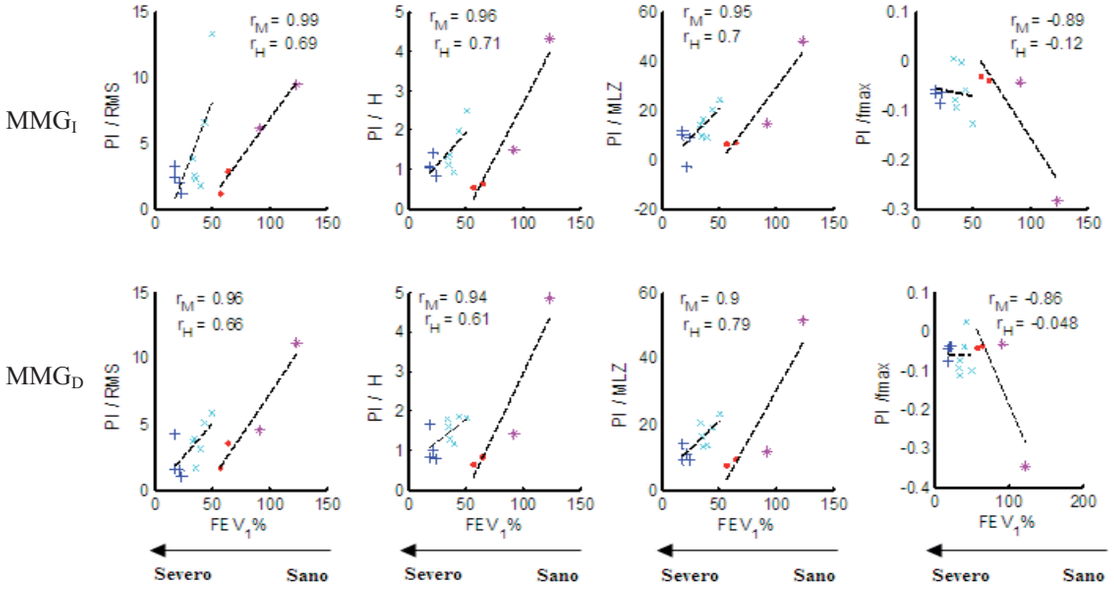


Figura 1. *Gráficos de correlación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1%) y la pendiente de recta de regresión lineal obtenida entre la presión inspiratoria máxima y los parámetros extraídos de las señales MMG_I (superior) y MMG_D (inferior). RMS = Raíz cuadrática media, H = Entropía de Rényi, MLZ = Lempel-Ziv Multiestado, fmax = frecuencia maxima. Coeficiente de correlación r_M = grupos mujeres y r_H grupos hombres. Grupo mujeres: sanas (.) y EPOC moderadas (o), y grupo hombres: graves (+) y muy graves (*).*

incremento del número de sujetos en el grupo hombres, la correlación entre las variaciones de amplitud de IP_{max} y las variaciones de amplitud de los parámetros MMG reportó mayores valores medios de correlación y menores valores de desviación estándar en comparación con los obtenidos en el estudio preliminar [9].

Los parámetros espirométricos correlacionaron mejor con el parámetro de eficiencia muscular respiratorio. Siendo más pronunciado en el grupo mujeres. En este caso, el parámetro de eficiencia obtenido de las variaciones de IP y el parámetro RMS reportaron mayores valores de correlación en el grupo mujeres (en ambos hemidiafragmas). Por otra parte, los parámetros de intercambio de gases correlacionaron mejor en el grupo hombres. Este comportamiento se observó más pronunciado para el parámetro DLCO% en el MMG_L.

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que la información que proporcionan las señales MMG de músculos respiratorios podría ser utilizada para evaluar el esfuerzo muscular respiratorio y la eficiencia muscular respiratoria en sujetos sanos y en pacientes con EPOC.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado parcialmente por una beca FI-AGAUR y por el proyecto TEC2010-21703-C03-01 del Ministerio de Ciencia y Innovación de España.

Referencias

[1] J. Askanazi, P.A. Silverberg, R.J. Foster, A.I. Hyman, J. Milic-Emili and J.M. Kinney, "Effects of respiratory apparatus on breathing pattern", J. Appl. Physiol.: Respirat. Envirom. Exercise Physiol. 48, pp. 577-580, 1980.

[2] C. Orizio, "Muscle Sound: bases for the introduction of a mechanomyogaphic signal in muscle studies," Crit. Rev. Biomed. Eng., 21, pp. 201–243, 1993

[3] M. Petitjean, B. Maton, and J.-C. Cnockaert, "Evaluation of human dynamic contraction by phonomyography", J. Appl. Physiol., 73, pp. 2567-2573, 1992

[4] D. B. Smith, T. J. Housh, G. O. Johnson, T. K. Evetovich, K. T. Ebersole, and S. R. Perry, "Mechanomyographic and electromyographic responses to eccentric and concentric isokinetic muscle actions of the biceps brachii", Muscle & Nerve, 21, pp. 1438-1444, 1998

[5] 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

[6] 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

[7] M. J. Stokes and P. A. Dalton, "Acoustic myographic activity increases linearly up to maximal voluntary isometric force in the human quadriceps muscle," J. Neurol. Sci., 101, pp.163–167, 1991.

[8] 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.

[9] L. Sarlabous, A. Torres, J.A. Fiz, J. Gea, J.M. Martínez-Llorens and R. Jané, "Evaluation of the respiratory Muscular Function by means of Diaphragmatic Signals in COPD Patients," 31th Ann. Conf. IEEE-EMBS, pp: 3925-3928, 2009.

[10] B. R. Celli, W. MacNee and committee members, "Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper" Eur Respir. J.; 23: pp. 932–946, 2004

[11] A. Torres, J.A. Fiz, R. Jané, E. Laciar, B. Galdiz, J. Gea and J. Morera, "Rényi Entropy and Lempel-Ziv Complexity of Mechanomyographic Recordings of Diaphragm Muscle as Indexes of Respiratory Effort," 30th Ann. Conf. IEEE-EMBS, 2008

[12] L. Sarlabous, A. Torres, J.A. Fiz, J. Gea, B. Galdiz and R. Jané, "Multistate Lempel-Ziv Index Interpretation as a Measure of Amplitude and Complexity Changes," 31th Ann. Conf. IEEE-EMBS, 2009

Uso del método de Split Bregman para la resolución del problema de *compressed sensing* en imagen de resonancia magnética dinámica cardiaca para pequeño animal

P. Montesinos[1], J.F. Pérez-Juste Abascal[1], J. Chamorro[1], C. Chavarrías[2], M. Benito[2], J.J. Vaquero[1], M. Desco[1,2,3]

[1] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España, {pmontesinos@mce.hggm.es}

[2] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[3] Centro de investigación biomédica en red en salud mental (CIBERSAM), Madrid, España

Resumen

La imagen dinámica de resonancia magnética en pequeño animal es una herramienta muy importante en el estudio de enfermedades cardiovasculares. La reducción de los tiempos de adquisición de este tipo de imágenes es especialmente relevante para la obtención de imágenes de calidad con una buena resolución espacial y temporal. Actualmente existen diversas técnicas de aceleración que permiten reducir estos tiempos de adquisición, entre ellas la técnica de 'compressed sensing', en auge en los últimos años. Ésta técnica permite la reconstrucción de una imagen a partir de datos submuestreados mediante el uso de métodos de reconstrucción no lineales que minimizan la variación total de la imagen. Recientemente el método de Split Bregman ha demostrado ser computacionalmente eficiente para resolver este problema en imágenes de resonancia magnética. En este trabajo se amplía la metodología de Split Bregman para minimizar la variación total espacial y temporal en imágenes dinámicas, y se aplica a imágenes cardiacas de pequeño animal. Los resultados preliminares muestran que con la metodología propuesta es posible reducir el tiempo de adquisición hasta 5 veces manteniendo la calidad de imagen.

1. Introducción

En las aplicaciones cardiovasculares el tiempo de adquisición es crucial para obtener imágenes con buena resolución espacial y temporal. Por esta razón existe un gran interés en las técnicas de aceleración dentro de este campo, que ha promovido la aparición de un gran número de métodos de aceleración en los últimos años [1-7], entre los que se incluye la técnica de compressed sensing utilizada en este trabajo.

La técnica de compressed sensing se basa en la posibilidad de reconstruir de manera exacta una imagen a partir de un conjunto datos submuestreados de manera aleatoria, mediante la aplicación de un método de reconstrucción no lineal y con el único requisito de que la imagen a reconstruir sea dispersa (sparse) en el espacio de la imagen o en algún espacio transformado [8]. Una imagen se considera sparse cuando contiene información redundante y por tanto puede ser compresible. La calidad de reconstrucción de la imagen depende fundamentalmente del submuestreo y de la elección del espacio transformado [9].

Mientras que sólo algunas imágenes son directamente compresibles en el espacio de la imagen, como es el caso de la angiografía [9], la mayoría de las imágenes son compresibles en el espacio del gradiente. Para comprimir en este espacio se minimiza la norma-1 del gradiente de la imagen, lo que se denomina la Variación Total (VT). En el caso de las aplicaciones dinámicas, éstas son compresibles no sólo en el espacio sino también el tiempo, esto se consigue minimizando la variación total en espacio y tiempo.

Dentro de la gran variedad de algoritmos de reconstrucción existentes, el método de Split Bregman [12, 13] y métodos similares [14] han demostrado ser más eficientes desde el punto de vista computacional para problemas de alta dimensionalidad que métodos clásicos de optimización.

En este trabajo se amplía la formulación de Split Bregman para la minimización de la variación total a espacio y tiempo, y se estudia su aplicabilidad en estudios cardiacos dinámicos de resonancia magnética de pequeño animal. Para ello, se llevaron a cabo varias simulaciones a partir de un conjunto de datos de cine cardiaco de rata adquiridos con la técnica de gating retrospectivo [16]. Este tipo de imagen resulta muy útil para estimar la función cardiaca, evaluar la motilidad del corazón y cuantificar la fracción de eyección en pequeño animal.

2. Metodología

2.1. Reconstrucción

La reconstrucción de la imagen en el problema de compressed sensing se resuelve mediante optimización con restricciones [8], que para el caso dinámico se describe de la siguiente manera

$$\min_{u} \left\|\nabla u\right\|_1 + \left\|D_t u\right\|_1 \quad \text{tal que } Fu = f \,,$$

donde $\nabla = (D_x, D_y)$ es el gradiente y D_x, D_y y D_t son las derivadas espaciales y temporales respectivamente, $\|\cdot\|_1$ es la noma L1, $\|\nabla u\|_1$ es la variación total espacial y $\|D_t u\|_1$ es la variación total temporal.

El problema descrito puede resolverse de manera sencilla y eficiente aplicando la formulación de Split Bregman. Dicha formulación define el siguiente problema equivalente:

$$\min_{d_x,d_y,d_t,w,u} \|(d_x,d_y)\|_1 + \|d_t\|_1 + \frac{\mu}{2}\|Fu - f^k\|_2^2$$
$$+\frac{\lambda}{2}\|d_x - D_x u - b_x^k\|_2^2 + \frac{\lambda}{2}\|d_y - D_y u - b_y^k\|_2^2$$
$$+\frac{\lambda}{2}\|d_t - D_t u - b_t^k\|_2^2,$$

Donde cada b_i representa la iteración de Bregman encargada de imponer la restricción y las nuevas variables, d_i permiten la separación de los funcionales L2 y L1. Para más detalle pueden consultarse los trabajos de Goldstein y Wang [13, 17].

2.2. Datos

Los datos utilizados en este trabajo fueron adquiridos en el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital Gregorio Marañón, donde se dispone de un equipo de resonancia magnética Bruker 7/210 USR (Ultra Shielded) con campo magnético principal de 7 Teslas.

Los datos originales, muestreados completamente de acuerdo con el criterio de Nyquist, fueron adquiridos con una secuencia IntraGate FLASH [16] con los siguientes parámetros: TE = 2.43 ms, TR = 8 ms, número total de repeticiones = 200, número de frames que componen el cine = 8, tamaño de matriz = 192x192, FOV = 4.8x4.8 cm y grosor de rodaja = 1.2 mm en un tiempo de adquisición total de 5 min 7s. Se utilizó una antena lineal de volumen para transmisión y una antena phased array específica para aplicaciones cardiacas en recepción.

Las reconstrucciones de los diferentes elementos de cada elemento del phased array se realizaron de manera independiente y posteriormente se combinaron utilizando una suma de cuadrados.

2.3. Patrones de submuestreo

Es bien sabido que el tiempo de adquisición de una imagen depende directamente del número de codificaciones de fase adquiridas; por este motivo los datos submuestreados se obtuvieron eliminando de manera cuasi-aleatoria codificaciones de fase de los datos originales. Para ello, se utilizó en un patrón de submuestreo de densidad variable [9], formado a partir de una función de probabilidad que mantiene de manera fija un determinado porcentaje de las líneas centrales del espacio-k y otorga mayor probabilidad de muestreo a los datos en función de su distancia al centro del espacio-k (Fig. 1). Con este tipo de patrón se consigue preservar con mayor probabilidad las zonas centrales del espacio-k, donde se encuentra la mayor parte de la información de la imagen.

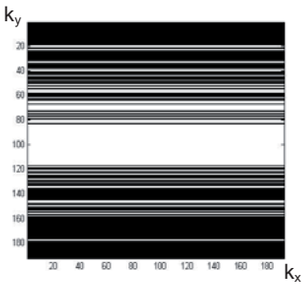


Figura 1. *Ejemplo de patrón de submuestreo de densidad variable. Las líneas en negro representan las codificaciones de fase eliminadas de la matriz de datos*

Con el fin de establecer el factor de aceleración que es posible obtener para esta aplicación, se generaron y aplicaron diferentes patrones de submuestreo, variando en cada caso el porcentaje de datos originales conservados.

En los resultados preliminares que se muestran a continuación se aplicó el mismo patrón de submuestreo a todos los frames que forman parte del cine cardiaco.

2.4. Evaluación de las reconstrucciones

Además de la inspección visual de las imágenes reconstruidas, se estableció como criterio cuantitativo el Mean Squared Error (MSE) calculado sobre una región de interés delimitada alrededor del corazón.

3. Resultados

En la Figura 2 se pueden ver los errores obtenidos para los diferentes frames que componen la secuencia de cine cardiaco en función de los diferentes porcentajes de datos conservados.

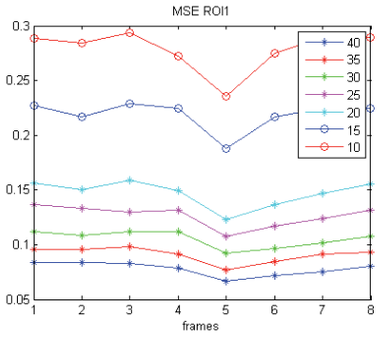


Figura 2. *Errores en función del porcentaje de datos conservados*

En la Figura 3 se muestran algunas de las reconstrucciones obtenidas: A) imagen obtenida a partir de los datos completamente muestreados y reconstruidos mediante una transformada de Fourier; B) imagen reconstruida a partir del 20% de los datos originales, aplicando la metodología Split Bregman; C) imagen reconstruida a partir del 35% de los datos originales, aplicando la metodología Split Bregman y D) imagen

reconstruida, a partir del 35% de los datos originales, reconstruida mediante un relleno de ceros y su correspondiente transformada de Fourier.

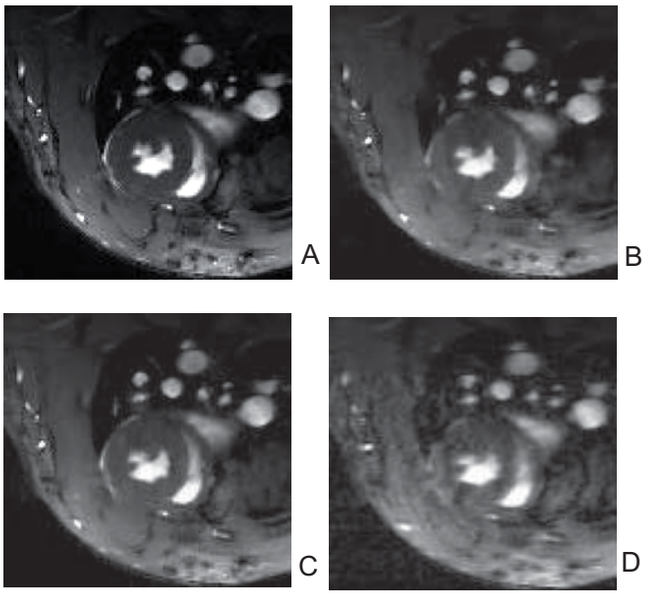


Figura 3. *A) imagen completa. B) Usando el 20% de datos, reconstrucción Split Bregman. C) Usando el 35% de datos, reconstrucción Split Bregman. D) Usando el 35% de datos, relleno con ceros*

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha presentado la metodología de Split Bregman para minimizar la variación total espacial y temporal de imágenes dinámicas. Esta metodología permite reconstruir las imágenes a partir de un 20% de los datos originales con un bajo error (Fig. 2).

En los resultados mostrados en la Figura 3 se pueden apreciar ciertos artefactos en la imagen reconstruida para porcentajes de datos conservados en torno al 20% (B), a pesar de estos artefactos la calidad de la imagen es aceptable. Estos artefactos desaparecen completamente en el caso del 35% (C), siendo la calidad de la imagen semejante a la imagen original. Se ha comprobado que para el mismo porcentaje de datos una reconstrucción basada en relleno de ceros y su transformada de Fourier es marcadamente peor que la misma imagen reconstruida utilizando la metodología propuesta (C y D).

Si se tienen en cuenta tanto los valores de errores obtenidos, como las conclusiones extraídas del análisis visual, las aceleraciones que se pueden obtener para esta aplicación serán superiores a un factor 2.8 (35% de los datos originales). Este factor puede alcanzar hasta un valor 5 (20% de los datos originales) dependiendo de la aplicación concreta con la que se esté trabajando y por tanto de la tolerancia a artefactos deseada en la imagen final. Esta aceleración es superior a la que se podría conseguir con otras técnicas de aceleración convencionales, como es el caso de la imagen en paralelo, con la que no se esperan aceleraciones superiores a un factor 2.

Finalmente hay que señalar que en estos resultados preliminares se aplicó el mismo patrón de submuestreo a todos los *frames* del cine cardiaco. Cabe esperar que aplicando patrones de submuestreo más complejos se obtengan factores de aceleración aún mayores; actualmente se está estudiando la aplicación de submuestreos aleatorios en espacio y tiempo.

Como conclusión, se puede afirmar que la formulación de Split Bregman para la minimización de la variación total del tiempo y el espacio es un método prometedor para reducir el tiempo de adquisición en imágenes dinámicas de resonancia magnética cardiaca de pequeño animal.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Red RECAVA) y la Comunidad de Madrid y los Fondos FEDER (proyecto ARTEMIS-S2009DPI-1802).

Referencias

[1] B. Madore et al., “Unaliasing by Fourier-encoding the overlaps using the temporal dimension (UNFOLD), applied to cardiac imaging and fMRI,” Magn Reson Med, vol. 42, pp. 813–828, 1999.

[2] J. Tsao et al., “k-t BLAST and k-t SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations,” Magn Reson Med, vol. 50, pp. 1031–1042, 2003.

[3] M. Lustig et al., "k-t SPARSE: High Frame Rate Dynamic MRI Exploiting Spatio-Temporal Sparsity" Proc. Int. Soc. Mag. Reson. Med., Seattle, WA, 2006, p. 2420

[4] N. Aggarwal et al, “Patient-adapted reconstruction and acquisition dynamic imaging method (PARADIGM) for MRI,” Inverse Probl, vol. 24, 2008.

[5] H. Jung et al., “k-t FOCUSS: a general compressed sensing framework for high resolution dynamic MRI,” Magn Reson Med, vol. 61, pp. 103–116, 2009.

[6] H. Pedersen et al., “k-t PCA: temporally constrained k-t BLAST reconstruction using principal component análisis”. Magn Reson Med. 2009 Sep;62(3):706-16.

[7] D. Liang et al., ``K-T ISD: Compressed sensing with iterative support detection for dynamic MRI", to appear Proc. of IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2011. accepted, 10/2010.

[8] E. J. Candès et al., "Robust uncertainty principles: exact signal reconstruction from highly incomplete frequency information". IEEE Trans. Inform. Theory, 52(2) 489-509. 2006.

[9] M. Lustig et al., "Sparse MRI: The Application of Compressed Sensing for Rapid MR Imaging", Magnetic Resonance in Medicine, 2007; 58(6):1182-1195

[10] A.M. Bruckstein et al., "From Sparse Solutions of Systems of Equations to Sparse Modeling of Signals and Images", SIAM Review, Vol. 51, No. 1, Pages 34-81, February 2009.

[11] E Garduño et al., “Reconstruction from a few projections by l1-minimization of the Haar transform”, Inverse Problems 27, 055006, 2011

[12] S. Osher et al., “An Iterative Regularization Method for Total Variation-Based Image Restoration”. Multiscale Model. Simul. 4, pp. 460-489, 2005.

[13] T. Goldstein et al., "The Split Bregman Method for L1 Regularized Problems." SIAM Journal on Imaging Sciences. Volume 2, Issue 2, pp. 323-343 (2009).

[14] L. He et al. “MR image reconstruction from undersampled data by using the iterative refinement procedure”. PAMM, 7: 1011207–1011208.

[15] S. Lingala et al., “Accelerated Dynamic MRI Exploiting Sparsity and Low-Rank Structure: k-t SLR”, IEEE Transactions on Medical Imaging, 30, Issue 5, 1042 - 1054, 2011.

[16] S.M Bovens et al., “Evaluation of infarcted murine heart function: comparison of prospectively triggered with self-gated MRI” NMR Biomed. 2011 Apr;24(3):307-15.

[17] Y. Wang et al., “A new alternating minimization algorithm for total variation image reconstruction”, SIAM J. Imaging Sci, 248-272, 2008

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Miscelánea 2

Moderadores: Javier Saiz, Pere Caminal
Aula C: HP

ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL

Salvar vidas, un valor para tu empresa

El futuro de millones de niños depende del acceso a las vacunas. Por eso, "la Caixa" y su Obra Social, a través de su programa de Cooperación internacional, colaboran con GAVI Alliance en la lucha contra la mortalidad infantil.

Tu empresa puede adherirse a esta iniciativa solidaria sumándose a la ***ALIANZA EMPRESARIAL PARA LA VACUNACIÓN INFANTIL***. "la Caixa" garantiza que todas las aportaciones se destinarán íntegramente a la vacunación de niños.

Una acción de responsabilidad social corporativa con mucho futuro. El futuro de millones de niños.

Obra Social
Fundación "la Caixa"

UNICEF Etiopía / Indiras Getachew

Alianza Empresarial para la Vacunación Infantil · Una iniciativa de "la Caixa"
GAVI ALLIANCE
"la Caixa"

Participa con tu empresa.
Infórmate en el 902 22 30 40,
en cualquier oficina de "la Caixa"
o en www.laCaixa.es/ObraSocial

Estudio de Simulación de los Mecanismos Electrofisiológicos del Fenotipo de Insuficiencia Cardíaca

J.F. Gómez García, K. Cardona Urrego, J. Sáiz Rodríguez, J.M. Ferrero de Loma-Osorio, B. Trénor Gomis

Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH), Universidad Politècnica de València, Valencia, España, btrenor@eln.upv.es

Resumen

La prolongación de la duración del potencial de acción (APD) y la alteración en la evolución del calcio intracelular (Ca^{+2}) en miocitos ventriculares son comúnmente observados en patologías como la insuficiencia cardíaca (IC). Este estudio describe un modelo matemático de la IC humana, usando una versión modificada de la formulación de Grandi et al. del potencial de acción ventricular humano, que incluye la corriente lenta de sodio (I_{NaL}). Se ha realizado un análisis de sensibilidad para investigar cómo la variabilidad publicada en el remodelado de IC puede modular las principales características electrofisiológicas (CE) en IC. Las simulaciones reproducen las observaciones experimentales encontradas en miocitos afectados de IC. El APD_{90} se incrementó un 24% respecto a miocitos sanos, el calcio diastólico aumentó ligeramente, mientras que el pico sistólico se redujo en un 41% respecto a las condiciones normales. Del análisis de sensibilidad se deduce que el APD es especialmente sensible a la I_{NaL} y a la I_{NaK}. Los parámetros más influyentes en la evolución del calcio intracelular son la I_{SERCA}, I_{NaL}, I_{NaK}, I_{leak}, $I_{Ca,b}$ y la I_{NCX}.

1. Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico causado por la incapacidad del corazón para suministrar sangre a los tejidos, y tiene una gran variabilidad en su etiología. Las causas más frecuentes del desarrollo de IC son el infarto de miocardio, una sobrecarga de presión, una sobrecarga de volumen, la miocarditis viral, miocardiopatía tóxica y las mutaciones en genes que codifican las proteínas del sarcómero o el citoesqueleto.

Anormalidades en la electrofisiología de aurículas y ventrículos humanos con IC han sido reconocidas durante más de cuatro décadas. El remodelado de la electrofisiología de miocitos ventriculares humanos y de animales ha sido descrito en diferentes modelos de IC. La prolongación de la duración del potencial de acción (APD) es un distintivo de las células y tejidos afectados de IC, independientemente de su etiología, y ha sido observada tanto en miocitos aislados como en preparaciones ventriculares (1-3). La prolongación del potencial de acción (AP) es heterogénea, desembocando en un aumento en la inhomogeneidad fisiológica de las propiedades eléctricas del corazón afectado de IC.

En el contexto de la IC, la alteración de la homeostasis del calcio (Ca^{+2}) conlleva anormalidades en el acoplamiento excitación-contracción (4; 5). Estos cambios incluyen una reducción en la amplitud del transitorio de calcio, así como un aumento de la duración del mismo, y un alargamiento en la tasa de decaimiento, además de una reducción de la concentración de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico (RS).

Las concentraciones de sodio y calcio intracelular ($[Na^+]_i$; $[Ca^{+2}]_i$) están fuertemente ligadas en miocitos ventriculares con IC; la $[Na^+]_i$ es incrementada y un prominente aumento de la corriente lenta de sodio (I_{NaL}) ha sido documentado, la cual ha sido propuesta como una diana terapéutica (6). El incremento de la I_{NaL} contribuye a una acumulación de Ca^{2+} en IC. Un incremento anormal de Ca^{2+} empeora la contractilidad (a través de la función diastólica) y el ritmo cardíaco (a través de liberaciones espontáneas tardías de calcio, y despolarizaciones tardías DADs) (7).

El principal objetivo de este estudio es desarrollar un modelo matemático de IC, usando para ello el modelo de Grandi et., al (GPB) (8) para el potencial de acción de miocitos ventriculares humanos, y realizar un análisis de sensibilidad para investigar cómo la variabilidad publicada en IC puede modular las principales características electrofisiológicas en IC.

2. Métodos

En este estudio, el modelo de potencial de acción (PA) formulado por Grandi et al. (8) (modelo GPB) se usó para simular la actividad eléctrica de los miocitos ventriculares humanos. Este modelo proporciona una herramienta poderosa para explorar las anormalidades en la repolarización que tienen lugar en los miocitos afectados de IC.

Se introdujo y modificó la formulación de la I_{NaL} propuesta por Hund et al. (9) para miocitos ventriculares caninos, usando el formalismo de Hodgkin – Huxley (ver las ecuaciones 1 hasta 4).

$$I_{NaL} = \bar{g}_{NaL} \cdot m_L^{\,3} \cdot h_L \cdot (V - E_{NaL}) \qquad (1)$$

$$\alpha_{m,L} = \frac{0.32 \cdot (V_m + 47.13)}{1 - e^{(-0.1 \cdot (V_m + 47.13))}} \qquad (2)$$

$$\beta_{m,L} = 0.08 e^{\left(-V_m / 11\right)} \qquad (3)$$

$$h_{L,\infty} = \frac{1}{1 - e^{\left((V_m+91)/6.1\right)}} \qquad (4)$$

La máxima conductancia (g_{NaL}) y la constante de tiempo de inactivación (τ_{hL}) fueron modificadas para reproducir los datos de I_{NaL} obtenidos de miocitos ventriculares humanos por Maltsev et al. (10). Ellos midieron una relación I_{NaL}/I_{NaT} de 0.1% aproximadamente, usando un protocolo de '*voltage clamp*'. Asimismo, se simularon sus experimentos para ajustar la g_{NaL} cuyo valor es de 0.015 mS/µF. También, se incluyó el efecto de la temperatura en la dinámica del canal iónico, publicado experimentalmente por Maltsev et al. (12) para miocitos ventriculares humanos, multiplicando τ_{hL} por un factor Q10 de 2.2 (11), alcanzando los 233ms a los 37ºC.

Una vez fue introducida la formulación de la I_{NaL} en el modelo de GPB, se realizaron cambios en los principales canales iónicos para simular la IC. En este trabajo, proponemos cambios específicos en la formulación de varias corrientes iónicas del modelo de GPB, basadas en observaciones experimentales (1; 2; 13-15) y estudios de simulación previos (16-18), para reproducir los cambios experimentales publicados en el PA y la evolución del calcio en miocitos afectados de IC.

En primer lugar, la densidad de corriente y la constante de tiempo de inactivación de la I_{NaL} fueron incrementadas como han sido descritas en diversos modelos de IC (14; 19). En segundo lugar, se redujeron las corrientes de potasio (K^+) como han sido también observadas en modelos de humanos y de animales afectados de IC, principalmente la corriente rectificadora de potasio (I_{K1}) y la corriente transitoria (I_{to}) (2; 20). Como ha sido publicado en estudios experimentales, la expresión y la función de la proteína Na^+/K^+-ATPase se reduce en IC (3; 15; 21), por tanto se decremento la actividad de la bomba sodio-potasio (I_{NaK}). Los cambios en la homeostasis del calcio intracelular y del retículo sarcoplásmico (RS) fueron reflejados aumentando la actividad del intercambiador sodio-calcio (I_{NCX}) (16), y disminuyendo la actividad de la proteína del RS Ca^{2+}-ATPase (22) (I_{SERCA}). Para reproducir los cambios observados experimentalmente en la sensibilidad al calcio de los receptores de rianodina (23), la corriente de fugas del RS fue incrementada (I_{leak}) y el EC_{50SR} fue reducido (ver datos suplementarios de Grandi et al. (8)). Finalmente, para equilibrar la extrusión de Ca^{2+} a través de la I_{NCX}, la corriente de fondo de calcio (I_{Cab}) fue modificada como en (18). Del mismo modo, la corriente de fondo de sodio (I_{Nab}) fue reducida a cero, debido a que la extrusión de sodio es regulada por la I_{NaK}.

Para reproducir el fenotipo de la IC y desarrollar el análisis de sensibilidad se estimuló la célula con un ciclo de estimulación básico (CEB) de 1000 ms hasta alcanzar el estado estacionario.

3. Resultados y discusión

Nuestros resultados muestran un incremento del 24% de la duración del PA al 90% de la repolarización (APD_{90}) en condiciones de IC frente a condiciones normales, así como una prolongación del 18% en el APD_{50}, por lo que la triangulación (APD_{90}-APD_{50}) se incrementa un 43% bajo condiciones de IC. Observaciones experimentales similares obtenidas de (2) se muestran en la Figura 1 panel B. El transitorio de calcio bajo condiciones de IC y en condiciones normales se muestra en el Panel C. El nivel diastólico se incrementa ligeramente, mientras el pico sistólico es reducido un 41% respecto a su valor en condiciones normales. Además, nuestro modelo reproduce la ralentización de la tasa de decaimiento del transitorio de calcio (τ_{Ca}) propia de miocitos afectados de IC. En nuestras simulaciones τ_{Ca} se prolonga de 380 ms en condiciones normales, hasta los 630 ms en IC. El lento decaimiento simulado y grabado experimentalmente en (13) es representado en la Figura 1, en los Paneles C y D.

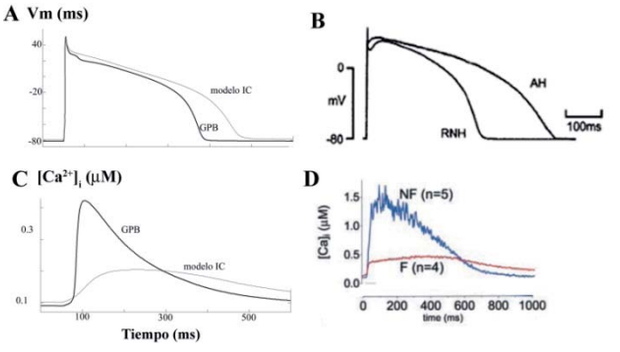


Figura 1. Panel A: PA simulado de miocitos normales (línea oscura) y de miocitos afectados de IC (línea gris). Panel B: PA experimentales obtenidos por Li et al. (2). Panel C: Transitorio de Ca^{2+} simulado. Panel D: Transitorios de calcio experimentales obtenidos por Weber et al. (13).

Para entender mejor los mecanismos iónicos que conducen al fenotipo de IC, realizamos un análisis de sensibilidad del modelo de IC propuesto. Este estudio proporciona comprensión acerca de cómo la variabilidad publicada en el remodelado de IC puede modular las principales características electrofisiológicas en IC. Las propiedades de las corrientes iónicas consideradas en el estudio de sensibilidad fueron las máximas conductancias de la I_{NaL}, la constante de tiempo de inactivación de la misma τ_{hL}, las máximas conductancias de algunas corrientes involucradas en la dinámica del calcio (I_{Cab}, I_{leak}, I_{SERCA}), la máxima conductancia de la I_{K1}, la I_{to}, I_{NaK}, y la máxima actividad de la I_{NCX}.

Los parámetros correspondientes a las diferentes propiedades de las corrientes iónicas fueron variados de su valor remodelado en IC hasta su valor normal en GPB,

o doblando su magnitud. Los índices de porcentajes de cambio y la sensibilidad se calcularon como en Romero et el. (24).

Para resumir la sensibilidad de las características electrofisiológicas consideradas (1ª columna) durante la IC debido a los parámetros iónicos alterados (1ª fila), la Figura 2 Panel A indica la sensibilidad relativa normalizada con la máxima sensibilidad para cada característica en particular. Los signos positivos y negativos indican si el cambio en la corriente iónica y la característica electrofisiológica son directamente o inversamente proporcionales respectivamente. Se puede observar que el APD_{90} es particularmente sensible a la máxima conductancia de la I_{NaK} y la triangulación (APD_{90}-APD_{50}) sin embargo, parece más dependiente de I_{K1}.

Los Paneles B y C destacan el papel de las corrientes (conductancias) que afectan al APD_{90} y a la triangulación bajo condiciones de IC. En el Panel B, I_{NaL} y I_{NaK} son representadas. Cuando la I_{NaL} se somete a un cambio que dobla su magnitud respecto a su valor en IC, el APD se prolonga un 22%, y cuando se sitúa con el valor en condiciones normales (modelo de GPB), esta corriente produce un descenso del 10% respecto a su valor en el modelo de IC. En el Panel B, las simulaciones muestran que I_{K1} produce la variación más importante en la triangulación, en concordancia con Romero et al. (24), en un modelo no patológico.

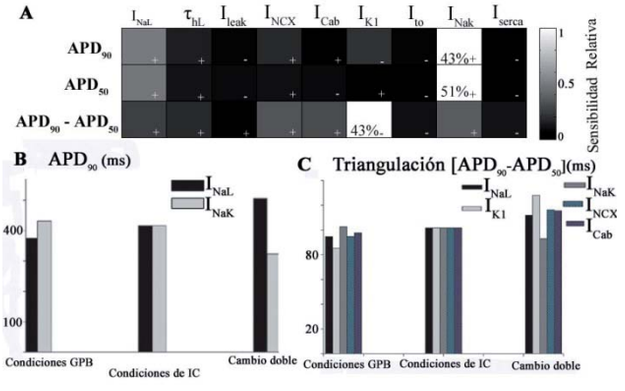


Figura 2. Panel A: Sensibilidad relativa de las propiedades electrofisiológicas (1ª columna) a los cambios en las propiedades de las corrientes iónicas (1ª fila). Se usa una escala de grises. Blanco indica sensibilidad relativa máxima de una propiedad electrofisiológica concreta entre los demás parámetros, mientras negro indica que la propiedad y el parámetro son independientes. Panel B: Cambios en el APD_{90}. Panel C: Triangulación con cambios en I_{NaL}, I_{NaK}, I_{NCX}, I_{K1} y I_{Cab}. El eje x indica las condiciones de simulación; 'Condiciones de IC', es considerado el remodelado del modelo de IC. 'Condiciones GPB', se establecen las condiciones normales del modelo de Grandi et., al. 'Cambio Doble' establece un cambio el doble de la magnitud del parámetro respecto al modelo de IC.

En la Figura 3, el Panel A muestra el análisis de sensibilidad relacionado con las características electrofisiológicas que puede modular el transitorio de calcio. Estas características son el pico sistólico, el nivel diastólico, y el transitorio de caída cuantificado como el tiempo empleado desde el pico sistólico hasta alcanzar el 10% de la amplitud del transitorio (τ_{Ca} decaimiento), además del tiempo en el que el intercambiador I_{NCX} pasa del modo directo al inverso (t_{NCXRP}). De este análisis de sensibilidad se puede determinar que las principales características que determinan el transitorio de Ca^{2+} en IC (3 primeras filas) son principalmente influenciadas por la I_{NaL}, I_{NaK}, la I_{SERCA}, la I_{NCX}, I_{leak} y la I_{Cab}. El momento del cambio del modo directo al inverso de I_{NCX} es principalmente regulado por la I_{SERCA}.

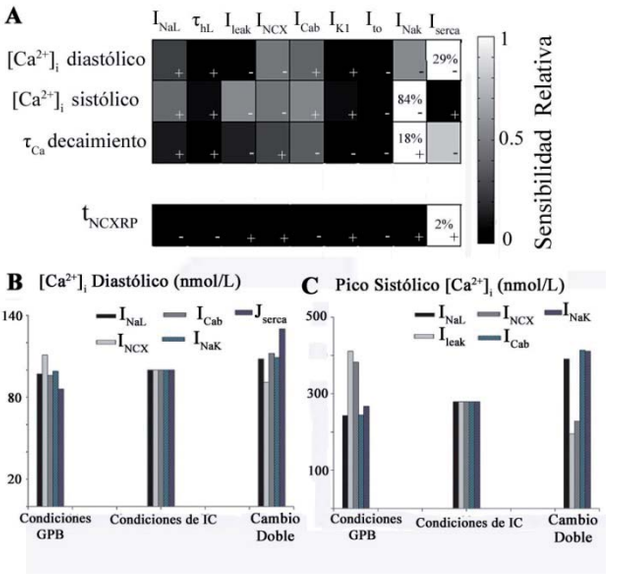


Figura 3. Panel A: Sensibilidad relativa de las propiedades electrofisiológicas (1ª columna) a los cambios en las propiedades de las corrientes iónicas (1ª fila). Cambios en el calcio diastólico (Panel A) y en pico sistólico (Panel B) con cambios en las propiedades iónicas más influentes.

Como se puede observar en el Panel B, cuando la I_{SERCA} se somete a un doble cambio en su magnitud respecto a las condiciones de IC (reducida a la mitad), el nivel diastólico se reduce un 14%, y cuando es establecida como en el modelo de GPB, esta corriente produce un aumento del 30% en el nivel diastólico. En el Panel C, I_{NCX} modifica ligeramente el nivel diastólico pero produce un efecto considerable en el pico sistólico, cuando la actividad de la I_{NCX} es inalterada como en el modelo de GPB. El comportamiento de la I_{NaK} es similar a la I_{NCX} pero esta corriente ejerce un efecto importante en decaimiento τ_{Ca} también. Para terminar, mencionar que la I_{NaL} y la I_{Cab} modifican fuertemente el pico sistólico del Ca^{2+}.

4. Conclusiones

Este estudio de simulación proporciona nuevos puntos de vista en las bases iónicas de los cambios electrofisiológicos que ocurren durante la IC. El análisis de sensibilidad es una herramienta muy útil para mejorar el conocimiento del fenotipo de IC observado en estudios experimentales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido apoyado parcialmente por la comisión europea PreDict (DG-INFSO-224381), por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (TEC2008-02090), por el Programa de Apoyo a l a Investigación y Desarrollo (PAID-06-09-2843) de la Universidad Politécnica de Valencia, y por la Dirección General de Política Científica de la Generalitat Valenciana (GV/2010/078)

Referencias

[1] Beuckelmann DJ, Nabauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. Circulation 1992 Mar;85(3):1046-55.

[2] Li GR, Lau CP, Leung TK, Nattel S. Ionic current abnormalities associated with prolonged action potentials in cardiomyocytes from diseased human right ventricles. Heart Rhythm 2004 Oct;1(4):460-8.

[3] Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? Circ Res 2004 Oct 15;95(8):754-63.

[4] del MF, Johnson CM, Stepanek AC, Doye AA, Gwathmey JK. Defects in calcium control. J Card Fail 2002 D ec;8(6 Suppl):S421-S431.

[5] Hasenfuss G, Maier LS, Hermann HP, Luers C, Hunlich M, Zeitz O, et al. Influence of pyruvate on contractile performance and Ca(2+) cycling in isolated failing human myocardium. Circulation 2002 Jan 15;105(2):194-9.

[6] Undrovinas NA, Maltsev VA, Belardinelli L, Sabbah HN, Undrovinas A. Late sodium current contributes to diastolic cell Ca2+ accumulation in chronic heart failure. J Physiol Sci 2010 Jul;60(4):245-57.

[7] Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. Circ Res 2001 Jun 8;88(11):1159-67.

[8] Grandi E, Pasqualini FS, Bers DM. A novel computational model of t he human ventricular action potential and Ca transient. J Mol Cell Cardiol 2010 Jan;48(1):112-21.

[9] Hund TJ, Rudy Y. Rate dependence and regulation of action potential and calcium transient in a canine cardiac ventricular cell model. Circulation 2004 Nov 16;110(20):3168-74.

[10] Maltsev VA, Undrovinas AI. A multi-modal composition of the late Na+ current in human ventricular cardiomyocytes. Cardiovasc Res 2006 Jan;69(1):116-27.

[11] Nagatomo T, Fan Z, Ye B, Tonkovich GS, January CT, Kyle JW, et al. Temperature dependence of early and late currents in human cardiac wild-type and long Q-T DeltaKPQ Na+ channels. Am J Physiol 1998 Dec;275(6 Pt 2):H2016-H2024.

[12] Maltsev VA, Sabbah HN, Higgins RS, Silverman N, Lesch M, Undrovinas AI. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. Circulation 1998 Dec 8;98(23):2545-52.

[13] Weber CR, Piacentino V, III, Houser SR, Bers DM. Dynamic regulation of s odium/calcium exchange function in human heart failure. Circulation 2003 N ov 4;108(18):2224-9.

[14] Maltsev VA, Silverman N, Sabbah HN, Undrovinas AI. Chronic heart failure slows late sodium current in human and canine ventricular myocytes: implications for repolarization variability. Eur J Heart Fail 2007 Mar;9(3):219-27.

[15] Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. Cardiovasc Res 1999 May;42(2):270-83.

[16] Winslow RL, Rice J, Jafri S, Marban E, O'Rourke B. Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, II: model studies. Circ Res 1999 Mar 19;84(5):571-86.

[17] Zhang Y, Shou G, Xia L. Simulation study of transmural cellular electrical properties in failed human heart. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2005;1:337-40.

[18] Priebe L, Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. Circ Res 1998 J un 15;82(11):1206-23.

[19] Undrovinas AI, Maltsev VA, Sabbah HN. Repolarization abnormalities in cardiomyocytes of dogs with chronic heart failure: role of sustained inward current. Cell Mol Life Sci 1999 Mar;55(3):494-505.

[20] Li GR, Lau CP, Ducharme A, Tardif JC, Nattel S. Transmural action potential and ionic current remodeling in ventricles of failing canine hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002 Sep;283(3):H1031-H1041.

[21] Bundgaard H, Kjeldsen K. Human myocardial Na,K-ATPase concentration in heart failure. Mol Cell Biochem 1996 Oct;163-164:277-83.

[22] Piacentino V, III, Weber CR, Chen X, Weisser-Thomas J, Margulies KB, Bers DM, et al. Cellular basis of a bnormal calcium transients of fa iling human ventricular myocytes. Circ Res 2003 Apr 4;92(6):651-8.

[23] Antoons G, Oros A, Bito V, Sipido KR, Vos MA. Cellular basis for triggered ventricular arrhythmias that occur in the setting of c ompensated hypertrophy and heart failure: considerations for diagnosis and treatment. J Electrocardiol 2007 Nov;40(6 Suppl):S8-14.

[24] Romero L, Pueyo E, Fink M, Rodriguez B. Impact of ionic current variability on hum an ventricular cellular electrophysiology. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009 Jul 31.

Herramienta de planificación quirúrgica para la intervención de pacientes con lipodistrofia facial

J.A. Pérez-Carrasco[1], C. Serrano[1], B. Acha[1], T. Gómez-Cía[2]

[1] Dpto. Teoría de la Señal, ETSIT, Universidad de Sevilla, Sevilla, España {jperez2,cserrano,bacha}@us.es

[2] Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Sevilla, España, tgomezc@gmail.com

Resumen

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), ha pasado a ser una enfermedad crónica en los últimos tiempos gracias al desarrollo de nuevos y potentes medicamentos, permitiendo a los pacientes desarrollar una vida casi normal. Sin embargo uno de los efectos secundarios de los tratamientos del sida es la marcada lipodistrofia que produce en algunas partes del cuerpo. La lipodistrofia es una condición patológica caracterizada por la ausencia focal o general de tejido adiposo. Utilizando diversos materiales inyectables los cirujanos reestablecen estas superficies en el paciente para que adquieran un aspecto físico normal.

En el presente trabajo se ha desarrollado una herramienta de planificación quirúrgica que proporciona al cirujano modelos faciales del paciente junto con medidas del volumen a rellenar. Esto permite al cirujano trabajar con modelos faciales del paciente, reduciendo el tiempo de cirugía y visualizando el resultado final que tendría la operación antes de la intervención real. Los resultados obtenidos de las simulaciones con diversos pacientes han sido recibidos satisfactoriamente por el personal encargado de las intervenciones. Las intervenciones a los pacientes permitirán realizar comparaciones entre los resultados simulados y los obtenidos.

1. Introducción

El VIH o síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una de las enfermedades que más se ha desarrollado en los últimos años. Han pasado los días en que era una enfermedad fatal y se ha convertido en una enfermedad crónica gracias a los avances en la medicación de control. Los retrovirales han reducido la carga viral a niveles indetectables, permitiendo a estos pacientes hacer una vida normal.

Sin embargo uno de los efectos secundarios de los tratamientos del sida es la marcada lipodistrofia [1] que produce en algunas partes del cuerpo. La lipodistrofia es la pérdida de grasa y/o acumulación de la misma en zonas concretas del cuerpo, y supone una de las principales preocupaciones de los pacientes con VIH debido al malestar y estigmatización que implican este tipo de cambios físicos. En particular, más de la mitad (55 por ciento) de las personas con VIH perciben cambios físicos corporales [2]. Concretamente, un 47 por ciento de los pacientes refiere presentar lipoatrofia (pérdida progresiva de grasa subcutánea en piernas, brazos, regiones glúteas y cara) y un 29 por ciento, lipohipertrofia (acumulación de grasa subcutánea o alrededor de las vísceras). La lipodistrofia aparece como efecto derivado de la infección por el VIH, se incrementa con la terapia antirretroviral y afecta en mayor medida a quienes empezaron el tratamiento a finales de la década de los 90. Los fármacos antirretrovirales eran bastante tóxicos, destruían la grasa corporal y causaban en gran medida los problemas de lipodistrofia que vemos en la actualidad. Hoy en día hay una tendencia cada vez mayor hacia el diagnóstico precoz, a iniciar el tratamiento de forma temprana y existen fármacos más variados y con menos incidencia en la lipodistrofia. Los médicos recomiendan completar el tratamiento farmacológico con medidas dietético-nutricionales, ejercicio físico y demás hábitos saludables; además, aconsejan recurrir a apoyo psicológico de especialistas que ayuden a los propios pacientes a vencer sus miedos, a aceptar su situación y a luchar por la mejora de su calidad de vida.

En el caso de las personas con lipodistrofia moderada o grave, en Andalucía se vienen desarrollando desde el año 2003 y a través del Sistema Andaluz de Salud intervenciones de cirugía facial reparadora. Implantes sintéticos faciales no reabsorbibles y relleno con grasa lipoaspirada del propio paciente son las técnicas más empleadas.

El problema fundamental en este tipo de intervenciones radica en que los cirujanos no poseen un modelo de la cara del paciente en condiciones sanas (libre de lipodistrofia), con lo cual se hace difícil saber la cantidad de volumen a incrementar en la superficie facial para conseguir un aspecto natural del rostro del paciente. Asimismo, el cirujano estaría interesado en conocer, con anterioridad a la intervención, el volumen líquido a inyectar para evitar nuevas intervenciones.

El objetivo del presente trabajo es desarrollar una herramienta de planificación quirúrgica, que facilite el trabajo de los cirujanos. En concreto, se está desarrollando una herramienta que, a partir de puntos marcados alrededor de la superficie a rellenar, proporcione una superficie "corregida" en la cara del paciente proporcionando a la vez medidas del volumen a rellenar. La mayor ventaja que esta solución aporta a los médicos es la posibilidad de trabajar con modelos facial del paciente, haciendo las correcciones oportunas en la planificación quirúrgica, reduciendo el tiempo de cirugía y visualizando el resultado final de la operación antes de la misma.

2. Implementación

El estado del arte actual no dispone de una herramienta que implemente los requerimientos del cirujano para la planificación quirúrgica en pacientes con lipodistrofia

facial, lo que valida la novedad del método implementado en el presente trabajo.

En la herramienta software propuesta se parte de un modelo de la superficie facial del paciente obtenido mediante un escáner de superficie. Se elige esta técnica por diferentes razones, entre ellas que es una herramienta muy barata y que es inofensiva para el paciente, evitando otras alternativas, como por ejemplo el TAC, que sometan al paciente a radiaciones innecesarias y que resultan perjudiciales para la salud y calidad de vida del paciente.

Para el desarrollo de esta herramienta hemos usado la librería VTK [4], que funciona en el entorno del lenguaje de programación C++. VTK (Visualization Toolkit) es un conjunto de librerías de código de libre distribución destinadas a la visualización y el procesado de imágenes, basadas en la programación orientada a objetos. El conjunto de funciones implementado es amplio y complejo, pero están diseñadas para ser sencillas de emplear con cualquier lenguaje de programación orientado a objetos, como pueden ser C++, Java o Tcl. VTK permite realizar operaciones sobre imágenes o modelos en dos y tres dimensiones y de generar modelos 2D y 3D con pocas líneas de código.

Los pasos del algoritmo implementado son los siguientes:

1. Carga del modelo de superficie del paciente en el entorno de programación VTK. Este modelo consta de un conjunto de puntos enlazados mediante un mallado que le da el aspecto de superficie tridimensional. La información de textura no es necesaria para el cálculo de la superficie facial deseada ni de volumen necesario en las intervenciones. En la Fig. 1 se muestra una sección de la superficie facial mallada de un paciente cargada en el entorno de programación VTK.

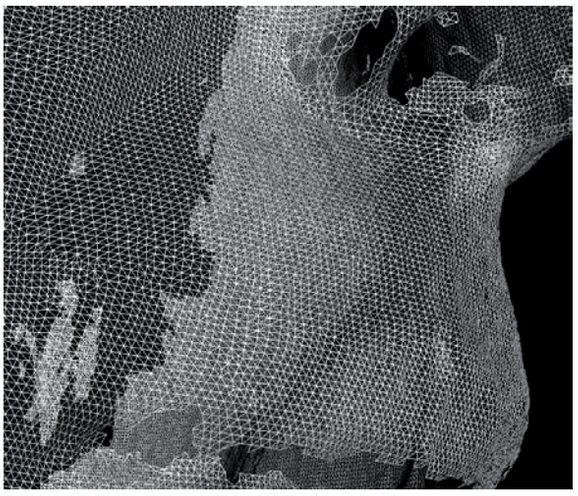


Figura 1. *Uso de mallado triangular para la representación de superficies tridimensionales*

2. Intervención del usuario para la selección de puntos alrededor de la superficie a intervenir. El usuario es libre de seleccionar tantos puntos como considere necesario. El algoritmo calcula nuevos puntos entre ellos y conecta los mismos con una curva sobre la superficie del paciente, de modo que la superficie a ser intervenida queda encerrada por la curva. En la Fig. 1 se muestra un ejemplo de curva en la superficie facial de un paciente.

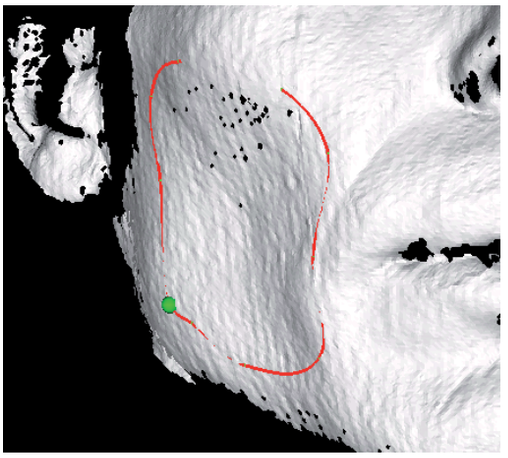


Figura 2. *Ejemplo de curva dibujada por el usuario sobre la superficie facial de un paciente.*

3. Una vez calculados todos los puntos de la curva exterior, el algoritmo tiene que crear una superficie mallada interior a esa curva que sea suave y que no tenga las irregularidades debidas a la lipodistrofia del paciente. Para ello el algoritmo primero calcula y propone un punto central (centroide de los puntos de la curva) por el que se hará pasar a la nueva superficie interpolada. Este centroide podrá ser modificado por el usuario de la herramienta para alterar la superficie reconstruida en la simulación del paciente, de manera que se obtenga un aspecto más natural de acuerdo con la opinión del cirujano.
4. Desde el centroide se trazan líneas a todos los puntos de la curva exterior y se crean nuevos puntos con igual equiespaciado a lo largo de estas líneas. De este modo se crea una malla compuesta de una nube de puntos unidos mediante triángulos encerrados por la curva exterior. Para darle regularidad a esta malla y obtener una superficie más natural, se aplica a esta malla el algoritmo de triangulación de Delaunay [5], que proporciona una superficie bastante regular, que es lo que buscamos en este trabajo. Este algoritmo modifica los puntos de entrada de manera que los triángulos creados en la malla cumplan la *condición de Delaunay*. La condición de Delaunay en espacios bidimensionales dice que una red de triángulos es una triangulación de Delaunay si todas las circunferencias circunscritas de todos los triángulos de la red son vacías, esto es, la circunferencia circunscrita de cada triángulo de la red no debe contener ningún vértice de otro triángulo. Para espacios tridimensionales se utiliza la esfera circunscrita.
5. A continuación, a esta nueva superficie interpolada que ya no presenta las no uniformidades debidas a la pérdida de material adiposo del paciente, se le aplica un suavizado gaussiano. Esto proporciona una superficie aún más regular y natural.
6. El programa calcula la diferencia de volumen entre la nueva superficie interpolada y la superficie original en el modelo facial del paciente y representa

mediante curvas de nivel el volumen computado. Además, el programa muestra por pantalla el modelo facial del paciente que se obtendría con esta nueva superficie calculada.

3. Resultados

Para la evaluación de la herramienta se dispuso de siete modelos de escaneado superficial de distintos pacientes. El algoritmo ha sido evaluado con los modelos disponibles. Las Fig. 3-6 muestran los resultados obtenidos para 4 pacientes diferentes. La figura a) corresponde al modelo de superficie disponible original, b) corresponde al modelo de superficie representado conjuntamente con las curvas de nivel que dan información de volumen y finalmente c) muestra el aspecto del paciente que tendría tras la intervención.

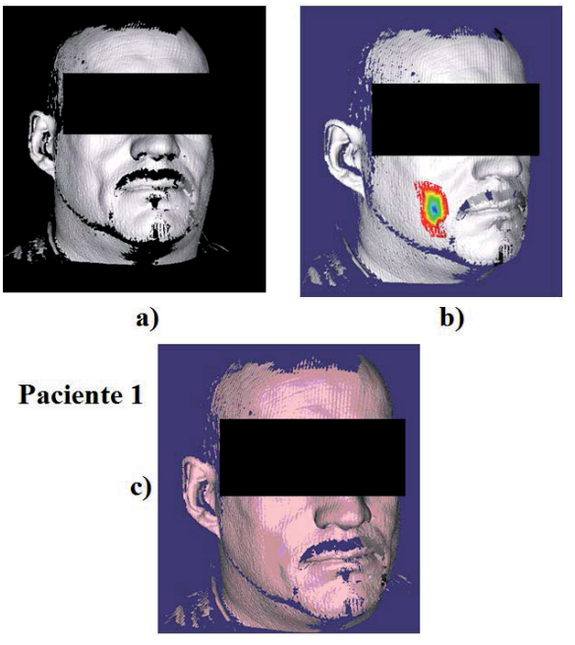


Figura 3. *a) Imagen antes de la reconstrucción, b) Volumen a rellenar, c) aspecto simulado tras la intervención.*

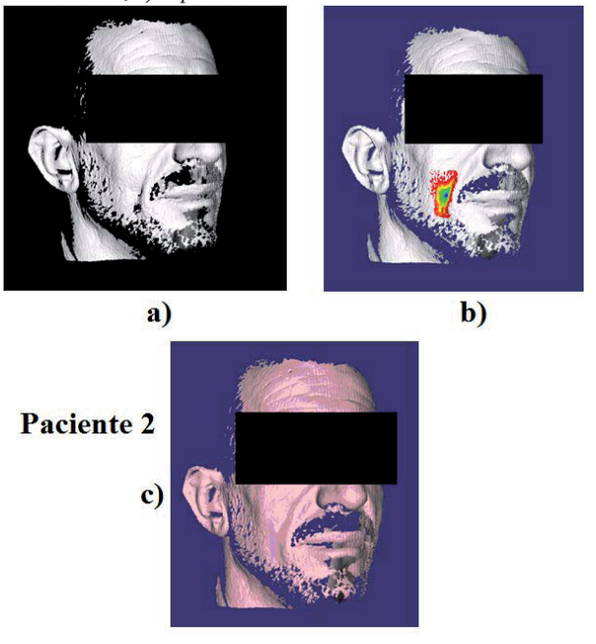


Figura 4. *a) Imagen antes de la reconstrucción, b) Volumen a rellenar, c) aspecto simulado tras la intervención.*

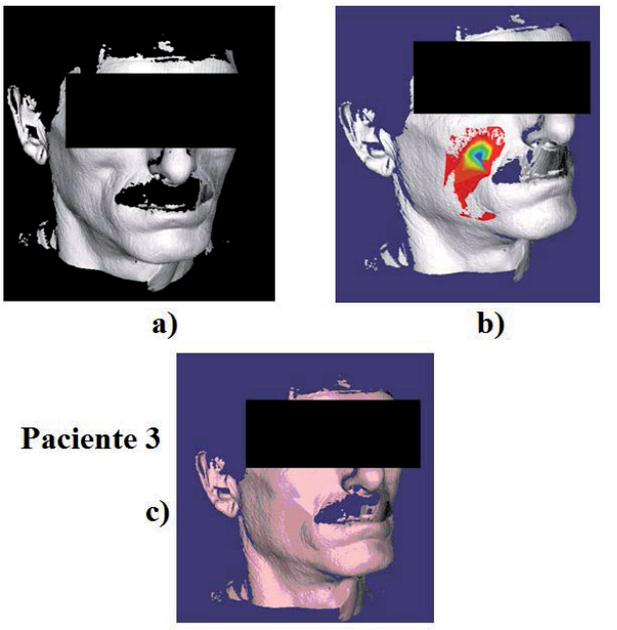


Figura 5.*a) Imagen antes de la reconstrucción, b) Volumen a rellenar, c) aspecto simulado tras la intervención.*

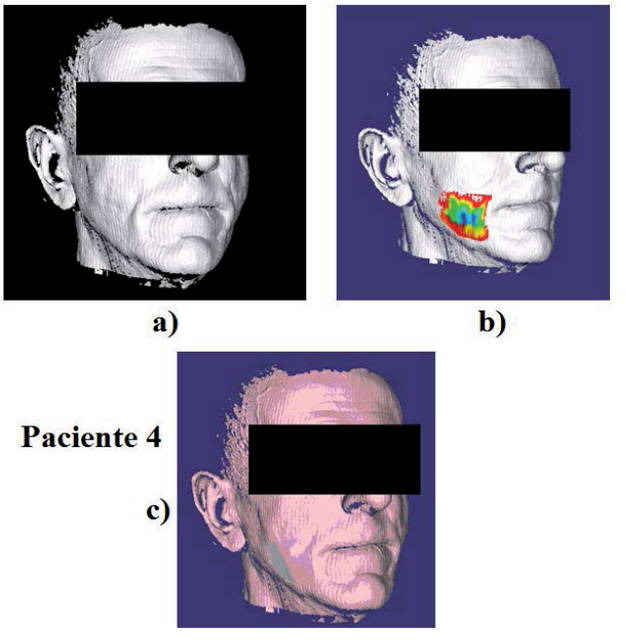


Figura 6.*a) Imagen antes de la reconstrucción, b) Volumen a rellenar, c) aspecto simulado tras la intervención.*

La herramienta ha sido probada satisfactoriamente por el personal encargado de las intervenciones, éste ha manifestado la concordancia entre el volumen inyectado en la intervención y el calculado con la herramienta a posteriori. En el futuro la herramienta será utilizada para la intervención quirúrgica de nuevos casos. Cuando se disponga de imágenes post-operatorias y medidas numéricas de volumen en las intervenciones de los pacientes se podrá realizar una validación más exhaustiva.

4. Conclusiones

Gracias a los medicamentos disponibles se ha conseguido impedir el avance de los efectos del VIH en los pacientes hasta el punto de transformarla de una enfermedad mortal en una enfermedad crónica. Sin embargo, los tratamientos junto con la enfermedad tienen efectos físicos de entre los cuales se puede resaltar la lipodistrofia, principalmente en el rostro.

La intervención mediante cirugía es a día de hoy la solución más eficaz. Para facilitar la planificación de tales intervenciones se ha desarrollado una herramienta de planificación quirúrgica en el entorno de programación VTK. Esta herramienta es un gran apoyo para el cirujano encargado de la misma, ya que permite visualizar resultados antes de la intervención, reduciendo así el tiempo requerido de planificación de intervención, reduciendo el número de repetición de intervenciones en caso de problemas y/o insatisfacción del paciente con los resultados.

En el futuro se espera disponer de modelos de más pacientes y de obtener imágenes de los pacientes tras la intervención, de manera que puedan ser comparadas con las imágenes obtenidas mediante simulación. Además será posible también comparar los valores numéricos de volumen y contrastarlos con los valores obtenidos en las simulaciones.

La adición de nuevas mejoras en el software tras escuchar las opiniones del personal especialista hará que la herramienta sea aún más eficaz, fácil de manejar y que proporciones modelos más naturales de superficie facial en los pacientes.

Agradecimientos

Los autores quieren dar las gracias a la Unidad de Cirugía Plástica del Hospital Virgen del Rocío por proporcionar los modelos tridimensionales de los pacientes utilizados en este trabajo. Este trabajo ha sido financiado en parte por los proyectos TEC2010-21619-C04-02, financiado por el Ministerio de Ciencia e I nnovación, y AD/HUVR/2010/06, financiado por la fundación FIPSE.

Referencias

[1] Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med*. vol. 16(5), 2010, pp 218-29.

[2] Página web con reportaje sobre la lipodistrofia facial: Pasado, presente y futuro de la lipodistrofia en personas con VIH, http://profesional.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id=3140 (Consultada: Septiembre 2011).

[3] Nelson L, and Stewart K.J. Experience in the treatment of HIV associated lipodystrophy, *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* vol. 61, 2008, pp 366–371.

[4] Página web del entorno de desarrollo de visualización 3D VTK. http://www.vtk.org (Consultada: Septiembre 2011).

[5] Lee D. T., Schachter, B. Two Algorithms for Constructing Delaunay Triangulations. *International Journal of Computer Information Sciences*, vol. 9(3), 1980, pp 219-242, 1980.

Emisiones radioeléctricas de electrobisturíes durante las intervenciones quirúrgicas

V.M. Febles Santana[1], D.S. Suárez Rodríguez[1], M.R. Melián del Castillo[1], J.A. Hernández Armas[1], S. de Miguel Bilbao[2], V. Ramos González[2], J.C. Fernández de Aldecoa[1]

[1] Subdirección de Ingeniería, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna (Tenerife), España {vfebsan,dsuaroda, mmelcasm,jherarmy,jferaldz}@gobiernodecanarias.org

[2] Área de Investigación en Telemedicina y Sociedad de la Información, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España {sdemiguel,vramos}@isciii.es

Resumen

La proliferación de equipos generadores de emisiones electromagnéticas en los hospitales, plantea la necesidad de evaluar, prevenir y controlar sanitariamente, además de las ionizantes, las radiaciones no ionizantes que generan los equipos electromédicos de uso habitual en los centros sanitarios. Los electrobisturíes, equipos que utilizan radiofrecuencia durante su uso terapéutico sobre los pacientes, resultan especialmente relevantes a la hora de conocer y controlar los campos electromagnéticos que generan. Por ello, en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), se ha planteado establecer un protocolo de actuación para medir las emisiones radioeléctricas producidas por los distintos modelos de electrobisturíes existentes, en sus condiciones normales de trabajo, a fin de comprobar los valores de campo emitidos, las variaciones de los mismos a lo largo de su vida útil y su posible efecto indeseable directo sobre las personas, teniendo en cuenta los límites de exposición establecidos legalmente, así como los incidentes debidos a interferencias inducidas en otros aparatos de uso clínico presentes en su entorno de trabajo. El resultado de las medidas efectuadas permite concluir que, para los electrobisturíes analizados, los niveles de emisión radioeléctrica verificados no alcanzan valores que puedan producir efectos negativos directos o indirectos sobre las personas.

1. Introducción

Atendiendo a la protección de las personas, además del obligado control de las radiaciones ionizantes generadas en un centro sanitario, es también necesario evaluar, prevenir y controlar sanitariamente las radiaciones no ionizantes [1] que generan los equipos electromédicos, para estar seguros de que las emisiones radioeléctricas que producen se encuentran dentro de rangos aceptables, tanto desde el punto de vista de la protección de la salud de las personas (pacientes, resto de usuarios y personal asistencial), como por las posibles interferencias que pudieran producir sobre otros aparatos de uso clínico especialmente sensibles a ellas [2], hasta el punto de llegar a originar alteraciones, errores, o incluso incidentes adversos [3], en los diagnósticos o los tratamientos.

Uno de los equipos de uso más generalizado en un hospital y que más radiación electromagnética emite, es el electrobisturí. Estos aparatos seccionan tejido biológico y cauterizan hemorragias, usando la transformación de energía eléctrica en calor.

1.1. Interacción de los campos electromagnéticos (CEM) con los sistemas biológicos.

El mecanismo de interacción de los CEM con los tejidos biológicos viene determinado fundamentalmente por su frecuencia. Para campos eléctricos de frecuencias bajas, se produce una inducción de corriente eléctrica, con la formación y reorientación de los dipolos eléctricos presentes en los tejidos. Para CEM de frecuencias superiores a 100 kHz ocurre una transferencia de energía al medio biológico y el cuerpo humano absorbe energía con incremento de la temperatura [4].

1.2. Funcionamiento de un electrobisturí.

La corriente eléctrica de alta frecuencia concentrada en la punta de un electrodo que se acerca al tejido vivo produce un calentamiento puntual muy intenso, en función de la resistencia específica del tejido, de la intensidad de la corriente y del tiempo de acción de la energía eléctrica. El cierre del circuito eléctrico se produce a través de un electrodo neutro (placa de paciente) en el que, debido a su gran superficie relativa, la densidad de corriente y la temperatura son tan bajas que no tienen ningún efecto sobre los tejidos con los que está en contacto.

En la cirugía con electrobisturí se utiliza corriente alterna de alta frecuencia, de 100 kHz como mínimo, para evitar daños en el tejido por efecto electrolítico (si se utilizara corriente continua o alterna de baja frecuencia) o por efecto farádico (la estimulación neuromuscular es máxima con una corriente alterna de aproximadamente 100 Hz).

Fundamentalmente el electrobisturí se utiliza para *cortar* tejido o para *coagular* las hemorragias, al aplicar una corriente de alta intensidad y frecuencia que calienta el líquido de las células, respectivamente, de forma rápida (rotura de la membrana por aumento endógeno de su presión de vapor) o lenta (se evapora sin destruir las paredes y el tejido se encoge y se oblitera térmicamente).

1.3. Emisiones radioeléctricas de los electrobisturíes.

En base a lo anterior, se puede asegurar que los electrobisturíes son equipos susceptibles de generar niveles significativos de radiación electromagnética. Sería importante medir las intensidades de campo que generan

durante su funcionamiento normal y, sobre todo, tenerlas registradas para, en futuros controles, conocer el estado del equipo comprobando que se encuentran dentro de los límites de emisión legalmente permitidos para la protección de las personas, así como para poder asegurar su compatibilidad electromagnética con otros equipos electromédicos situados a corta distancia, para evitar indeseables interferencias [5].

1.4. Normativa de aplicación.

La Ley 14/1986 General de Sanidad [6] atribuye a la administración sanitaria las competencias de control sanitario de los productos, elementos o formas de energía que puedan suponer un riesgo para la salud humana. El Real Decreto 1450/2000 [7] establece la facultad de evaluación, prevención y control sanitario de las radiaciones no ionizantes. Para conseguir la protección efectiva de la salud pública, se coordinan estas competencias del Ministerio de Sanidad y Consumo y las del Ministerio de Ciencia y Tecnología, en relación con los límites de emisiones del dominio público, en el Real Decreto 1066/2001 [8] por el que se aprueba el Reglamento que establece, entre otras, restricciones a las emisiones radioeléctricas, medidas de protección sanitaria frente a ellas y los límites de exposición a las mismas.

En la Directiva Europea 2004/40/EC se marcan los requerimientos mínimos para la protección de la salud de los trabajadores expuestos a campos electromagnéticos y se dan indicaciones para delimitar zonas de trabajo permitidas, cuando en la actividad habitual pueda existir algún riesgo de acción de radiaciones no ionizantes [9].

2. Objetivos

El interés de este trabajo se centra en la medida, control y registro de los campos electromagnéticos generados por los electrobisturíes de uso más generalizado en el Hospital Universitario de Canarias (HUC), a fin de:

2.1. Establecer un procedimiento para medir los valores de campo emitidos en condiciones normales de trabajo.

2.2. Evaluar la posible alteración de su compatibilidad electromagnética desde el momento de su puesta en marcha como equipo nuevo hasta el final de su vida útil.

2.3. Analizar los niveles de campo emitidos, comparándolos con los límites de exposición a las personas establecidos para emisiones radioeléctricas.

2.4. Comprobar las posibles interferencias sobre equipos utilizados habitualmente en el entorno de los electrobisturíes y los efectos indeseables que pudieran alterar su funcionamiento normal.

3. Metodología

Los tres tipos de electrobisturíes testados en este trabajo, usados en el HUC de forma más generalizada, son:

- Marca: Martin; Modelo: ME 200; Uso: Quirófanos Centrales.
- Marca: Valleylab; Modelo: Force FX-8C; Uso: Quirófanos de Cirugía Mayor Ambulatoria.
- Marca: Erbe; Modelo ICC 200; Uso: Servicio de Digestivo y otros (Cirugía ambulatoria menor).

En todos los casos se hacen medidas simultáneas de campo eléctrico (en V/m) con los equipos de medida:

3.1.- Analizador de Campo EM de baja frecuencia. Marca: Wandel&Goltermann; Modelo: EFA-300; Dotado de Sonda: E-Field Sensor for EM Field Analyzer, de 5 Hz a 32 kHz. Medidas de valor de pico y de valor eficaz.

3.2.- Monitor de Radiación de alta frecuencia. Marca: Narda; Modelo: EMR-300; Dotado de Sonda: E-Field, de 100 kHz a 3 GHz.

Para cada uno de los 3 modelos de electrobisturí, se midieron las emisiones tanto en corte (puro) como en coagulación (forzada), en tres rangos de potencia (baja, media y alta). El valor nominal de la potencia, dependió de las características técnicas de cada uno de ellos, y fue:

- Martin, ME 200. Corte: 5, 90 y 160 W. Coagulación: 1, 45 y 85 W.
- Valleylab, Force FX-8C. Corte: 50, 150 y 250 W. Coagulación: 50, 90 y 120 W.
- Erbe, ICC 200. Corte: 50, 100 y 200 W. Coagulación: 50, 90 y 120 W.

Se realizaron medidas de los valores de campo a distancias de 0, 25, 50 y 100 cm, para cada una de las potencias señaladas, en situación de stand-by (encendido pero sin operar), de corte y de coagulación.

Para diferenciar la emisión del propio equipo de la producida por el electrodo-bisturí durante la cirugía, un grupo de medidas correspondieron a las emisiones radioeléctricas del aparato, colocando las antenas receptoras a las diferentes distancias del mismo. El otro conjunto de valores se obtuvo variando sistemáticamente todos los parámetros, pero midiendo a las distancias indicadas tomadas desde la punta del electrodo-bisturí, imitando en este caso una intervención quirúrgica real utilizando un trozo de carne de vaca. Con ello se pudo simular el efecto sobre el paciente y el propio cirujano.

Con todo, se realizaron un total de 216 medidas para cada uno de los modelos de electrobisturíes comprobados, variando la potencia (baja, media o alta), la utilización (stand-by, corte o coagulación), la posición (cerca del equipo o del electrodo-bisturí), la distancia (0, 25, 50 y 100 cm) y el analizador de campo y el parámetro medido (EFA-300 -valor de pico y valor eficaz- y EMR-300); lo que hace un total de 648 registros de datos de campo eléctrico para los tres modelos de electrobisturíes.

4. Resultados y discusión

Se ha comprobado que para distancias iguales o superiores a 50 cm, los valores obtenidos no son especialmente destacables, por lo que, con objeto de simplificar las tablas que se presentan a continuación,

únicamente se muestran en ellas los valores de las medidas a 0 y 25 cm, para frecuencias superiores a 100 kHz (Sonda EMR-300), en las cercanías de cada equipo (Tablas 1, 2 y 3) y del electrodo-bisturí (Tablas 4, 5 y 6). Los valores de pico y los valores eficaces obtenidos con la sonda EFA-300, correspondientes a campos de frecuencias inferiores a 32 kHz, tampoco se presentan en tablas, para no complicar la interpretación de los resultados.

Se comprueba que los niveles de intensidad de campo eléctrico que emiten los electrobisturíes probados, en el caso peor, es decir con las sondas de medida en contacto con el equipo (0 cm) y a potencia máxima, están dentro de los valores regulados por la Directiva Europea 2004/40/EC (intensidad de campo eléctrico menor de 610 V/m para el rango de frecuencias estudiado) cuando el equipo está en stand-by, es decir encendido pero sin operar, así como en las técnicas de corte y coagulación.

Electrobisturí: **MARTIN, ME 200**
En las proximidades del **EQUIPO**.
Sonda: EMR-300 (100 kHz a 3 GHz). Valores de **E** en **V/m**.

Potencia (W) Corte/Coagul.	**Stand-by**		**Corte**		**Coagulación**	
	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm
5 / 1	3,8	0,15	166	2,9	152	1,8
90 / 45	3,3	0,04	539	14	540	9,4
160 / 85	3,2	0,04	540	18	547	12

Tabla 1. *Electrobisturí MARTIN, ME 200. Valores en V/m para f>100 kHz (sonda EMR-300); a 0 y 25 cm del Equipo.*

Electrobisturí: **VALLEYLAB, FORCE FX-8C**
En las proximidades del **EQUIPO**.
Sonda: EMR-300 (100 kHz a 3 GHz). Valores de **E** en **V/m**.

Potencia (W) Corte/Coagul.	**Stand-by**		**Corte**		**Coagulación**	
	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm
50 / 50	0,78	0,13	255	8,7	412	7,3
150 / 90	0,42	0,11	483	15	503	10
250 / 120	0,53	0,15	529	19	529	12

Tabla 2. *Electrobisturí VALLEYLAB, FORCE. Valores en V/m para f>100 kHz (sonda EMR-300); a 0 y 25 cm del Equipo.*

Electrobisturí: **ERBE, ICC 200**
En las proximidades del **EQUIPO**
Sonda: EMR-300 (100 kHz a 3 GHz). Valores de **E** en **V/m**.

Potencia (W) Corte/Coagul.	**Stand-by**		**Corte**		**Coagulación**	
	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm
50 / 50	0,50	0,15	328	33	539	23
100 / 90	0,40	0,14	384	25	538	43
200 / 120	0,40	0,13	451	20	539	49

Tabla 3. *Electrobisturí ERBE; ICC 200. Valores en V/m para f>100 kHz (sonda EMR-300); a 0 y 25 cm del Equipo.*

Electrobisturí: **MARTIN, ME 200**
En las proximidades del **PACIENTE**.
Sonda: EMR-300 (100 kHz a 3 GHz). Valores de **E** en **V/m**.

Potencia (W) Corte/Coagul.	**Stand-by**		**Corte**		**Coagulación**	
	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm
5 / 1	0,28	0,35	29	18	21	9,3
90 / 45	0,55	0,44	565	174	604	192
160 / 85	0.52	0.44	598	215	585	248

Tabla 4. *Electrobisturí MARTIN, ME 200. Valores V/m para f>100 kHz (sonda EMR-300); a 0 y 25 cm del Paciente.*

Electrobisturí: **VALLEYLAB, FORCE FX-8C**
En las proximidades del **PACIENTE**.
Sonda: EMR-300 (100 kHz a 3 GHz). Valores de **E** en **V/m**.

Potencia (W) Corte/Coagul.	**Stand-by**		**Corte**		**Coagulación**	
	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm
50 / 50	0,21	0,12	503	208	614	284
150 / 90	0,20	0,13	602	289	655	264
250 / 120	0,22	0,15	610	389	659	384

Tabla 5. *Electrobisturí VALLEYLAB, FORCE. Valores en V/m; f>100 kHz (sonda EMR-300); a 0 y 25 cm del Paciente.*

Electrobisturí: **ERBE, ICC 200**
En las proximidades del **PACIENTE**.
Sonda: EMR-300 (100 kHz a 3 GHz). Valores de **E** en **V/m**.

Potencia (W) Corte/Coagul.	**Stand-by**		**Corte**		**Coagulación**	
	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm	0 cm	25 cm
50 / 50	0,15	0,10	191	57	513	224
100 / 90	0,17	0,09	201	61	518	221
200 / 120	0,24	0,08	242	73	541	225

Tabla 6. *Electrobisturí ERBE, ICC 200. Valores en V/m para f>100 kHz (sonda EMR-300); a 0 y 25 cm del Paciente.*

Como se puede observar, las medidas a las diferentes distancias del paciente simulado (Tablas 4, 5 y 6) también son inferiores al valor límite de campo (610 V/m) en todos los casos, con la única excepción de los obtenidos a 0 cm del electrodo-bisturí, en las tres potencias establecidas, para el equipo Valleylab, modelo Force FX-8C, en la técnica de coagulación forzada (Tabla 5).

Por otro lado, con el Analizador de Campo EFA-300 (rango de frecuencias de 5 Hz a 32 kHz) se midieron los valores de pico y los valores eficaces del campo eléctrico emitido en el rango de frecuencias bajas. Se constató que, en general, los datos obtenidos fueron inferiores al valor recomendado por la Directiva 2004/40/EC, salvo en los valores de pico medidos con la sonda muy próxima al electrodo-bisturí (0 cm del paciente simulado) en coagulación para el equipo ERBE. En este caso se obtuvieron valores máximos de pico entre 730 y 800 V/m, aunque el valor eficaz, medido simultáneamente y en las mismas condiciones, fue siempre inferior a 175 V/m.

Estos dos grupos de valores anómalos (Valleylab para f > 100 kHz y Erbe para f < 32 kHz) nos llevan a plantear que el posible riesgo para el paciente debido a estos niveles de campo instantáneamente más elevados, ha de considerarse asumible en el balance riesgo-beneficio de una intervención quirúrgica que tiene el objetivo de conseguir la curación de una determinada patología.

También se ha comprobado que, en las cercanías del equipo, los valores eficaces y de pico en el rango de frecuencias más bajas (f < 32 kHz) en situación de reposo (stand-by) son muy similares a los medidos cuando el equipo está cortando o coagulando, lo cual nos lleva a asumir que el riesgo de exposición a los campos electromagnéticos para el personal asistencial que se encuentra en las proximidades del aparato, es similar para estas frecuencias en cualquiera de las tres situaciones.

Es destacable que los valores más elevados de campo eléctrico para frecuencias bajas se miden en las proximidades del equipo, dando valores mucho más elevados que en el paciente, donde, como parece lógico, predominan las frecuencias superiores a los 100 kHz.

5. Conclusiones

5.1.- A partir del conjunto de las 648 medidas del valor de campo emitido por los tres tipos de electrobisturíes más usados en el HUC, en cualquiera de sus condiciones de utilización, se ha podido concluir que, en general y con la excepción de algún valor puntual anómalo, se encuentra, tanto en las proximidades del equipo (personal asistencial) como del electrodo-bisturí (paciente), dentro de los límites establecidos por la normativa.

5.2.- Se ha comprobado empíricamente que no se producen interferencias electromagnéticas capaces de inducir anomalías en los aparatos electromédicos utilizados en su entorno de trabajo.

5.3.- Se considera que el procedimiento utilizado en este trabajo puede establecerse como de referencia para usarlo en los controles de calidad de los electrobisturíes, siempre que se establezca un registro inicial cuando el equipo es nuevo y antes de su puesta en servicio. Controles periódicos posteriores, realizados en los mantenimientos preventivos o de seguridad, nos permitirán conocer si los valores de campo registrados han variado debido, por ejemplo, a pérdidas de apantallamiento electromagnético del equipo o derivas de las frecuencias de utilización.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado dentro del proyecto "Seguridad y Protección Electromagnética de Pacientes", DGPY 1445/08, con financiación del FIS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETS).

Referencias

[1] Carranza N, Febles V, Hernández JA, Bardasano JL, Monteagudo JL, Fernández de Aldecoa JC, Ramos V. Patient safety and electromagnetic protection: a review. *Health Physics*, vol 100 (5), 2011, pp 530-541.

[2] Melián del Castillo M, Febles Santana VM, Placeres Pascual JM, Lubary Rodríguez C, Fernández de Aldecoa JC. Análisis de la situación real de interferencias radioeléctricas sobre Equipos Electromédicos (ECG, EEG y EMG). *DVD del IX Congreso nacional de la Sociedad Española de Electromedicina e Ingeniería Clínica (SEEIC-2010)*, Santa Cruz de Tenerife, 2010 (ISBN: 978-84-693-5333-2).

[3] RD 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los Productos Sanitarios. BOE nº 268 de 6/11/2009, pp 92708-92778.

[4] Guibelalde E. Exposiciones ocupacionales a campos electromagnéticos en la proximidad de equipos de resonancia magnética para uso clínico. Estado actual de la Directiva Europea 2004/40/EC. *Revista de Física Médica,* vol 9 (1), 2008, pp 25-32 (ISSN: 1576-6632).

[5] Febles Santana VM, Placeres JM, Ascanio Velázquez, C, Melián del Castillo M. Convivencia de señales electromagnéticas en medios hospitalarios. *DVD del VII Congreso nacional de la Sociedad Española de Electromedicina e Ingeniería Clínica (SEEIC-2007)*, Córdoba, 2007, pp 16 (ISBN: 978-84-691-3368-2).

[6] Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE nº 102 de 29/04/1986, pp 15207-15224.

[7] Real Decreto 1450/2000, de 28 de julio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE nº 181 de 29/07/2000, pp 27309-27320.

[8] Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establece las condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. BOE nº 234 de 29/09/2001, pp 36217-36227.

[9] Directiva Europea 2004/40/EC sobre requerimientos mínimos sobre la salud y seguridad de los trabajadores expuestos a campos electromagnéticos.

Cuantificación de la recurrencia en el estudio de la variabilidad del ritmo cardiaco y la duración del ciclo respiratorio en pacientes en proceso de extubación

A. Arcentales[1,2], B.F. Giraldo[1,2,3], P. Caminal[1,2,4], S. Benito[5], Andreas Voss[6]

[1] Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España;
{Andres.Arcentales, Beatriz.Giraldo}@upc.edu
[2] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España
[3] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España
[4] Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Barcelona, España
[5] Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España
[6] Department of Medical Engineering and Biotechnology, University of Applied Sciences Jena, Germany

Resumen

El sistema nervioso autónomo regula el comportamiento de los sistemas cardiaco y respiratorio. Su evaluación durante la retirada de la ventilación mecánica puede proporcionar información sobre el comportamiento cardiorespiratorio de los pacientes. Este trabajo propone el análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) y la duración del ciclo respiratorio (T_{Tot}) aplicando la técnica 'Recurrence Plot (RP)' *y su interacción* 'Joint Recurrence Plot (JRP)'. *Se han analizado 131 pacientes, asistidos mediante ventilación mecánica, en proceso de extubación: 92 pacientes con éxito en la extubación (grupo E) y 39 pacientes que no pudieron mantener la respiración espontánea y fracasaron en la extubación (grupo F). Obtenida la matriz de recurrencia para cada señal, se calcularon parámetros que permitían cuantificar la recurrencia de éstas. Los resultados muestran que parámetros como el determinismo (DET), la duración media de la línea diagonal (L), y la entropía (ENTR), presentaron diferencias estadísticamente significativas aplicando RP en las series T_{Tot}, pero no en HRV. Al comparar la interacción entre los grupos con JRP, todos los parámetros han sido relevantes. En todos los casos, valores medios del análisis de la cuantificación de recurrencia es mayor en el grupo E que en el grupo F. Las principales diferencias entre los grupos se encuentran en las estructuras diagonales y verticales de la recurrencia conjunta.*

1. Introducción

La ventilación mecánica es el tratamiento principal en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, y la técnica de soporte vital más frecuente en las unidades de cuidados intensivos [1]. Un prolongado uso de la ventilación mecánica aumenta la morbi-mortalidad de pacientes en unidades de cuidados intensivos. El momento óptimo de extubación de un paciente sigue siendo fundamental en la práctica clínica. Varios estudios están orientados al análisis de protocolos de extubación, a obtener índices que ayuden en la desconexión del paciente del ventilador mecánico, en definitiva a un mayor conocimiento del proceso de desconexión de los pacientes [2]-[6].

La técnica *Recurrence Plot* (RP) es una herramienta cualitativa que permite la visualización de la dinámica no-lineal en series temporales, mientras que *Recurrence Quantification Analysis* (RQA) permite realizar un análisis cuantitativo de las estructuras verticales y diagonales presentes en las matrices de recurrencia [7]. RP muestra cuando un valor de la serie temporal ubicado en el espacio de fase está cerca a otro valor de la misma serie en otro instante temporal [8], [9]. La recurrencia es una propiedad fundamental de los sistemas dinámicos, que puede ser usado para la caracterización del comportamiento de un sistema en el espacio de fase. Es una técnica utilizada en varios campos de investigación como el estudio de estructuras de las proteínas, regímenes ecológicos, dinámica de la economía, reacciones químicas, comportamiento de los daños en estructuras, predicción climatológica, señales biomédicas, entre otros [10]-[12].

Joint recurrence plot (JRP) es una extensión de RP que permite comparar diferentes sistemas considerando la recurrencia de las trayectorias en sus propios espacios de fase y determinar los instantes de tiempo cuando se producen recurrencias simultaneas [8].

Las técnicas tradicionales en el dominio del tiempo no son suficientes para la completa caracterización del comportamiento del sistema cardiorespiratorio durante un proceso de extubación. En este estudio se proponen técnicas como RP y JRP aplicadas al análisis de la duración del ciclo respiratorio (T_{Tot}), la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV), y su interacción, para obtener parámetros que permitan diferenciar entre pacientes que superaron el proceso de extubación de pacientes que fracasaron en la prueba.

2. Datos Analizados

Se analizaron las señales electrocardiográficas (ECG) y de flujo respiratorio (FWL) de 131 pacientes en proceso de extubación (base de datos WEANDB). Las señales fueron registradas en los Departamentos de Cuidados Intensivos del Hospital de Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y del Hospital de Getafe (Getafe), de acuerdo con los protocolos aprobado por los correspondientes comités éticos.

Para la desconexión de la ventilación mecánica, los pacientes fueron sometidos a la prueba de tubo en T, manteniendo la respiración espontánea a través del tubo endotraqueal durante 30 minutos. Teniendo en cuenta los

criterios clínicos y de acuerdo con los resultados de la prueba, 92 pacientes pudieron mantener la respiración y fueron extubados (grupo E: 60 hombres, 32 mujeres, edad 65±17 años), y 39 pacientes fracasaron en la prueba (grupo F: 24 hombres, 15 mujeres, edad 67±15 años).

La señal de ECG (una derivación) fue registrada utilizando un monitor SpaceLab Medical. La señal FWL se obtuvo mediante un pneumotacógrafo (monitor Datex–Ohmeda transductor de reluctancia variable) conectado al tubo endotraqueal. Las dos señales fueron registradas a una frecuencia de muestreo de 250 Hz, durante 30 minutos. Las series temporales RR – duración del ciclo cardíaco, fueron extraídas de la señales ECG usando un algoritmo basado en wavelets [13]. Las series temporales T_{Tot} – duración del ciclo respiratorio, se obtuvieron usando un algoritmo basado en cruce por cero de las señales de flujo respiratorio.

3. Metodología

3.1. Pre-procesado de las señales

Para cuantificar la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV) se seleccionó un parámetro, en el dominio del tiempo, que representa la desviación estándar (SDNN) de las series RR, considerando una ventana móvil de 10 latidos [14]. HRV y T_{Tot} fueron remuestreadas a 1 Hz mediante una función *spline* cúbica. Finalmente, ambas series temporales fueron sincronizadas y normalizadas.

3.2. *Recurrence plot* y *Joint recurrence plot*

Recurrence Plot, técnica no-lineal, permite estudiar series temporales mediante el análisis de las recurrencias que se forman en su espacio de fase. Se considera una señal discreta en el tiempo, definida por $u_i = u(i\,\Delta t)$, donde $i = 1, \dots, N$, y Δt es el periodo de muestreo. El espacio de fase es reconstruido aplicando un tiempo de retardo definido como:

$$\vec{x}_i = \sum_{j=1}^{m} u_{(i+(j-1)\tau)}\,\vec{e}_j \qquad (1)$$

donde es m es el *embedding dimension*, τ es el tiempo de retardo, y $\vec{e}_j$ es el vector unitario y ortogonal del sistema [15].

La matriz de recurrencia (RM) está definida por valores de cero y uno en función de la proximidad de los elementos del espacio de fase,

$$RM_{i,j} = \begin{cases} 1: \vec{x}_i \approx \vec{x}_j \\ 0: \vec{x}_i \not\approx \vec{x}_j \end{cases} \qquad i,j = 1, \dots, N_R \qquad (2)$$

siendo $N_R = \left(N - \tau\,(m-1)\right)$ el número de estados a considerar. Se define la máxima distancia entre muestras (RAD) como criterio de proximidad para $\vec{x}_i \approx \vec{x}_j$ [16], [16]. Por tanto, la matriz de recurrencia queda definida por la función Heaviside $\Theta(\cdot)$ y por la norma $\|\cdot\|$, de acuerdo con

$$RM_{i,j} = \Theta\left(RAD - \left\|\vec{x}_i - \vec{x}_j\right\|\right) \qquad i,j = 1, \dots, N_R \qquad (3)$$

Joind recurrence plot (JRP) es una extensión de RP que permite el estudio de la relación entre dos señales diferentes. JRP considera la recurrencia en la trayectoria de cada serie temporal en sus propios espacios de fase, para determinar los instantes de tiempo donde se produce una recurrencia simultánea [15], y está definida por:

$$JRM_{i,j}^{\vec{x}_i,\vec{y}_j} = \Theta\left(RAD^{\vec{x}} - \left\|\vec{x}_i - \vec{x}_j\right\|\right)\Theta\left(RAD^{\vec{y}} - \left\|\vec{y}_i - \vec{y}_j\right\|\right)$$
$$i,j = 1, \dots, N_R \qquad (4)$$

3.3. Máxima distancia y *embedding dimension*

La máxima distancia (RAD) se calcula seleccionando el valor máximo de entre las distancias entre las diferentes muestras de la señal. Se selecciona un porcentaje de esta distancia como el valor óptimo de RAD. El valor de RAD debe ser pequeño para reconocer la recurrencia de las señales. Valores altos de RAD puede incluir puntos por vecindad más que por similitud de la señal reconstruida en su espacio de fase [11].

Una manera de seleccionar el valor óptimo de RAD es calcular el porcentaje de recurrencia de la RM (%REC) para diferentes porcentajes del valor máximo de RAD. Éste valor óptimo debe estar dentro de la zona lineal de su representación logarítmica, sin exceder el 10% del máximo valor de RAD. Adicionalmente, el %REC debe ser inferior al 2% de su valor total [17]. La Figura 1 representa la relación entre RAD y %REC para cada grupo de pacientes (GE y GF), considerando la RM de HRV y T_{Tot}, y la JRM entre estas series temporales.

Para la selección de *embedding dimension* (m), se debe considerar un valor suficientemente grande para que contenga la dinámica del señal, y que minimice el efecto del ruido (Figura 2).

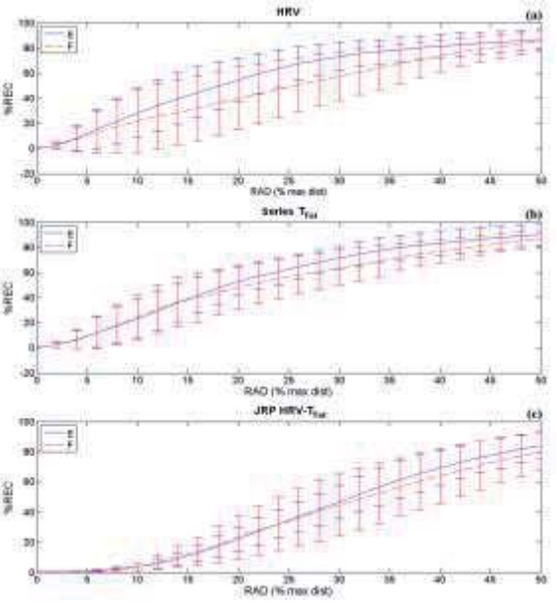


Figura 1. *%RAD versus %REC (a) RP de HRV, (b) RP de T_{Tot} series, y (c) JRP entre HRV-T_{Tot}.*

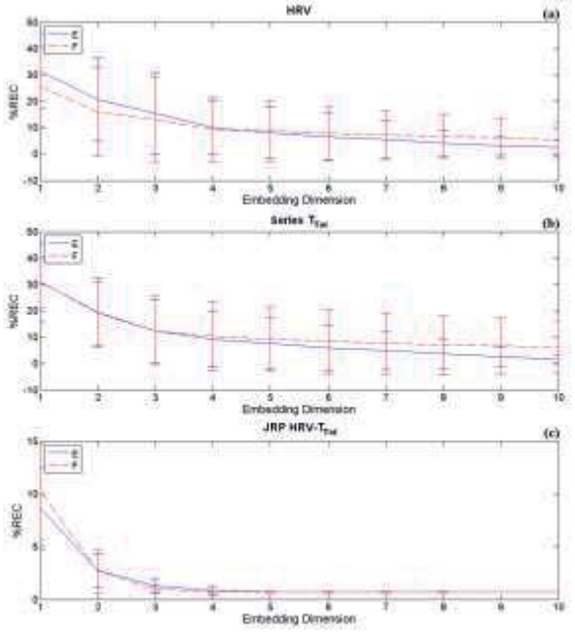


Figura 2. *Embedding dimension versus %REC (a) RP de HRV, (b) RP de T_{Tot} series, y (c) JRP entre HRV-T_{Tot}.*

3.4. Cuantificación de la recurrencia

Para el análisis de la cuantificación de recurrencia (RQA), se caracterizan las estructuras diagonales y verticales de la matriz de recurrencia, con los siguientes parámetros [15]:

- Determinismo (*DET*) es la tasa de recurrencia de los puntos que forman una estructura diagonal, donde $P(l)$ es el histograma de la longitud de las líneas diagonales ($l_{min} = 3$)

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} l\,P(l)}{\sum_{l=1}^{N_R} l\,P(l)} \quad . \qquad (5)$$

- Longitud de la línea diagonal media (*L*)

$$L = \frac{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} l\,P(l)}{\sum_{l=l_{min}}^{N_R} P(l)} \quad . \qquad (6)$$

- Entropía de Shannon (*ENTR*) referida a la probabilidad $p(l) = P(l)/N_l$ de encontrar una línea diagonal de longitud l , siendo $N_l = \sum_{l \geq l_{min}} P(l)$

$$ENTR = -\sum_{l=l_{min}}^{N_R} p(l)\ \ln\big(p(l)\big) \quad . \qquad (7)$$

- Valor de la máxima línea diagonal de la matriz (L_{max}).

- Laminaridad (*LAM*), análoga a DET, aplicado a las estructuras verticales ($v_{min} = 3$)

$$LAM = \frac{\sum_{v=v_{min}}^{N_R} v\,P(v)}{\sum_{v=1}^{N_R} v\ P(v)} \quad . \qquad (8)$$

- Longitud de la línea vertical media (*TT*).

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^{N_R} v\,P(v)}{\sum_{v=v_{min}}^{N_R} P(v)} \quad . \qquad (9)$$

- Valor de la máxima línea vertical de la matriz (V_{max}).

Los parámetros fueron analizados mediante el test U Mann-Whitney, para determinar si existían diferencias entre ellos.

4. Resultados

Para el cálculo de las matrices de recurrencia se seleccionó un valor óptimo de RAD = 6% de la máxima distancia en el espacio de fase, y un *embedding dimensión* entre $3 \leq m \leq 5$.

Al analizar la HRV con los parámetros obtenidos del RQA, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de éxito y fracaso en la extubación.

La Tabla 1 presenta el valor medio, desviación estándar y *p*-valor de los parámetros más relevantes obtenidos de la RM para las series T_{Tot}. Se observa que los valores medios del grupo éxito tienden a ser mayores que los del grupo fracaso.

	m	***Grupo E*** ***Media ± SD***	***Grupo E*** ***Media ± SD***	***p-valor***
DET	3	0,53 ± 0,19	0,42 ± 0,24	*
	4	0,54 ± 0,19	0,42 ± 0,25	*
	5	0,56 ± 0,19	0,43 ± 0,26	*
L	3	9,24 ± 4,24	8,25 ± 2,99	n.s.
	4	9,47 ± 3,94	8,03 ± 3,65	*
	5	9,79 ± 3,76	7,94 ± 4,14	*
ENTR	3	2,16 ± 0,46	1,85 ± 0,72	*
	4	2,12 ± 0,52	1,75 ± 0,81	*
	5	2,02 ± 0,62	1,63 ± 0,89	*

* *p* –valor < 0.05

Tabla 1. *Parámetros RQA de las Series T_{Tot}*

La Tabla 2 presenta el valor medio, desviación estándar y *p*-valor de los parámetros más relevantes obtenidos de la JRM entre las matrices de recurrencia de HRV y de las series temporales T_{Tot}. Todos los parámetros calculados son estadísticamente significativos entre los dos grupos, obteniéndose las mayores diferencias en los parámetros *DET* y *L* para el valor de *m* = 3.

5. Conclusiones

Se han determinado las máximas recurrencias entre HRV y las series T_{Tot}. Se seleccionaron los valores óptimos para *RAD* y *m*. Cuando *RAD* decrece, la desviación estándar se reduce, pero el *%REC* también decrece, especialmente en JRP. De igual manera, con el aumento del *RAD* también aumenta el *%REC* y la desviación estándar.

	m	Grupo E Media ± SD	Grupo E Media ± SD	p-valor
DET	3	0,24 ± 0,17	0,17 ± 0,18	**
	4	0,26 ± 0,19	0,18 ± 0,19	*
	5	0,27 ± 0,20	0,19 ± 0,21	*
L	3	6,34 ± 2,46	4,86 ± 2,85	**
	4	5,81 ± 3,14	4,25 ± 3,43	*
	5	5,58 ± 3,74	4,05 ± 3,74	*
ENTR	3	1,16 ± 0,69	0,84 ± 0,72	*
	4	0,97 ± 0,71	0,71 ± 0,73	*
	5	0,83 ± 0,71	0,57 ± 0,74	*
Lmax	3	18,77 ± 14,01	14,41 ± 13,90	*
	4	16,96 ± 14,04	12,60 ± 13,64	*
	5	15,21 ± 13,72	10,76 ± 12, 87	*
LAM	3	0,19 ± 0,18	0,14 ± 0,19	*
	4	0,15 ± 0,17	0,11 ± 0,17	*
	5	0,12 ± 0,16	0,09 ± 0,16	*
TT	3	5,62 ± 2,83	4,33 ± 2,78	*
	4	4,49 ± 3,09	3,28 ± 3,02	*
	5	3,70 ± 3,30	2,56 ± 3,06	*
Vmax	3	11,91 ± 8,62	9,22 ± 7,33	*
	4	9,79 ± 7,91	7,15 ± 6,09	*
	5	8,12 ± 7,30	5,76 ± 5,30	*

** p –valor < 0.01 * p –valor < 0.05

Tabla 2. *Parámetros RQA del JRP entre HRV-T_{Tot}.*

Las principales diferencias estadísticas entre los dos grupos están asociadas con las estructuras diagonales de las matrices de recurrencia. Las series T_{Tot} del grupo éxito presentan un mayor valor en determinismo al compararlo con los pacientes del grupo fracaso. El mayor número de parámetros con diferencias estadísticamente significativas fueron extraídos del estudio de las relaciones entre HRV y T_{Tot} analizadas por medio del JRP.

Estos resultados permiten considerar *recurrence plot* y en especial a *joint recurrence plot* como una prometedora herramienta para la caracterización de pacientes en proceso de extubación. Siguientes aplicaciones deberían centrarse en la selección de parámetros de cuantificación de recurrencia y su aplicación para la clasificación de los pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la ayuda TEC2010-21703-C03-01 del Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España. Los autores agradecen a los equipos médicos de los departamentos de cuidados intensivos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, y del Hospital Universitario de Getafe, Getafe, España, por su colaboración en la adquisición de las señales.

Referencias

[1] M J Tobin, “Advances in mechanical ventilation”, New Engl. J. Med. 344 1986–96,2001

[2] Jubran, A., Grant, B. J. B., Laghi, F., Parthasarathy, S., and Tobin, M. J. (2005). Weaning Prediction: Esophageal Pressure Monitoring Complements Readiness Testing. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 171(11):1252–1259.

[3] Casaseca, J. P., Martin-Fernandez, M., and Alberola-Lopez, C. (2006). Weaning from mechanical ventilation: a multimodal signal analysis. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 53(7):1330–1345.

[4] Tobin, M. J. (2004). Of principles and protocols and weaning. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 169(6):661–662.

[5] Caminal P., B.F. Giraldo, M. Vallverdú, S. Benito, R. Schroeder and A. Voss, “Symbolic Dynamic Analysis of Relations Between Cardiac and Breathing Cycles in Patients on Weaning Trials”, Annals of Biomedical Engineering, Vol. 38, No. 8, August 2010, pp. 2542–2552.

[6] Orini M., B.F. Giraldo, R. Bailón, M. Vallverdú, L. Mainardi, S. Benito, I. Díaz, P. Caminal, (2008). “Time-Frequency Analysis of Cardiac and Respiratory Parameters for the Prediction of Ventilator Weaning”, 30th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vancouver, Canada, August 20-24, 2008, pp. 2793-2796.

[7] Terrill P.I., S. Wilson, S. Suresh, D.M. Cooper, “Developing robust recurrence plot analysis techniques for investigating infant respiratory patterns”, 29th Annual International Conference of the IEEE-Engineering-in-Medicine-and-Biology-Society, Lyon, France 2007.

[8] Marwan N., J.F. Donges, Y. Zou, R.V. Donner, J. Kurths, “Complex Network Approach for Recurrence Analysis of Time Series” , Physics Letters, Volume 373, Issue 46, Publisher: Elseiver B.V., Pages 23. DOI: 10.1016/j.physleta.2009.09.042. 2009

[9] N. Marwan, A Historical Review of Recurrence Plots, European Physical Journal – Special Topics 164 (1) (2008) 3–12, doi: 10.1140/epjst/e2008-00829-1.

[10] García-González M.A., M. Fernández-Chimeno, J. Ramos-Castro, “Errors in the Estimation of Approximate Entropy and Other Recurrence-Plot-Derived Indices Due to the Finite Resolution of RR Time Series”, IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. 56, N. 2, 2009.

[11] Zbilut J.P., N. Thomasson and C. L. Webber, "Recurrence quantification analysis as a tool for nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals," Med. Eng. Phys., vol. 24, pp. 53-60, JAN, 2002.

[12] Terrill P.I., S.J. Wilson, S.Suresh, D.M. Cooper and C. Dakin, “Attractor Structure Discriminates Sleep States: Recurrence Plot Analysis Applied to Infant Breathing Patterns”, IEEE Trans. Biomed. Eng., Vol. 57, N. 5, pp. 1108-1116, 2010.

[13] J. P. Martinez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: Evaluation on standard databases," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 51, pp. 570-581, APR. 2004.

[14] TASK FORCE OF ESC AND NASPE, T. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Eur. Heart J., vol. 17, 1996, pp. 354–381.

[15] N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel and J. Kurths, "Recurrence plots for the analysis of complex systems," Physics Reports-Review Section of Physics Letters, vol. 438, pp. 237-329, JAN, 2007.

[16] J. P. Eckmann, S. O. Kamphorst and D. Ruelle, "Recurrence Plots of Dynamic-Systems," Europhys. Lett., vol. 4, pp. 973-977, 1987.

[17] Charles L. Webber, Joseph P. Zbilut, “Recurrence Quantification Analysis of Nonlinear Dynamical Systems,” Tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences, pp. 27-94. Retrieved February 1, 2011.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Telemedicina 2

Moderadores: Mª Elena Hernando, Javier Reina
Auditorio Pizarro: Siemens

La RM Molecular simultánea de cuerpo entero ya está aquí.

La tecnología más avanzada en RM de 3T y la última generación de Imagen Molecular se integran por primera vez en un escáner con adquisición simultanea: Biograph mMR. A día de hoy, sólo Siemens puede ofrecer un sistema tan innovador, que redefine la visualización de imagen clínica, el diagnóstico, tratamiento y gestión de la enfermedad. El potencial de este equipo sin precedentes abre nuevas vías de investigación y facilita extraordinarias aplicaciones clínicas. Para aumentar nuestra comprensión de la vida e impactar en la provisión sanitaria. ¿Qué vas a hacer? **www.siemens.com/mMR**

Answers for life.

Prototipo para la comunicación con glucómetros según la norma IEEE11073-10417

A. Lago Alvarado[1], M.E. Hernando Pérez[1], E.J. Gómez Aguilera[1], M. Rigla Cros[2], G. García Sáez[1]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {alago,elena,egomez, ggarcia}@gbt.tfo.upm.es

[2] Servicio de Endocrinología y Nutrición, Corporació Sanitària Parc Taulí, Hospital de Sabadell, Sabadell, España, MRigla@tauli.cat

Resumen

En este artículo se describe la implementación de una aplicación que se comunica con diferentes dispositivos médicos personales conformes a la norma ISO/IEEE11073 Personal Health Devices (X73PHD). Aunque pretendemos que sea una aplicación genérica, por el interés específico de los investigadores en el campo de la diabetes, se hace especial hincapié en el prototipo de Roche Accu Chek Smart Pix, primer dispositivo certificado por Continua Health Alliance para la comunicación con un glucómetro comercial. Para ello se han utilizado las librerías del proyecto Morfeo OpenHealth, adaptándolas a su uso en un ordenador sobremesa y al estándar específico de glucómetros IEEE11073-10417

1. Introducción

El conjunto de normas ISO/IEEE 11073 Personal Health Data (PHD)[1] garantiza la interoperabilidad de los dispositivos personales de salud. Estos estándares se basan en los estándares anteriores de la norma IEEE11073, pero difieren en su énfasis por los dispositivos para el uso personal y un modelo de comunicaciones más simple.

Dentro del contexto de esta familia de normas, la IEEE11073-20601 define un marco de trabajo común para crear un modelo abstracto de los datos de salud personal que esté disponible en una sintaxis de transferencia independiente de la capa de transporte necesaria para establecer las conexiones lógicas entre sistemas y proporcionar las capacidades de presentación y servicio requeridas para realizar las tareas de comunicación. Además, cada tipo de dispositivo médico lleva su propia norma IEEE 11073-104zz que complementa a la anterior asegurando una comunicación optimizada y simplificada.

Todos estos estándares se basan en los estándares existentes enfocados en los dispositivos clínicos para permitir una gestión de los datos sencilla tanto desde un dispositivo de salud personal como hospitalario.

Desde la industria hay varias iniciativas para la integración del estándar y la certificación de dispositivos personales X73PHD como son Continua Health Alliance[2], Healthcare Information and Management Systems Society (HIMSS) [3] o National Institute of Standards and Technology (NIST) [4].

Aunque el objetivo es que la aplicación sea genérica y pueda comunicarse con todos los dispositivos conformes a la norma ISO/UEEE11073, el interés principal de los investigadores de este artículo se encuentra alrededor del campo de la diabetes. Por ello en este artículo nos hemos centrado en la comunicación mediante estos estándares con el primer dispositivo certificado por Continua para la comunicación con un glucómetro, el Accu Chek Smart Pix de Roche [5], que aún no se comercializa para su uso clínico, pero del que la compañía nos ha facilitado amablemente tres unidades de su prototipo. El Smart Pix en un dispositivo que se comunica mediante infrarrojos con toda una familia de glucómetros y bombas de insulina de la compañía y proporciona los datos de estos a otros sistemas externos a través de una conexión USB.

Figura 1: Accu Chek Smart Pix

La versión comercial disponible del Acuu Chek Smart Pix facilita los datos de los diferentes dispositivos conectados por infrarrojos como datos XML y los investigadores de este artículo ya han implementado con anterioridad aplicaciones que utilizan estos archivos. La nueva versión, conforme con Continua, utiliza los protocolos del estándar X73PHD para enviar los datos y el objetivo de este trabajo es el de obtener los datos a través de dicho protocolo.

En este artículo se describe cómo se ha implementado la aplicación que consigue comunicarse con el prototipo de Accu Chek Smart Pix y, a través de él, con el glucómetro Accu Chek Compact Plus.

El objetivo último es conocer la norma, así como generar experiencia en el desarrollo de aplicaciones nuevas que se comuniquen mediante ella. Por eso se han elegido aquellas tecnologías que nos permitan una comprensión mejor del estándar y de las tecnologías implicadas.

2. Diseño

En este apartado se enumerarán las decisiones de diseño que se han tomado para implementar la aplicación.

2.1. Comunicación ISO/IEEE11073

Como ya se ha comentado en la introducción, la norma ISO/IEEE 11073 es relativamente nueva y todavía no hay demasiadas librerías que implementen el protocolo de comunicación ni dispositivos comerciales que la soporten.

La más importante y completa colección de librerías que permiten la comunicación con dispositivos conformes a ISO/IEEE11073 es la Continua Enabling Software Library(CESL) [6], desarrollada por Lamprey Networks Incorporated (LNI) [7], empresa que tiene el estatus de Continua Development Partner.

El programa CESL es una iniciativa financiada por Continua para establecer un repositorio de código común con el objetivo de reducir el esfuerzo de crear software nuevo asociado a al desarrollo de un nuevo producto conforme a Continua. La base del software de CESL, escrita en C y C++, incluye ejemplos tanto de dispositivos Continua (Agentes ISO/IEEE 11073-20601) como de dispositivos de alojamiento de aplicaciones (Managers ISO/IEEE 11073-20601). Este código base de CESL ha sido desarrollado por LNI contratados por Continua. Esta colección de código actualmente sólo es accesible por miembros de la Continua Health Alliance.

La otra opción que se consideró fueron las librerías utilizadas por el proyecto Morfeo Openhealth [8]. Éste es un proyecto de investigación para el desarrollo de soluciones eHealth en ambientes de tecnologías móviles. El trabajo de este proyecto está orientado a s oluciones móviles sobre Android, por lo que es muy sencillo adaptar sus librerías a un entorno de escritorio sobre Java. Además, son distribuidas con licencia GPL versión 3 e implementan los principales componentes del estándar ISO/IEEE 11073-20601 como son el Modelo de Información del Dominio, Modelo de Servicio y Modelo de Comunicación.

Los miembros de Openhealth ya han evaluado sus librerías con diferentes dispositivos médicos conformes al estándar. La implementación de Openhealth se ha llevado a cabo en lenguaje *Java* según principios fundamentales de modularidad, escalabilidad y abstracción de capas, tanto para manager como agente. La capa superior incluye especializaciones X73PHD en código independiente (termómetro, tensiómetro, pulsioxímetro y báscula), lo que permite añadir nuevos dispositivos sin necesidad de modificar el resto del código [9].

Por todos los motivos comentados en los párrafos anteriores, el proyecto Morfeo Openhealth ha sido la opción elegida para nuestra implementación.

Ha sido parte del trabajo de este artículo adaptar estas librerías para soportar glucómetros según su norma específica IEEE11073-10417.

2.2. Conexión USB

Como se vio en el anterior apartado, la utilización de Java como lenguaje de programación ha venido impuesta por la elección de librerías para comunicarse mediante el estándar ISO/IEEE11073. Java tiene la limitación de no soportar directamente la conexión con dispositivos USB debido a que consideran que se proporciona acceso a una capa de bajo nivel.

Como respuesta de la comunidad, se han desarrollado varios proyectos independientes, que proporcionan APIs de acceso a la capa USB para Java. Los principales son jUSB[10], actualmente inactivo, y JSR80[12] que, aunque sigue en activo, no se actualiza desde el 2004. Estas dos opciones se han descartado porque no se puede esperar un soporte si se encuentra algún problema en el funcionamiento de las librerías ni su actualización para nuevas versiones de Sistemas Operativos o para nuevos estándares como el USB3.

Por ello se ha optado por el acceso nativo a U SB mediante JNI [11], que es lo que se recomiendo en la bibliografía consultada [12,13]. Aunque crear las librerías propias a un nivel más bajo conlleva un mayor esfuerzo de programación, se solucionan los problemas de mantenimiento y, además, se genera un conocimiento de la comunicación desde Java con el sistema operativo que será de interés al trabajar con futuros dispositivos que utilicen otras tecnologías de transporte que tampoco estén soportadas por Java a alto nivel (ZigBee, Bluetooth, …).

JNI o Java Native Interface, es un framework de programación que permite que un programa escrito en Java ejecutado en la máquina virtual java (JVM) pueda interactuar con programas escritos en otros lenguajes como C, C++ y ensamblador. Se usa para escribir métodos nativos que permitan solventar situaciones en las que una aplicación no puede ser enteramente escrita en Java, como por ejemplo en el caso de que la biblioteca estándar de clases no proporcione soporte para funcionalidades dependientes de la plataforma.

2.3. Arquitectura

La aplicación se divide en varios niveles: Las capas inferiores son las que se ocupan de conectarse con los dispositivos USB y de proporcionar una clase Java de comunicación con ellos.

La aplicación principal está dividida en varios módulos. El principal, que se inicia al ejecutar la aplicación, se ocupa de lanzar la interfaz gráfica y de quedar a la espera de eventos de conexión de dispositivos conformes a la norma, que serán notificadas por las capas USB inferiores.

Cada vez que esto ocurre, el hilo principal lanza un hilo de atención al dispositivo. Este módulo es el que se comunica con cada dispositivo y se encargará de negociar la conexión así como de descargar los datos nuevos. El esquema de funcionamiento de este módulo será el mismo que el de la máquina de estados finita especificada por la norma y que se puede ver en la Ilustración 3.

3. Implementación

Para implementar la aplicación de este artículo, se han utilizado las librerías de comunicación con USB a través del Sistema Operativo desde JNI y de las librerías de Openhealth con los protocolos de IEEE11073-20601de modo que se ha conseguido una comunicación coherente con un dispositivo que nos permite obtener los datos de éste para volcarlos en diferentes formatos de ficheros. Nuestro objetivo es conseguir una aplicación gráfica, multihilo, que nos permita comunicarnos con uno o varios dispositivos conectados a la vez al ordenador y descargar los datos obtenidos de estos en diferentes formatos.

A continuación describiremos los diferentes módulos que componen la aplicación.

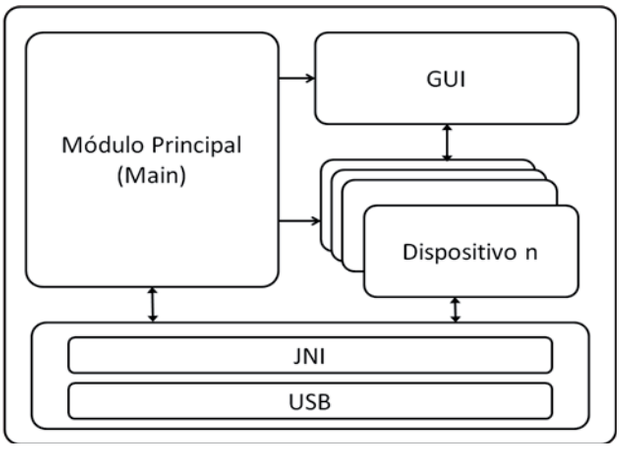


Figura 2: Arquitectura de la aplicación

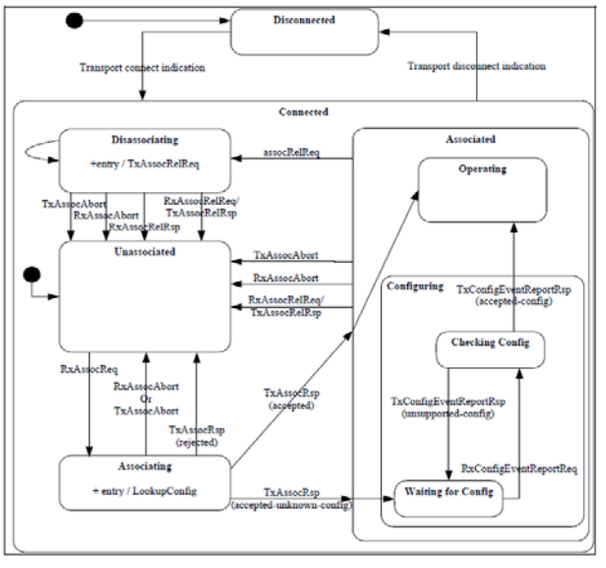


Figura 3: Máquina de estados de un Manager IEEE11073PHD

3.1. Librerías de comunicación USB

Se ha desarrollado una clase Java que permite la comunicación a alto nivel con el USB. Para ello, se ha utilizado el driver genérico de USB incluido disponible para todas las versiones de Windows desde Windows XP, WinUsb.sys[15] para comunicarse con JNI. Éste es un driver genérico que nos permite abstraernos de las funciones a más bajo nivel de la creación de un driver, proporcionándonos un API que nos permita, a través de llamadas al Sistema Operativo (user-mode software), comunicarnos con el dispositivo USB. Aunque, utilizar este driver genérico para la comunicación con USB, presenta el inconveniente de no permitir la transferencia isócrona, no supone un problema para nuestra aplicación

La programación a bajo nivel se ha realizado en C++ y las funcionalidades son las siguientes:

- Listado de Dispositivos
- Métodos de Control de Dispositivo
- Lectura y escritura de cadenas de Bytes
- Captura de excepciones como interrupciones de Java
- Notificación de conexión de nuevos dispositivos conformes a Continua

3.2. Comunicación IEEE11073

En este módulo se utilizan las librerías del proyecto Openhealth. Como ya se ha mencionado, están enfocadas a su uso en Android, y escritas en Java, por lo que se han podido utilizar directamente en un entorno de escritorio. Para conseguir enviar y recibir mensajes coherentes con el glucómetro se creó una clase en la capa superior que implementase la especialización correspondiente, especificada en la norma IEEE11073-10417. Esta clase deberá implementarse para cada dispositivo específico. Sin embargo, las diferencias entre dispositivos son pocas, y se hace uso de la mayor parte del código de las capas inferiores.

Sample type	Sample source	Reference method
Blood	Capillary	Whole blood
		Plasma
	Venous	Whole blood
		Plasma
	Arterial	Whole blood
		Plasma
Interstitial fluid	N/A	N/A
Control solution	N/A	N/A

Figura 4: Tipos de concentración de glucosa

En concreto, la especialización de este dispositivo introduce los diferentes tipos de medidas de glucosa que pueden proporcionar los glucómetros comerciales según la técnica que se haya utilizado para obtenerlo. Estas técnicas se pueden clasificar en diferentes tipos por tres elementos: tipos de muestra, fuente de la muestra y método de referencia de concentración. Puede verse los diferentes tipos en la Ilustración 4.

Además, los glucómetros actuales permiten al paciente asociar información sobre las comidas, el ejercicio o medicación a las diferentes medidas de glucosa. Esto también se tiene en cuenta en la norma.

3.3. Almacenamiento de Datos

El objetivo principal de nuestra aplicación es el acceso a los datos y hacer que estén disponibles en diversos formatos según las necesidades concretas de cada aplicación, así se podrá aprovechar el trabajo hecho en aplicaciones anteriormente desarrolladas por los

investigadores. El módulo de conversión de datos permite transformar los datos obtenidos a varios formatos:

1. Base de Datos: los datos se guardan directamente en una bases de datos, mediante JDBC.
2. XML: fichero XML con el formato del Accu Chek Smart Pix comercial para poder enlazar con las aplicaciones de visualización existentes.

3.4. Interfaz gráfica

La interfaz gráfica que se ha diseñado intenta ser sencilla a la vez que funcional. No debe considerarse como la interfaz de un usuario final, sino como una herramienta de laboratorio que irá evolucionando para probar la comunicación bidireccional con diferentes dispositivos.

A la izquierda se presenta una lista de los dispositivos conectados en este momento al sistema. Si seleccionamos uno de estos dispositivos, se efectúa la descarga de datos y se mostrarán a l a derecha las medidas recibidas, indicando tipo de datos, su valor, las unidades en las que se muestra este valor, y la fecha y hora en que se ha tomado la medida. Una última columna permite incluir observaciones adicionales.

La versión actual mantiene en memoria los datos descargados del dispositivo y permite al usuario elegir en qué formato desea guardarlos.

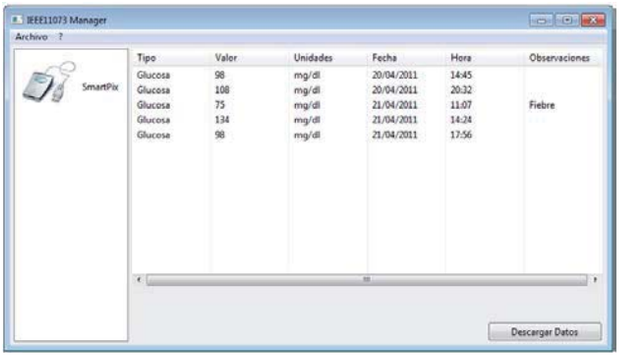


Figura 5: Interfaz gráfica del prototipo

Haciendo clic derecho en el dispositivo, aparece un menú emergente que permite abrir el diálogo "Propiedades" para consultar diferentes datos del dispositivo.

4. Discusión y trabajos futuros

Este trabajo ha permitido al equipo investigador familiarizarse con la especificación de la norma IEEE11073-10417 para glucómetros y trabajar con las librerías de comunicación Openhealth que nos han permitido desarrollar un prototipo de gestor de comunicaciones con los dispositivos médicos. Actualmente se ha validado con el glucómetro Accu Chek Compact Plus a través del dispositivo intermedio Accu Chek Smart Pix que es compatible con otros glucómetros del mismo fabricante, (Aviva, Compact y Active).

El prototipo, sin necesidad de ninguna modificación, permitirá comunicar con otros glucómetros conformes con la IEEE11073, según vayan estando disponibles, utilicen el sistema Accu Chek Smart Pix o se conecten al ordenador sin ningún dispositivo intermedio.

Como trabajo futuro estamos incluyendo en el prototipo la parte de la norma específica para las bombas de infusión continua de insulina[1] (en desarrollo) para facilitar la gestión completa de los dos principales dispositivos médicos utilizados en diabetes tipo 1.

En una segunda fase se contempla comunicar con dispositivos con otra tecnología de transporte (Bluetooth, Zigbee…), lo que implicaría el desarrollo de librerías de comunicación con dichos estándares de comunicación.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Diabetes y al proyecto PERSONA del CIBER-BBN, que han financiado parcialmente este trabajo, así como a los investigadores de Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania, que nos han facilitado varias unidades de su prototipo de Accu Chek Smart Pix compatible con Continua.

Referencias

[1] ISO/IEEE11073 - Personal Health Devices standard (X73PHD). Health Informatics. [P11073-00103. Technical report-Overview] [P11073-104zz. Device specializations] [P11073-20601. Application profile – Optimized exchange protocol]. IEEE Standard Association. http://standards.ieee.org.1st Ed. 2009. [09/11]

[2] Continua Health Alliance. http://www.continuaalliance.org [09/11]

[3] Healthcare Information and Management Systems Society(HIMSS). http://www.himss.org/ASP/index.asp [09/11]

[4] National Institute of Standards and Technology (NIST). http://www.nist.gov/index.html [09/11]

[5] Roche Accu-Chek Smart Pix Device Reader. http://www.accu-chek.es/es/productos/gestiondedatos /smartpix.html [09/11]

[6] Continua Enabling Software Libraries (CESL). http://www.lampreynetworks.com/continua-telehealth/Continua_Remote_Health_Monitoring_CESL.html [09/11]

[7] Lamprey Networks Inc. http://www.lampreynetworks.com/ [09/11]

[8] Proyecto Morfeo Openhealth. http://openhealth.morfeo-project.org/ [09/11]

[9] Integración sobre una plataforma Android de las normas de interoperabilidad ISO/IEEE11073 y UNE-EN/ISO13606. A. Aragüés et al. (CASEIB 2010)

[10] Página web del proyecto Java USB (jUSB). http://jusb.sourceforge.net/ [09/11]

[11] Página de Oracle sobre Java Native Interface (JNI), API Specification y tutorial. http://download.oracle.com/javase/6/docs/technotes/guides/jni/index.html [09/11]

[12] Desarrollo de un Software de Medición del Estrés para un Dispositivo Foto-pletismógrafo Basado en el Protocolo USB 2.0. Andrés Bernal Jiménez. Tesis de Máster. Centro de Investigación y de estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional de México. [09/11]

[13] Java and USB. http://today.java.net/pub/a/today/2006/07/06/java-and-usb.html [06/11]

[14] Página Sourceforge del proyecto javax.usb (JSR80). http://sourceforge.net/projects/javax-usb/ [09/11]

[15] Tutorial MSDN para comunicarse con USB. http://msdn.microsoft.com/en-us/windows/hardware/gg487341 [09/11]

Autocontrol tutelado del tratamiento de anticoagulación oral mediante un servicio de telemedicina

J. Fragua[1], M. Pascual[2], M.A. González[1], M. Carmona[1], R. Somolinos[1], E. Pregigueiro[1], R. Álvarez[2], B. de León[2], F. López[2], J. Pozo[2], G. Bosca[2], M.J. Tena-Dávila[2], P. García-Sagredo[2], A. Muñoz[2], E. Jorge[1]

[1] Unidad de Bioingeniería, Biomateriales y Telemedicina, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España

{jfragua,montse,ejorge.herrero}@bioing.cph.es

[2] Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España,
mario.pascual,@isciii.es

Resumen

Son diversos los modelos asistenciales desplegados para la asistencia al paciente con TAO, manifestándose una tendencia hacia la descentralización en Atención Primaria, y como culminación el autocontrol del paciente. Hasta ahora, el autocontrol puro del TAO (sin tutela) presenta limitaciones: temor del paciente a adoptar un papel protagonista, insuficiente motivación del profesional sanitario, necesidad de entrenamiento riguroso y pobres resultados en la adherencia al tratamiento en todos los estudios. Mediante el soporte de una plataforma de telemedicina, se ha implementado en un servicio que posibilita el autocontrol del TAO consistente en dos fases:1ª) Automedida: automedición del INR por el paciente y su envío, junto a cuestionarios de salud; asincrónicamente, el médico revisa la información y prescribe la dosis total semanal (DTS) de anticoagulante; 2ª) Autocontrol tutelado: igualmente, el paciente envía el INR, los cuestionarios, y además la DTS decidida por él; esta información se almacena en la plataforma a disposición del médico para su tutela (revisión y análisis) por propia iniciativa o a demanda del paciente. Para la evaluación del servicio se va a realizar un ensayo aleatorizado controlado en Atención Primaria de la Comunidad de Madrid, incluyendo 212+212 pacientes (intervención, control) y 18 meses de intervención. La variable resultado principal será determinar el grado de adherencia de pacientes al autocontrol tutelado; además, variables secundarias relativas a otros aspectos clínicos, de aceptación y satisfacción con el servicio de los actores involucrados.

1. Introducción

La estandarización y homologación por la OMS de la medida del nivel de anticoagulación a través del INR (International Normalized Ratio) [1] permitió que el tratamiento de anticoagulación oral (TAO) sea desde hace años un procedimiento plenamente establecido, del que se conocen bien sus beneficios [2] y posibles complicaciones [3]. Con el progresivo mejor conocimiento de la terapia anticoagulante se fue incrementando el número de indicaciones, habiéndose producido un espectacular aumento del número de pacientes con TAO, alcanzando en los países industrializados cifras superiores al 5‰, con incrementos anuales de hasta el 20% en algunas indicaciones [4].

El aumento en el número de pacientes, y la cronicidad del proceso han ido derivando el modelo tradicional de asistencia centralizada llevada a cabo por hematólogos en hospitales, hacia la Atención Primaria (AP) [5]. Por otra parte, la posibilidad de la determinación del INR a partir de sangre capilar, y la disponibilidad de coagulómetros portátiles suficientemente fiables [6] permitió la aparición de escenarios de (i) automedida: autodeterminación del INR por el paciente mediante un coagulómetro portátil y posterior ajuste de la dosis total semanal (DTS) por el profesional sanitario; y/o (ii) autocontrol: autoajuste de la DTS por el mismo paciente [7], habiendo sido editadas guías de actuación para el apoyo en este proceso [8], y herramientas de ayuda a la toma de decisiones [9].

Ninguno de los numerosos estudios existentes llega a avalar de forma contundente un modelo ideal. Las ventajas demostradas que presenta el autocontrol respecto a la asistencia tradicional: mejora de la calidad de vida, disminución de eventos adversos y mortalidad, no permiten sin embargo olvidar sus limitaciones, tales como: temor del paciente a afrontar un papel protagonista, insuficiente motivación y necesidad de un entrenamiento riguroso, y s obre todo unos pobres resultados en la adherencia al tratamiento puestos de manifiesto en las revisiones sistemáticas de los estudios realizados [10].

En el marco de un proyecto FIS perteneciente al proyecto coordinado en red, PITES: "Plataforma de innovación en nuevos servicios de telemedicina y e-salud para pacientes crónicos y dependientes", el objetivo genérico del trabajo que se presenta es implementar y evaluar un protocolo de autocontrol tutelado del TAO en atención primaria que mediante el soporte de un e-servicio, permita (manteniendo las ventajas ya demostradas), mejorar la viabilidad y resultados del autocontrol del TAO en términos de adherencia y motivación tanto de pacientes como de los profesionales sanitarios implicados.

Este trabajo se dirige a la descripción general del estudio y de los aspectos tecnológicos de la plataforma que soporta dicho e-servicio.

2. Material y métodos

En el marco de un proyecto FIS (expediente PI02-1156), nuestro grupo de investigación llevó a cabo una experiencia cuya descripción y resultados están publicados en [11]. Este estudio implementó un escenario de automedida mediante un e-servicio para el seguimiento y control de paciente con TAO en atención primaria. Básicamente, se facilitaba al paciente un coagulómetro portátil (coagucheck S de Roche) y un teléfono móvil que le posibilitaban la automedida del INR y su envío (vía aplicación WAP) para revisión por su médico de AP que posteriormente (no en tiempo real) remitía vía SMS la titulación de dosis semanal (DTS) y la fecha de la siguiente determinación. Para su evaluación, se llevó a cabo un estudio experimental en AP del área 6 de primaria de Madrid, de 1 año de intervención, con la participación de 11 médicos y 54+54 pacientes que comparaba el grupo de intervención con otro que seguía el procedimiento convencional.

Esta experiencia posibilitó la obtención de evidencia muy positiva acerca de aspectos esenciales en el camino hacia la autogestión del TAO, como fueron la autoeficacia del paciente en la automedida del INR, la satisfacción, calidad de vida y adherencia de los actores implicados, además de un impacto significativo en la reducción de consultas (relacionadas y no relacionadas con el TAO). Constituye el punto de partida de este nuevo trabajo.

2.1. Descripción del protocolo de autocontrol tutelado

Tomando como base el estudio anterior, y como avance hacia el escenario del autocontrol del TAO, se ha diseñado un e-servicio de seguimiento y control de pacientes con TAO que puede describirse como "orientado a un autocontrol tutelado". El protocolo comprende dos fases alternantes (Figura 1):

- Fase de automedida: similar al escenario descrito anteriormente, pero desde su inicio, y paralelamente, con un marcado objetivo de formación del paciente (entrenamiento para el autocontrol). Durante esta fase, el paciente además envía la DTS tentativa a la vista del nuevo INR.
- Fase de autocontrol tutelado: sobre la base de un acuerdo mutuo entre médico y paciente, éste pasa a ser responsable de la titulación de su DTS. El paciente sigue enviando (cada dos semanas si no hay cambios o una semana si los hay) sus medidas de INR y el DTS escogido que quedan registradas y pueden ser revisadas por el médico a su discreción, bajo demanda del paciente, o siguiendo un protocolo previamente establecido.

Se establece la posibilidad de alternancia entre ambas fases: por acuerdo entre las partes (petición de cualquiera de ellos, complicaciones, enfermedad, cirugías, etc.), el paciente puede cambiar y retornar a la fase de automedida y posteriormente, recuperadas condiciones de estabilidad y de nuevo por acuerdo, de ésta a la de autocontrol.

Como paso inicial, los pacientes reciben un programa de formación que incluye “contenido teórico” y “contenido práctico”, cuyo objetivo es proporcionarles el suficiente conocimiento y experiencia práctica para que sean capaces por si mismos de:

- Utilizar un coagulómetro para monitorizar su INR (técnica de extracción, uso y mantenimiento de tiras reactivas).
- Hacer una interpretación adecuada del resultado y un correcto ajuste de dosis (DTS): realización de ejercicios y resolución de distintas situaciones para aprender cómo reaccionar (haciendo hincapié en la disponibilidad de un profesional sanitario para solucionar dudas y prestar ayuda). Para el ajuste de dosis se hará uso de tablas y reglas diseñadas por la Unitat d´Hemostàsia i Trombosi del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con los algoritmos que se deben de aplicar en cada caso.
- Reaccionar apropiadamente ante los problemas y complicaciones relacionadas con su tratamiento (olvido de dosis, aparición de signos de complicaciones, uso de otros fármacos, etc.).

Figura 1. *Protocolo de autocontrol tutelado del TAO*

2.2. Estudio experimental

Para evaluar la viabilidad del protocolo/servicio propuesto y el impacto adicional en los pacientes con TAO, se va a llevar a cabo un estudio experimental con diseño de ensayo clínico aleatorizado y controlado, paralelo y con evaluación enmascarada del resultado principal. Se trata de un estudio multicéntrico con la participación en el trabajo de campo de Centros de Salud de Atención Primaria de Madrid. Se establece un periodo de intervención de 18 meses para una muestra de 212 casos por grupo, 424 pacientes en total. Los sujetos de estudio serán pacientes que reciben TAO de forma crónica que solicitan o aceptan ser incluidos en el estudio y cumplan criterios de inclusión. Una vez otorgado su consentimiento informado, los pacientes se distribuirán entre los dos grupos con estratificación por centro de salud prohibiéndose la sustitución de los casos retirados. El grupo de intervención seguirá el protocolo de autocontrol tutelado, mientras que el grupo control seguirá la práctica habitual de acuerdo al protocolo convencional de la anticoagulación en su Área de Salud.

La variable de resultado principal será determinar el grado de adherencia de los pacientes del grupo intervenido a la 2ª fase del servicio y compararlo con estudios similares en la literatura. Otras variables resultado serán: determinar el grado de control TAO logrado por los pacientes; describir factores eventuales que condicionan un mal control del TAO; describir los posibles accidentes clínicamente relevantes sufridos por los pacientes del estudio; determinar la aceptabilidad y satisfacción de los pacientes y usuarios con el sistema propuesto en función de: tiempo

de transporte hasta el centro de salud, edad, nivel educativo, sexo, etc. Conocer la satisfacción del personal sanitario responsable de los cuidados convencionales de control clínico de los pacientes anticoagulados (médicos, enfermeras de AP).

2.3. Plataforma para el soporte del e-servicio

El objetivo del e-servicio es la implementación y despliegue para su evaluación del protocolo de autocontrol tutelado que implica fundamentalmente posibilitar el intercambio de información entre profesionales sanitarios y pacientes en las condiciones establecidas.

Como soporte al despliegue del e-servicio se utilizan dos plataformas de servicios ubicadas respectivamente en el HU Puerta de Hierro (HUPH) y en el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Dicha plataformas posibilitan el despliegue simultáneo de intervenciones complejas basadas en e-servicios en el ámbito de la enfermedad crónica y la dependencia, para su evaluación en el marco de estudios experimentales. La plataforma HUPH es la depositaria principal de la funcionalidad del e-servicio, mientras que la plataforma ISCIII actúa de soporte para la provisión de ciertos servicios complementarios en el marco de colaboración que establece el proyecto coordinado en red PITES. Tecnológicamente, ambas plataformas responden a una arquitectura de sistema abierto de servicios distribuidos sobre comunicaciones basadas en protocolo IP, siguiendo un modelo mixto mashup/SOA con interacciones basadas en servicios web, desarrolladas a partir de software de código abierto, y conforme a normas internacionales y paradigmas web 2.0.

La arquitectura adoptada para el e-servicio (ver Figura 2), descompone el operativo en dos ámbitos: la funcionalidad del domicilio de la plataforma de HUPH y la de soporte aportada por la plataforma ISCIII. Ambas plataformas interactúan a través de interfaces basados en servicios web (protocolo SOAPv1.2 sobre transporte HTTPS) y conexión VPN permanente punto a punto sobre RedIRIS.

Los servicios/aplicaciones implementados para este e-servicio son los siguientes:

- Servicio de cuestionario INR (aplicación/HUPH-ISCIII): para pacientes del grupo intervención, se proporciona a través de diversas modalidades de acceso: (i) vía formulario WWW tradicional accesible por navegador (fijo/móvil) y acceso HTTPS; (ii) vía aplicación J2ME (CLDC1.1; MIDP2.1) o aplicación para Android v1.5 o superior, para dispositivos móviles (teléfonos/tabletas) que cumplan estos requisitos; (iii) vía aplicación de voz interactiva a través de teléfono fijo/móvil. Se proporciona al paciente un coagulómetro modelo Coagucheck XS (Roche Diagnostics) con las tiras reactivas necesarias (ver Figura 3).

  Para las aplicaciones J2ME/Android, previa descarga/instalación inicial de la aplicación correspondiente, se posibilita rellenar el cuestionario de envío que es codificado internamente y enviado vía SMS a la plataforma (con coste para el paciente).

  Para el acceso vía voz interactiva, el paciente efectúa una llamada a u n número geográfico asociado al sistema IVR de la plataforma ISCIII que (sin descolgar, sin coste para el paciente) devuelve llamada ("call-back") al número llamante. A continuación se reproduce el cuestionario semanal que el paciente contesta secuencialmente.

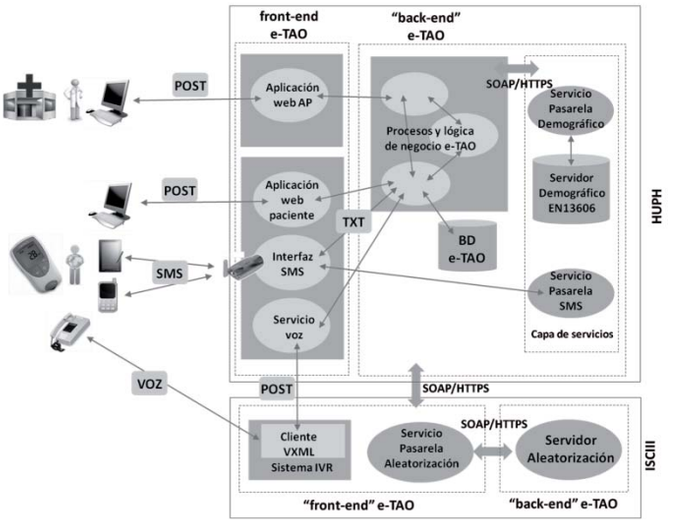


Figura 2. *Arquitectura e-servicio*

- Servicio de voz interactiva (servicio/ISCIII): basado en Asterisk y cliente VXML de i6net*, implementa un sistema IVR basado en VoiceXML 2.0 que interactúa a través del cliente VXML con los llamantes de "front-end" e-TAO de ISCIII y con el servicio voz "front-end" e-TAO de HUPH. La configuración actual soporta 10 llamadas simultáneas con 2 motores TTS ("Text-to-Speach) y 10 motores ASR ("Automatic Speach Recognition") ambos con tecnología de Loquendo.
- Servicio interfaz SMS (servicio/HUPH): las respuestas a l os cuestionarios INR enviadas por los pacientes que utilizan la vía J2ME o Android, son enviados a l a plataforma HUPH como SMS. La plataforma dispone de un servicio que recoge los SMS recibidos (servicio pasarela SMS), detecta el número remitente (que debe estar asociado al paciente correspondiente), y extrae (decodifica) el cuestionario INR.

Figura 3. *Coagucheck XS (Roche); lanzeta*

- Servicio para sesiones de trabajo de los profesionales sanitarios (aplicación/HUPH): posibilita llevar a cabo el seguimiento y control de los pacientes desde los PC de sus consultas en ambas fases del protocolo: evolución de parámetros TAO, visualización de información sobre DTS, herramientas de control de cumplimiento, envío de mensajes a pacientes (SMS, correo-e, voz). El acceso se lleva a cab o sobre

protocolo HTTPS y autenticación individualizada mediante certificados X.509v3 emitidos por una autoridad de certificación propia para el ámbito del proyecto.

- Servicio demográfico (servicio/HUPH): implementa un servidor demográfico conforme a la norma ISO/CEN13606. Posibilita la gestión de los datos demográficos (filiaciones, identificadores, etc.) de los pacientes, personal sanitario y otras entidades participantes de forma separada de la información clínica. Se trata de un procedimiento básico para mantener la anonimización de la información durante todos los procesos intermedios. El "servicio pasarela demográfico" establece a través de e-TAO "front-end" y e-TAO "back-end", los interfaces basados en servicios web (SOAPv1.2 con transporte HTTPS) necesarios para atender las consultas desde las diversas entidades del e-servicio.
- Servicio de aleatorización (servicio/ISCIII): habilita un punto centralizado para la estratificación y randomización en los grupos intervención y control en el estudio multicéntrico lo que aporta transparencia y seguridad durante este proceso crítico. El servicio genera las listas correspondientes de números pseudoaleatorios en bloques variables y por criterio de estratificación (centro de salud) y ofrece interfaces basados en servicios web (SOAPv1.2 con transporte HTTPS) al "servicio pasarela de aleatorización" y para los accesos de solicitud se realizan desde páginas web del alta de paciente en la aplicación de profesional sanitario del "front-end" e-TAO de HUPH. El servicio mantiene auditación del proceso y control de errores por identificación de transacciones y solicitantes, ofrece como resultado de aleatorización el grupo asignado y el número correspondiente al CRD (cuaderno de recogida de datos).

3. Estado actual

Hasta el momento, se ha completado el desarrollo y puesta a punto de la plataforma tecnológica y la tanto implementación como el despliegue del e-servicio están concluidos, operativos y accesibles.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Previsiblemente su inicio se realizará en el mes de noviembre de 2011.

4. Discusión

Hasta el momento, son pocos los estudios que han propuesto adaptar los protocolos médicos de autocontrol para el TAO a un servicio basado en telemedicina, u otros servicios basados en TICs. Ninguno de ellos va más allá de una prueba de concepto o validaciones tecnológicas, poniendo de manifiesto un importante potencial, pero que necesita ser demostrado.

El protocolo que va a ser evaluado, mantiene la hipótesis de que mediante el soporte de e-servicios, tanto el médico como el paciente participan como sujetos activos y corresponsables, interactuando entre sí, manteniendo las ventajas y autonomía del autocontrol y haciendo desaparecer los inconvenientes, temores y reparos por parte del paciente. En este estudio se pretende proporcionar seguridad a ambos al poder disponerse de una supervisión médica constante, sin perder la autonomía que se ha demostrado aporta el autocontrol.

Agradecimientos

Este proyecto está financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, número de expediente FIS PI09-90094. Entidades Promotoras/Observadoras: Roche Diagnostics y Vodafone Empresas.

Las licencias ASR/TTS para el sistema de IVR han sido proporcionadas por i6net* y Loquendo en el marco del proyecto de investigación.

Referencias

[1] Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy" Chest 2004; 126, (3) Suppl: 204S-233S

[2] Fitzmaurice DA, Kesteven P, Gee KM, et al. A systematic review of outcome measures reported for the therapeutic effectiveness of oral anticoagulation" J. Clin. Pathol. 2003; 56 (1): 48-51

[3] Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BM J 2002; 325 (7372):1073-1075

[4] Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3)Suppl:429S-456S

[5] Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. Anticoagulation in hospitals and general practice. BMJ 2003; 326 (7381):153-156

[6] Murray ET, Fitzmaurice DA, et al. A primary care evaluation of three near patient coagulometers. J. Clin. Pathol. 1999; 52 (11): 842–845.

[7] Sawicki PT, Glaser B, Kleespies C, et al. Self-management of oral anticoagulation: long-term results. J. Intern. Med 2003;254: 515-516.

[8] Ansell J, Jacobson A, Levy J. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. Int. J. Cardiol. 2005; 99: 37-4

[9] Fitzmaurice DA. Oral anticoagulation control: the European perspective. J. Thromb. Thrombolys 2006; 21 (1): 95-100.

[10] Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coelloet al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;4:CD003839

[11] Salvador CH, Ruiz-Sanchez A, González de Mingo MA, Carmona Rodríguez M, Carrasco MP, Sagredo PG, Fragua JA, Caballero-Martinez F, García-López F, Márquez-Montes JN, Monteagudo JL. Evaluation of a telemedicine-based service for the follow-up and monitoring of patients treated with oral anticoagulant therapy. IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2008, 12(6):696-706

Paradigma de interoperabilidad SOA basado en el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de las Islas Baleares

J.C. Amer Oliver[1], J. Pons Rubio[1], L. Lapresa Rodriguez-Contreras[2], M.A. Crespi Heredia[3], B. Mir Payeras[3], C. Sánchez-Contador Escudero[4]

[1] Departamento Salut, Fundació iBit, Palma de Mallorca, España, {jamer,jpons}@ibit.org

[2] OTIC, IB-Salut, Palma de Mallorca, España, luis.lapresa@ibsalut.es

[3] Conselleria Salut, Família i Benestar Social, Palma de Mallorca, España, {mcrespi,tmir}@sgtsic.caib.es

[4] Direcció General de Salut Pública i Consum, Conselleria Salut, Família i Benestar Social, Palma de Mallorca, España, csanchezcontador@dgsanita.caib.es

Resumen

En el presente artículo se define el proyecto de interoperabilidad, propuesto en el ámbito de la sanidad pública balear, de diversos sistemas de información que tienen relación con la administración e identificación de pacientes mediante el uso de un motor de integración de aplicaciones sanitarias.

Con este proyecto se pretende que el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de Baleares, programa clínico de prevención basado en un cribado poblacional, pueda incrementar el espectro poblacional al que tiene acceso para así detectar un mayor número de posibles candidatas.

El proyecto implementado se basa en una explotación eficiente de la información contenida en un sistema de identificación única de pacientes. Para conseguir esta explotación de datos, primero se debe conseguir que los procedimientos administrativos de gestión de pacientes de los sistemas involucrados interoperen entre sí para que esta explotación de datos sea realmente eficiente. Para finalizar se deben definir e implementar las reglas, establecidas por el PDPCMB, que se deberán aplicar para extraer la información necesaria y así poder obtener las posibles candidatas.

La arquitectura se basa en un modelo SOA (Services Oriented Architecture), cuyo eje central será un motor de integración sobre el cual se han definido los servicios necesarios, que potencia la reutilización, flexibilidad y escalabilidad del sistema final así como facilita su seguimiento operativo.

1. Introducción

El Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama de Baleares (en adelante PDPCMB) es un programa clínico que tiene por objetivo principal detectar aquellas mujeres con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, consiguiendo un aumento en la detección precoz de los casos positivos. Uno de los criterios para ser incluida es tener una edad comprendida entre 50 y 69 años, momento en el cual se pasa a formar parte del protocolo realizándose mamografías periódicas.

El Sistema de Información (en adelante SI) que da soporte al PDPCMB adquiere el mismo nombre y así nos referiremos a él en adelante.

En el momento de iniciar el proyecto, el SI PDPCMBD se nutría de dos fuentes de información que proporcionaban las candidatas a ser incluidas en el programa. Una de ellas era el SI de Tarjeta Sanitaria Individual (en adelante TSI) y otra, el censo poblacional. La incorporación de esta información al SI PDPCMBD se realizaba por medio de procesos manuales de carga por lotes, así como la validación de la misma.

2. Objetivos del proyecto

Se nos formularon las siguientes preguntas:

- ¿Sería posible aumentar el número de candidatas a entrar en el PDPCMB incluyendo otras fuentes de información? ¿Qué fuentes?
- ¿Sería posible mecanizar el sistema de carga por lotes?

3. Análisis de las necesidades

Para dar respuesta a la primera pregunta, debíamos encontrar fuentes de información que proporcionasen candidatas que no estuvieran en los grupos de los SI iniciales. Tales fuentes podrían ser por ejemplo los SI de Atención Primaria (en adelante SIAP) o los SI Hospitalarios (en adelante HIS, del inglés Hospitalary Information System).

Si bien teníamos identificadas fuentes potenciales, éstas debían ser interoperadas una a una con el SI PDPCMB.

En general sabemos que los SI han adquirido una gran relevancia en el ámbito sanitario, ya que proporcionan una serie de ventajas tanto desde el punto de gestión administrativo como desde el punto de práctica médica. Sin embargo, presentan una gran heterogeneidad,

Por ello implantamos una estrategia basada en un modelo de Arquitectura Orientada a Servicios (en adelante SOA, del inglés Service Oriented Architecture), además de contar con un SI especial, al que denominamos Enterprise Master Patient Index (en adelante EMPI), que es capaz de correlacionar la información referente al paciente. Este SI sigue las recomendaciones del perfil de integración PIX (Patient Identifier Cross-referencing) [1] de IHE [2].

El SI EMPI es un índice de pacientes que contiene los datos demográficos de cada uno de ellos, así como una

correlación de los distintos identificadores que se emplean en el Servei de Salut de les Illes Balears (en adelante IB-Salut). Este SI EMPI se nutre diversas fuentes de información, como por ejemplo el SI TSI, SIAP y los HIS, entre otros [3].

Con lo cual, interoperando [4] el SI EMPI con el SI PDPCMB, habríamos conseguido aumentar de forma considerable el conjunto global de candidatas a incluir en el programa.

El otro desafío, es el de conseguir mecanizar el sistema de carga por lotes evitando la intervención humana.

En la estrategia SOA que implantamos, utilizamos tres tipos de modelos de servicios de carga: servicios de carga manual, servicios de carga retardada y servicios de carga on-line.

En general los SI que interoperan con el SI EMPI siempre utilizan servicios de carga on-line, lo que permite tener una instantánea en cualquier momento, por tanto se puede nutrir a su vez a PDPCMB on-line.

Con lo cual ahora también teníamos respuesta a la segunda pregunta. Como conclusión decidimos incorporar el SI PDPCMB al bus de servicios corporativos del IB-Salut, ya que proporcionaba solución a las necesidades del SI PDPCMB y futura reutilización de la información para otros.

4. Diseñando la solución

La información que debemos interoperar de forma inicial teniendo en cuenta las necesidades del programa clínico PDPCMB, será la que corresponda a pacientes potenciales que cumplan los siguientes requisitos:

- Mujer, identificable (nombre y apellidos)
- Con edad comprendida entre los 50 y los 69 años
- Residente en las Islas Baleares
- Que disponga o de un teléfono o de una dirección completa

Lo que determina el criterio inicial de información a interoperar entre el SI EMPI y el SI PDPCMB.

El SI PDPCMDB era un SI en funcionamiento, con lo cual contaba con una extensa base de datos inicial, así como con una serie de interfaces que permitían introducir información y además se deseaban mantener.

Para poder realizar una interoperabilidad eficiente de la información se debe de evitar enviar información ya existente, además de controlar las posibles divergencias que se puedan ocasionar debido a la posibilidad de introducción de información, pero sin limitarlas.

El diseño debe contemplar como primer paso, antes de activar el sistema en modo productivo, un proceso de sincronización previo que se consigue volcando toda la información contenida en el SI PDPCMB sobre en el SI EMPI, mediante un servicio de carga manual masiva. Una vez ejecutado, el SI EMPI determina correlación con los pacientes ya existentes del SI PDPCMB, además de ofrecer al SI PDPCMB un informe de calidad de información que permite al PDPCMB actualizar y mejorar la información de los pacientes.

Las acciones de actualización de información se ejecutarán en el momento que los circuitos de interoperabilidad estén habilitados.

En este momento, los sistemas se encontrarían sincronizados en cuanto a información. Así, el SI EMPI, al conocer el estado del SI PDPCMB, puede informar de nuevos pacientes, siguiendo el criterio establecido.

Sin embargo, en el SI PDPCMB existen diferentes interfaces que permiten a un usuario introducir nueva información o modificar la existente. Por tanto, existe la posibilidad de que el SI EMPI notifique al SI PDPCMB una paciente que ya hubiera sido creada de forma manual previamente.

Para evitar dicha problemática se definió un nuevo requisito, la notificación de toda actividad sobre los procesos administrativos que conducen al alta de nuevos pacientes, modificación de sus datos, así como los procesos de resolución de duplicados. Esta actividad debía ser notificada al EMPI de forma on-line.

En este momento ya teníamos definidas de forma más precisa las acciones a realizar. Pero además queríamos dar el valor añadido: reutilización, flexibilidad y escalabilidad a futuro.

Una de las formulas para satisfacer esta reutilización, flexibilidad y escalabilidad es aplicar la estrategia SOA, lo que implicaba que se debían definir interfaces de servicio web adicionales reutilizables, así como un encapsulamiento de la información que permitiera mediante una sintaxis común interpretar y usar la información intercambiada.

4.1. Arquitectura de la solución

La arquitectura adoptada es la inclusión del SI PDPCMB en el bus de servicios corporativos del IB-Salut. Este bus de servicios está modelado a partir de un middelware especializado en la interconexión de SI sanitarios, junto con una guía de buenas prácticas para interoperabilidad.

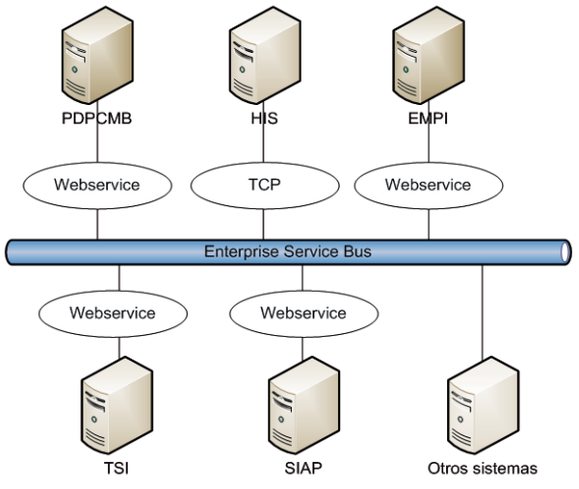


***Figura 1**. Modelo completo de la arquitectura del proyecto de interoperabilidad*

A raíz de la diferencia de ubicación y de los criterios de seguridad propios de cada entorno, se ha optado por el empleo servicios web. Además, para garantizar la autenticidad de los sistemas y la privacidad entre ellos, se ha optado por aplicar una capa de conexión segura (SSL).

Los procesos definidos para dar solución han sido:

- Notificación de alta de nuevo paciente al PDPCMB: el SI EMPI implementa las reglas según los criterios establecidos por el PDPCMB. En el momento que EMPI detecta un registro que cumple los criterios previos, notifica el alta al PDPCMB. Cuando los datos son recibidos por el SI PDPCMB, éste comprueba el Conjunto de Datos Mínimo (CMD) y la existencia del paciente en su BDD. En el caso de no estar en su BDD, al nuevo paciente se le asignará una marca indicando qué sistema lo ha creado, en este caso SI EMPI, y asignándole un NHC de PDPCMB. Esto permitirá a un actor humano revisar en caso de duda la veracidad la información. El PDPCMB notificará el NHC asignado al SI EMPI.
- Notificación de modificación de datos al PDPCMB: el SI EMPI implementa las reglas de notificación de modificaciones de forma que en el momento de recibir una modificación, analiza en qué SI está dado de alta el paciente, según los identificadores asociados a él, y les notifica la modificación. En el momento que un paciente con NHC de PDPCMB ha sido modificado por otro SI, el SI EMPI notifica estos cambios al SI PDPCMB. Cuando los datos son recibidos por el SI PDPCMB, éste valida la información recibida y actualiza el registro del paciente.
- Notificación de alta de nuevo paciente al EMPI: Un usuario del SI PDPCMB registra una nueva paciente en su BDD. Una vez asignado un NHC, el PDPCMB notifica el alta al SI EMPI. Cuando EMPI recibe los datos comprueba el CMD y la existencia del paciente en su BDD. En el caso de ya estar dado de alta, asignará el NHC del PDPCMB al paciente existente, en caso contrario lo registrará. El SI EMPI notificará al PDPCMB el identificador único de paciente (UIP) asignado al paciente.
- Notificación de modificación de datos al EMPI: Un usuario del SI PDPCMB registra una modificación de la información de un paciente ya existente. El PDPCMB notifica este cambio al SI EMPI. Cuando EMPI recibe los datos, valida la información y actualiza su BDD.
- Notificación de resolución de duplicados al EMPI: Un usuario del SI PDPCMB ha detectado un duplicado en su sistema por lo que debe indicar qué paciente es el correcto. Una vez actualizada su BDD, envía la resolución del duplicado al SI EMPI con el NHC de PDPCMB válido. Cuando EMPI recibe la información, comprueba el CMD y fusiona los pacientes indicados.

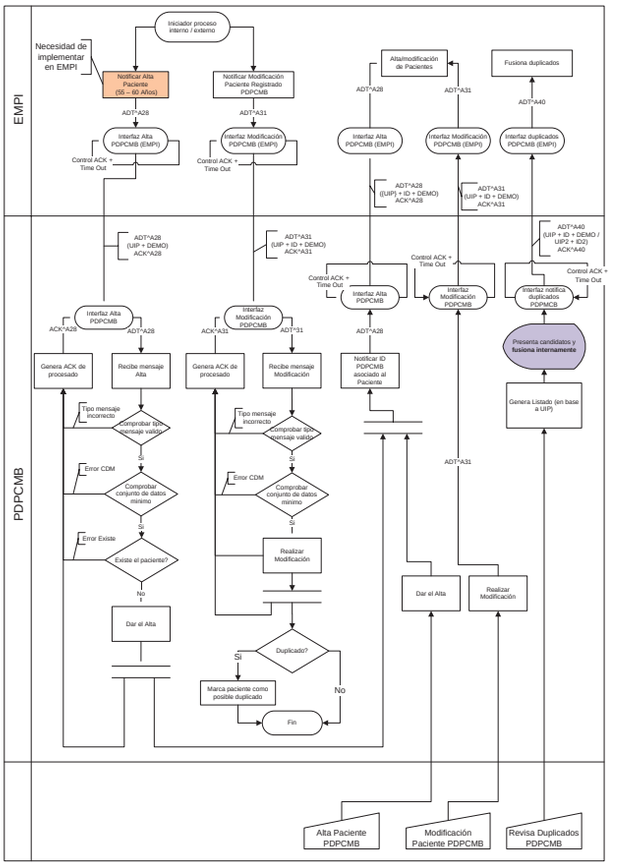


Figura 2. *Diagrama de flujo completo del proyecto de interoperabilidad*

Para dar solución a estos procesos, se han especificado los siguientes servicios web:

En el entorno del SI PDPCMB se ha creado un servicio web con dos interfaces, una que recibirá las notificaciones de alta y otra que recibirá las modificaciones provenientes del SI EMPI.

En el entorno del SI EMPI, se ha creado un servicio web que recibirá tanto las notificaciones de alta y modificación como la resolución de duplicados procedentes del SI PDPCMB.

4.2. Interoperando la información

Para hacer efectiva la interoperabilidad de la información se necesitaba un medio de transporte de la misma. Para ello se utilizó el estándar HL7 v2.5 pero éste solo dota de funcionalidades sintácticas, por lo que se necesitaba dotarlo o c onvenir de los parámetros semánticos necesarios. Para ello se utilizó la Guía de Implementación de HL7 creada y aprobada por el IB-Salut. Esta guía se basa en el estándar internacional de comunicación de información sanitaria HL7 [5] y en concreto su versión 2.5. HL7 especifica cómo empaquetar la información sanitaria dentro de un mensaje para su envío entre SI, facilitando la comunicación entre el emisor y el receptor y eliminando los errores de interpretación.

Siguiendo las especificaciones indicadas en la Guía de Implementación HL7 v1 – Gestión de pacientes.

Para el proceso de Notificación de alta de nuevo paciente se ha utilizado ADT^A28 – Add Person or Patient Information.

Para el proceso de Notificación de modificación de un paciente ya existente se ha utilizado ADT^A31 – Update Person Information.

Para las notificaciones de resolución de duplicados de pacientes se ha utilizado ADT^A40 – Merge Patient.

Siguiendo las especificaciones de HL7 sobre interacción entre elementos consumidores-proveedores, se han utilizado acuses de recibo para el control del proceso realizado, es decir no limitando a recibir una recepción correcta o no del mensaje, sino además recibiendo conformidad sobre el proceso llevado a término por el otro SI.

5. Futuro

Las siguientes acciones que se plantean para este proyecto de interoperabilidad, y así incrementar las funcionalidades del SI PDPCMB, son:

- Citaciones on-line en el SI RIS (Radiology Information System) para la realización de las mamografías.
- Almacenamiento de las mamografías en el SI PACS (Picture Archiving and Communication System).
- Notificación a Atención Especializada de los casos que así lo requieran.

6. Conclusiones

Se ha conseguido que el SI PDPCMB tenga un incremento potencial 10% de nuevas candidatas a ser incluidas en el programa. Lo que equivale a decir que con el sistema anterior era un porcentaje que no se detectaba automáticamente.

Además, se ha conseguido que los SI implicados se actualicen de forma on-line en tiempo real, evitando los procesos por lotes de carga manual, reduciendo el error humano, permitiendo tener diariamente un estado real de nuevas candidatas a entrar en el PDPCMB.

Además, el proyecto se ha llevado a término siguiendo pautas tecnológicas que permitirán, por una parte, la reutilización futura y, por tanto, reducción de costes. Por otra parte, se facilita la escalabilidad de información ya que el estándar HL7 permite incorporar fácilmente nuevos requerimientos en cuanto a información. También se facilita la escalabilidad de servicios en cuanto al aumento de necesidad de servicio por consumo ya que permite replicarlos tantas veces como sea necesario y por tanto distribuir la carga entre los servicios web presentados.

Cabe destacar que a medida que otros SI se incluyan dentro del bus de servicios, éstos lo alimentarán con su información, lo que de forma indudable contribuirá a mejorar reduciendo la parte residual aún no detectada. Para ello no hará falta que el SI PDPCMB sepa nada de dichos SI, ya que el proceso será de totalmente transparente, lo que nos sugiere un acierto en la aplicación de estos escenarios a la arquitectura expuesta.

Referencias

[1] IHE IT Infrastructure Technical Committee. Volume 1 (ITI TF-1) Integration Profiles. IHE IT Infrastructure Technical Framework, August 2009.

[2] Integrating the Healthcare Enterprise. Grupo España. http://www.ihe-e.org/ (Consultada: Agosto de 2011).

[3] P. Ferriol, J. Amer, F. Tous, J. Oliver, S. Ramis. Integración de sistemas de información sanitaria con un sistema de identificación única de pacientes. CASEIB 2006. Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica.

[4] P. Ferriol, F. Tous, J. Oliver, S. Ramis. Interoperabilidad entre aplicaciones sanitarias. CASEIB 2005. Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Libro de ponencias. Pag(s) 499-502.

[5] Health Level Seven Spain [on-Line] http://www.hl7spain.org. (Consultada: Agosto de 2011)..

Extensión de seguridad del protocolo SCP-ECG mediante perfiles de acceso y almacenamiento

O. Rubio, A. Alesanco, J. García

Grupo de Tecnologías de la Comunicación, Instituto de Investigación e Ingeniería de Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España {orubio,alesanco,jogarmo}@unizar.es

Resumen

Este artículo analiza los requisitos de seguridad en la consulta, examen y modificación de archivos de electrocardiografía aplicados al estándar SCP-ECG. Se propone limitar los privilegios de acceso por medio de perfiles (enseñanza/investigación, examen, diagnóstico) que son implementados mediante elementos criptográficos (cifrado, certificados –CERES- y firmas digitales). La extensión de seguridad de SCP-ECG se lleva a cabo añadiendo una nueva sección al estándar y cifrando las restantes. La aplicación implementada para testear la propuesta ha demostrado su capacidad para autenticar a los usuarios, proteger la integridad de los ficheros y la privacidad de la información confidencial, con un bajo impacto en el tamaño del fichero y en el tiempo de acceso.

1. Introducción

Las pruebas médicas tienen un papel clave dentro del historial clínico electrónico [1], la nueva herramienta digital destinada a desterrar los informes médicos escritos. Combinando ambos se pretende conseguir una comunicación interhospitalaria más eficiente y el desarrollo de servicios médicos novedosos basados en las TIC, tales como la telemonitorización y la receta electrónica. Entre las pruebas médicas más habituales, los electrocardiogramas (ECGs) tienen un puesto destacado. Estos tests, rápidos y de bajo coste, son un medio muy eficaz para la detección y diagnóstico de numerosas cardiopatías relacionadas con la actividad eléctrica del corazón. Al igual que otras pruebas médicas, los ECGs se almacenan en ficheros que suelen adjuntar información personal acerca del paciente y de su estado de salud, por lo que deben ser protegidos convenientemente:

1. **Garantizando la integridad** de la información clínica y de sus datos asociados. Es de vital importancia, ya que la distorsión en la duración, amplitud o forma de un pequeño intervalo del ECG puede modificar sustancialmente el diagnóstico del cardiólogo, poniendo la salud del paciente en riesgo.
2. **Autenticando al emisor** de la prueba médica. Por ejemplo, mediante certificados CERES (expedidos por la Fábrica Nacional de Moneda y Timbre), que permiten autenticar a ambos extremos de la comunicación y comprobar la integridad del archivo enviado mediante la firma digital.
3. **Protegiendo la privacidad del paciente**, de acuerdo a las regulaciones legales vigentes (en España, la LOPD [2]). La información confidencial sólo debe estar disponible para los profesionales médicos que requieran su uso y para aquellos autorizados por consentimiento del paciente (p.ej. investigadores y docentes). Además todo acceso total o parcial a esta información debe quedar registrado (principio de transparencia).

Existen varios estándares para el almacenamiento e intercambio de ECGs, que persiguen distintos usos finales (diagnóstico, cuidado doméstico, emergencias) y emplean diferentes formatos de almacenamiento (codificación binaria, XML, etc.). Los más extendidos son el Standard Communication Protocol for computer-assisted electrocardiography [3] (SCP-ECG, estándar internacional ISO), el HL7 aECG [4] (estándar americano ANSI), el MFER [5] (estándar japonés) y el DICOM Supplement 30 [6]. Todos ellos dedican la mayoría de sus campos/secciones para almacenar datos estructurados, llamados metadatos, cuya naturaleza puede estar relacionada con la prueba médica, con el paciente o reservados para otras finalidades. El uso de metadatos para proteger pruebas médicas asegura una integración óptima con el protocolo, aunque conlleva dos desventajas: en primer lugar el tamaño del fichero aumenta (ligeramente) y en segundo no es posible utilizar técnicas de esteganografía para ocultar información, puesto que la estructura de los protocolos es pública. No obstante, todos los requisitos de seguridad y privacidad antes mencionados pueden cubrirse satisfactoriamente. De hecho el estándar DICOM dedica su Parte 15 a cubrir comunicaciones seguras mediante la implementación de perfiles de seguridad (de uso, transporte, firma digital, archivos multimedia, etc.), y HL7 analiza los requisitos de seguridad del protocolo en distintos escenarios de uso en su Secure Transactions Standard, ofreciendo varias soluciones. El MFER no incluye seguridad pero como habitualmente se asocia con DICOM o HL7, puede beneficiarse de sus políticas y recomendaciones.

El SCP-ECG es un protocolo soportado por la mayoría de fabricantes de equipos de electrocardiografía y muy extendido gracias a su flexibilidad (ver Sec. 2). Pese a todo no hace consideraciones acerca de la seguridad (integridad, autenticidad y privacidad) de los datos, lo que resulta inaceptable desde el punto de vista legal y ético. El objetivo de este trabajo es abordar esta cuestión y presentar una extensión de seguridad del estándar, llevar a cabo su implementación y finalmente evaluar su funcionamiento.

2. SCP-ECG y perfiles de uso seguro

El SCP-ECG es un estándar promovido por el Comité Europeo para Estandarización (CEN) con el objetivo de

lograr interoperabilidad entre la mayoría de equipos de electrocardiografía. Actualmente está integrado dentro de la familia ISO / IEEE 11073. Con esta medida se pretende extender la interoperabilidad a otros dispositivos médicos.

Este estándar define un formato de codificación binaria de los datos y mecanismos de compresión del ECG para reducir el tamaño final del archivo. Aunque el SCP-ECG fue diseñado para albergar tests de 12 derivaciones y corta duración, también permite un número de derivaciones distinto y ha sido adaptado a otros entornos, como transmisión en tiempo real. Además permite guardar medidas sobre el ECG (p.ej. longitud media del intervalo RR), puntos fiduciales (p.ej. inicio/fin de ondas P y complejos QRS), llevar a cabo reconocimiento de patrones, interpretación del ECG (p.ej. normal, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio) y clasificación diagnóstica.

Estructuralmente está dividido en 12 secciones, definidas por sus propias reglas de codificación y precedido por una cabecera común. De acuerdo con su contenido, se pueden distinguir 4 grupos de secciones:

- ***Sección 0***: almacena las posiciones de inicio del resto de secciones.
- ***A,*** Sección 1: se divide en varios campos que contienen información de interés general acerca del paciente (p.ej. nombre, ID, edad) y datos asociados al ECG (fecha de adquisición, lugar, nombre del médicos, ID del dispositivo de adquisición).
- ***B***, Secciones 2—6: Identifican las derivaciones presentes en el test (Sección 3) y almacenan las muestras del ECG (Sección 6), que pueden estar comprimidas o sin comprimir. El ratio de compresión que puede obtenerse varía entre menos de 2:1, cuando sólo se usan tablas Huffman (Sección 2), o hasta 30:1 cuando se combinan con diferencias de segundo orden (Secciones 4 y 5) y diezmado, al coste de una menor calidad de la señal (pérdidas).
- ***C***, Secciones 7—11: estas secciones pueden añadirse opcionalmente para incluir:
  - medidas globales (Sección 7) y medidas independientes de cada derivación (Sección 10);
  - el diagnóstico del ECG (Sección 8), que debe ser consistente con las reglas de interpretación del fabricante del dispositivo de análisis (Sección 9) y con los códigos de interpretación universal del ECG (Sección 11).

Las secciones desde la 12 hasta la 127 y por encima de la 1024 están reservadas para uso futuro.

2.1. Perfiles de uso seguro

Dado que el SCP-ECG está dividido en tres tipos de contenidos (A, B y C), el paciente puede establecer mediante su consentimiento cuáles de ellos pueden ser usados públicamente con otros propósitos distintos de los habituales (examen y diagnóstico). Esto permite compartimentar el acceso dependiendo del perfil profesional del usuario. Se aplicará un tipo de cifrado (aquí denominado público) para proteger la integridad y la autenticidad de las partes de acceso público, y otro tipo de cifrado (aquí denominado privado) cuando además se quiera salvaguardar la confidencialidad de esa información. Estos son los perfiles propuestos:

Enseñanza/investigación (perfil 0): permite difundir públicamente las partes autorizadas por el paciente. Por tanto sólo se realiza cifrado público, las partes confidenciales son eliminadas de forma segura antes de transmitir. Si *A* debe ser eliminada, es sustituida por una plantilla con valores predeterminados (y sin significado) para mantener la conformidad del estándar, que obliga a mantener esta sección siempre.

Examen (perfil 1): permite a l as autoridades médicas autorizadas leer todas las partes del archivo, protegiendo las partes confidenciales mediante cifrado privado. Si B o C son de libre difusión, se utilizará cifrado público con ellas.

Diagnóstico (perfil 2): cuando el archivo ECG es enviado para ser completado con información adicional (p.ej. la delineación de la forma de onda o el diagnóstico clínico), el receptor obtiene derechos para leer todas las partes (A, B y C) y también escribir C, que agrupa las secciones dedicadas a este propósito. Todas las partes son protegidas mediante cifrado privado. Cuando el usuario finaliza, el fichero es protegido de nuevo y reenviado al emisor para que sustituya la versión previa.

Almacenamiento (perfil 3): Puede considerarse como un caso especial de envío donde el emisor es al mismo tiempo el receptor. Puesto que el ECG necesita ser guardado con las mayores medidas de seguridad, se aplica cifrado privado a todas las partes (A, B y C). Con este perfil se tienen derechos de lectura y escritura sobre todas las secciones.

3. Extensión de seguridad del protocolo

Puesto que la implementación de seguridad no está ligada al objetivo de ninguna de las secciones existentes en el estándar, se propone crear una nueva sección con el identificador número 12 (actualmente libre). A los archivos que incluyan esta sección se les denominará Protected SCP-ECG y se les dará la extensión .pscp para su distinción.

3.1. Estructura de la Sección 12

La nueva sección detalla las opciones (perfil de seguridad, algoritmos criptográficos y parámetros) que el emisor utiliza para configurar un envío seguro.

Como el resto de secciones, está dividida en dos partes: **la cabecera**, que es común para todas las secciones del estándar, y la **parte de datos,** que es organizada de modo semejante a la Sección 1, permitiendo el almacenamiento de varios campos de longitud variable. Cada campo queda descrito mediante: su etiqueta (1 byte), su longitud (2 bytes) y su valor (hasta 65535 bytes).

Finalmente es preciso incluir el correspondiente campo en la **Sección 0** para direccionar la nueva sección, indicando: el número de la sección, su longitud y su posición de inicio.

3.2. Contenido de la Sección 12

Los campos de la Sección 12 (ver Tabla 1) contienen los elementos necesarios para proteger las partes del SCP-ECG según el perfil de seguridad elegido (etiq. 0), implementando:

<table>
<tr><th>Etiq</th><th>Long.</th><th>Contenido</th></tr>
<tr><td>0</td><td>1 byte</td><td>Perfil de seguridad
(Sec. 2.1)
<table>
<tr><th>Valor</th><th>Tipo</th><th>Etiquetas</th></tr>
<tr><td>0</td><td>Enseñanza/ investigaión</td><td>0—5, 9</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Examen</td><td>0—9</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Diagnóstico</td><td>0—4, 7—9</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Almacenam.</td><td>0—4, 7—9</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>1</td><td>Indet.</td><td>Certificado del emisor (codificación PEM):
Debe ser de tipo X.509, cualquier versión. Permitimos tres familias de algoritmos de clave pública:
RSA [7], DSA [8], ECDSA [9] para perfiles 0—2
y RSA para el perfil 3.</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1 byte</td><td>Función de hash

Se recomienda utilizar algoritmos pertenecientes a la familia SHA2, especialmente SHA2 512.
<table>
<tr><th>Valor</th><th>Algoritmo</th></tr>
<tr><td>0</td><td>SHA 1</td></tr>
<tr><td>1</td><td>SHA2 224</td></tr>
<tr><td>2</td><td>SHA2 256</td></tr>
<tr><td>3</td><td>SHA2 384</td></tr>
<tr><td>4</td><td>SHA2 512</td></tr>
<tr><td>5</td><td>MD5</td></tr>
<tr><td>6</td><td>RIPEMD 160</td></tr>
<tr><td>7</td><td>RIPEMD 256</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>3</td><td>Indet.</td><td>Firma digital: Es la encriptación del hash del fichero utilizando la clave privada del emisor. Su longitud depende del tipo de certificado del emisor (etiq. 1).</td></tr>
<tr><td>4</td><td>1 byte</td><td>Algoritmo de cifrado:
Rjindael es la opción preferida: fue elegido como Estándar de Encriptación Avanzada (AES [10]) por el NIST tras concurso; siendo Twofish y RC6 finalistas. Blowfish es un cifrado en bloque simétrico que puede ser utilizado como sustituto de IDEA. 3DES es utilizado en e-comercio.
<table>
<tr><th>Valor</th><th>Algoritmo</th></tr>
<tr><td>0</td><td>Rjindael (AES)</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Twofish</td></tr>
<tr><td>2</td><td>RC6</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Blowfish</td></tr>
<tr><td>4</td><td>3DES</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>5</td><td>Indet.</td><td>Bytes de relleno del cifrado público:
Al utilizar un cifrado en bloque (esquema CBC, padding ISO10126), se producen bytes de relleno que necesitan utilizarse en decodificación.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>2 bytes</td><td>Máscara binaria de cifrado privado:
Indica qué secciones son públicas (0) y cuáles son confidenciales (1), por ejemplo:
10010000 00000000, secciones 1 y 4 son privadas.</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Indet.</td><td>Clave simétrica secreta del cifrado en bloque, encriptada con la clave pública del receptor.</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Indet.</td><td>Bytes de relleno de las secciones privadas.</td></tr>
<tr><td>9</td><td>25*n bytes

n =1 para perfiles 0, 1 y 2;

n <= 50 para perfil 3</td><td>Registro de Acceso Seguro, cada entrada consta de:
<table>
<tr><th>Byte</th><th>Valor</th><th>Tipo</th></tr>
<tr><td>1 a 15</td><td>Nombre común del poseedor del certificado</td><td>ASCII</td></tr>
<tr><td>16 a 20</td><td>Número de serie del cert.</td><td>Entero</td></tr>
<tr><td>21</td><td>Perfil de seguridad</td><td>Entero</td></tr>
<tr><td>22 a 25</td><td>Fecha* de solicitud</td><td>Entero</td></tr>
</table>* Segundos desde 1 enero 1970, 00:00:00 GMT</td></tr>
</table>

Tabla 1. *Estructura y contenido de la Sección 12 del PSCP-ECG*

- Integridad y autenticidad para todos los perfiles, por medio de una **firma digital** (etiq. 3). Para obtenerla es necesario realizar un resumen del fichero completo utilizando una función hash (etiq. 2) y posteriormente cifrarlo con la clave privada del emisor, que es cargada desde un archivo protegido con contraseña. En recepción es verificada utilizando la clave pública del emisor, extraída de su certificado digital (etiq. 1).
- Privacidad, de tres modos complementarios:
  - Realizando **cifrado público** (perfiles 0—1): es preciso elegir un cifrador simétrico (etiq. 4), indicar qué secciones son públicas (etiq. 6), reemplazar las secciones originales por su cifrado y almacenar los bytes de relleno resultantes (etiq. 5).
  - Realizando **cifrado privado** (perfiles 1—3): se utiliza el cifrador simétrico (etiq. 4), reemplazando las secciones privadas y almacenando los bytes de relleno (etiq. 8). En esta operación también es necesario cargar el certificado del usuario, generar una clave simétrica aleatoria (etiq. 7) para el cifrador simétrico y encriptarla con la clave pública del usuario. Sólo ese usuario podrá recuperar la clave simétrica y descifrar las secciones confidenciales.
  - Incluyendo un **Registro de Acceso Seguro** (RAS, etiq. 9) para identificar al receptor (perfiles 0—2) y mantener el principio de transparencia de la privacidad (perfil 3).

4. Implementación y uso

Los perfiles de seguridad descritos en la Sec. 2.1 se pueden administrar de forma sencilla utilizando una aplicación GUI (ver Fig. 1) que hemos implementado y que se puede descargar desde http://sourceforge.net/projects/pscp. También está disponible como applet para su integración en páginas web. Ambas versiones han sido escritas en Java, por lo que son compatibles con la mayoría de dispositivos.

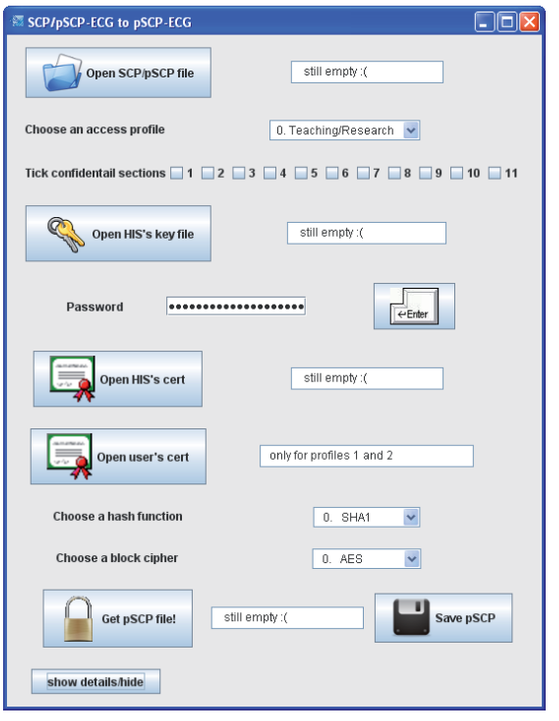


Figura 1. *GUI para la protección del SCP-ECG*

La aplicación es utilizada en primer lugar por la entidad gestora de los ECGs, que deberá reemplazar sus archivos SCP-ECG originales por las versiones protegidas utilizando el perfil 3. Cuando un usuario autorizado solicite un ECG, la entidad preparará un fichero seguro utilizando el perfil más adecuado al rol del solicitante y lo enviará utilizando el canal habitual o un canal seguro (si hay alguno disponible). Finalmente el usuario recibe el fichero protegido y accede a su contenido utilizando la aplicación.

5. Evaluación y conclusiones

El uso de criptografía para proteger la información contenida en el archivo SCP-ECG distorsiona completamente el ECG y el contenido del resto de campos (ID, nombre del paciente, edad, fecha de nacimiento, medidas, diagnóstico, etc.). Para demostrar el poder de decorrelación del cifrado, utilizamos 30 archivos SCP-ECG (obtenidos de www.openecg.net) y calculamos la correlación cruzada normalizada, *corr*, entre:

- las derivaciones de un mismo archivo, obteniendo típicamente $0.6 < |corr| < 0.9$;
- las derivaciones originales y las correspondientes cifradas, obteniendo típicamente $|corr| < 0.02$;
- las derivaciones originales y ruido, obteniendo típicamente $|corr| < 0.02$;
- datos originales extraídos del SCP-ECG y el resultado de su cifrado, obteniendo típicamente $|corr| < 0.01$.

Señales relacionadas obtienen valores de correlación mayores que 0.6, mientras que señales/datos sin relación obtienen valores próximos a 0, demostrando la imposibilidad de recuperar la información original si no se conoce la clave. Al ser la criptografía un campo en permanente evolución y susceptible de ataques que debiliten los algoritmos existentes, la propuesta realizada permite la elección de 5 algoritmos de cifrado diferentes, 8 funciones de hash y mantiene compatibilidad con los principales algoritmos de clave pública: RSA (certificados CERES), DSA y ECDSA. Como medida de seguridad esencial, cualquier modificación no autorizada del fichero destruirá la información original para alertar al receptor.

Certificado del emisor	Etiq. 1	Etiq. 3	**Certificado del receptor**	Etiq. 7
EC 192	0,6	0,05		
EC 224	0,6	0,06	RSA 1024	0,13
EC 239	0,6	0,06	RSA 2048	0,26
DSA 1024	1,1	0,05	RSA 4096	0,51
DSA 2048	1,6	0,05		
DSA 4096	2,6	0,05	Etiq. 0, 2, 4-6, 8	Etiq. 9
RSA 1024	0,9	0,13		
RSA 2048	1,1	0,26	0,02 ≤	0,025 *
RSA 4096	1,8	0,51		#entradas

Tabla 2. *Tamaño típico (KB) de los campos de la Sección 12*

Por otra parte, la extensión de seguridad de los ficheros SCP-ECG conlleva un cambio en el tamaño de los ficheros y retrasa el acceso. Proteger un archivo cuesta típicamente 0,5-1 s (1,5-3 s si se hace a partir de un PSCP-ECG debido a que se debe desproteger el archivo original en primer lugar y volver a protegerlo a posteriori) y acceder a un PSCP-ECG lleva típicamente 0,5-1s. Además, la inclusión de la Sección 12 alarga la longitud del fichero. Como se resume en la Tabla 2, los campos de mayor tamaño son: los que almacenan el certificado (1), la firma digital (3) y la clave secreta (7). Para el perfil 3 se recomienda limitar el número de entradas en el campo 9 a 50 (1 KB). El tamaño de la Sección 12 esta típicamente comprendido entre 0.7 y 2 KB, minimizando este valor cuando se utilizan certificados de tipo ECDSA. Teniendo en cuenta que el tamaño típico de los archivos SCP-ECG oscila entre 20 y 200 KB, el overhead es del 1—10%.

Ni el retraso ni el overhead obtenidos son un obstáculo para la integración dentro de una plataforma de eSalud, ya que ambos son bajos/moderados y el estándar está fundamentalmente diseñado para transmisión de tipo store & forward. La propuesta realizada permitirá aportar seguridad al SCP-ECG, lo que repercutirá en su utilización de modo más generalizado.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha sido financiado por los proyectos TIN-2008-00933/TSI (MICINN) y European Regional Development Fund (ERDF), TSI-020100-2010-277 Plan Avanza I+D del Ministerio de Industria, Turismo y Comercio (MITyC), y PI029/09 del Gobierno de Aragón.

Referencias

[1] Hayrinen K, Saranto K, Nykanen P. Definition, structure, content, use and impacts of electronic health records: a review of research literature. *International Journal of Medical Informatics*, vol. 77, sup. 5, 2005, pp. 291-304.

[2] Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, aprobada en España en 1996. Disponible en la página web de la Agencia Española de Protección de Datos. Consultada en Agosto de 2011: http://www.agpd.es.

[3] SCP-ECG, Standard Communication Protocol for Computer-Assisted electrocardiography, ISO 11073-91064.

[4] Health Level 7. Annoted ECG, FDA XML Data Format Design Specification. Revision C.

[5] Medical waveform description Format Encoding Rules. Consultada en Agosto de 2011: http://www.mfer.org/en/document.htm.

[6] DICOM Waveform Supplement 30: Waveform Interchange. Consultado en Agosto de 2011: ftp://medical.nema.org/medical/dicom/final/sup30_f2.doc.

[7] RSA Laboratories, PKCS 1: RSA Cryptography Standard. Consultado en Agotso de 2011: ftp://ftp.rsasecurity.com/pub/pkcs/pkcs-1/pkcs-1v2-1.pdf.

[8] Kravitz W, FIPS PUBS 186: Digital Signature Standard (DSS). Consultado en Agosto de 2011: http://www.itl.nist.gov/fipspubs/fip186.htm.

[9] Certicom Research, Standards for efficient cryptography, SEC 1: Elliptic Curve Cryptography, Version 2.0. Consultado en Agosto de 2011: http://www.secg.org/download/aid-780/sec1-v2.pdf.

[10] Burr W. Selecting the Advanced Encryption Standard. *Security and Privacy*, vol. 1, sup 2, 2003, pp 43-52.

eCONSULTA: Integración de un Sistema de Videoconsultoría Web entre Asistencia Primaria y Atención Especializada

I. Martínez-Sarriegui[1,2], A. Montero-Rodríguez[1], B. Pons[3], M. Rigla[3], G. García-Sáez[1,2], J.M. Iniesta[1,2], M.E. Hernando[1,2]

[1] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[2] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España
{imartinez,ggarcia,jminiesta,elena}@gbt.tfo.upm.es

[3] Endocrinología y Nutrición, CSPT, Hospital de Sabadell, Sabadell, España, mrigla@tauli.cat

Resumen

En este artículo presentamos un sistema de videoconferencia web de bajo coste cuyo objetivo es mejorar la comunicación entre Atención Primaria y Atención Especializada optimizando los recursos y la calidad de la atención en enfermedades con alta prevalencia en la actualidad. En este caso se utiliza para problemas metabólicos como la diabetes o patologías del tiroides, aunque podría ser aplicado a otras patologías. El sistema está basado en una herramienta de SW libre (OpenMeetings) adaptada a nuestras necesidades y a la que se han añadido funcionalidades importantes como una sala de espera virtual o la administración de agendas. eCONSULTA ha sido instalado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sabadell e integrado en el sistema de información médico de los Centros de Atención Primaria de la comarca del Vallés Occidental, provincia de Barcelona. En el momento de la redacción del artículo se está realizando un estudio de viabilidad y satisfacción de los usuarios.

1. Introducción

Actualmente, la escasez de especialistas es una realidad [1], y se estima que esta situación no mejorará, lo que radica en una mayor dificultad para que el sistema nacional de salud alcance a ofrecer a todos los pacientes un nivel óptimo de atención y de cuidados. A esto hay que sumar las consecuencias de la crisis económica que padece el mundo, y especialmente España, afectando a la sanidad en forma de recortes en el gasto sanitario y reducción de personal. Esta situación es especialmente preocupante en el marco de la Endocrinología y Nutrición. La elevada prevalencia (y previsiones futuras) de patologías como la diabetes [2] o la obesidad [3] exige un incremento del número de profesionales médicos, tanto en asistencia primaria como especializada, que el sistema sanitario actual no puede satisfacer.

El problema se agrava debido a la falta de coordinación entre atención primaria y especializada y carencia de uniformidad en los criterios de diagnóstico, provocando derivaciones innecesarias a los hospitales. Mejorando y potenciando la comunicación entre médicos de atención primaria y especializada [4] es posible reducir el número de derivaciones, debidas principalmente a dudas de los médicos de primaria sobre casos que podrían ser resueltos mediante una breve consulta con los especialistas y la solicitud de nuevas pruebas, antes de derivar al paciente. La consultoría virtual (videoconsultoría) evita la duplicidad de las consultas en primaria y en especializada que no sean necesarias y permite actuar antes en los casos más críticos, logrando reducir el gasto sanitario y mejorando la calidad en la atención al paciente.

Se han publicado diversos estudios sobre el uso de videoconsultoría en la comunicación entre asistencia primaria y especializada [5][5-7] demostrando que la teleconsulta y la videoconferencia son coste-efectivas y tienen una buena aceptación por parte de todos los actores implicados. Sin embargo la implantación de la videoconsultoría no siempre es fácil. Su éxito depende en un alto porcentaje del grado de integración que tenga en los sistemas de información sanitarios que utilizan los profesionales médicos a diario. En muchas ocasiones -como es el caso de Cataluña- los centros de salud y el hospital del que dependen pertenecen a organizaciones diferentes con sistemas de información y redes distintas. Esta situación dificulta la integración de este tipo de servicios 'transversales'.

En el presente artículo presentamos eCONSULTA, un sistema de videoconsultoría entre asistencia primaria y especializada endocrinológica instalado en la comarca del Vallés Occidental, provincia de Barcelona. La videoconsulta se ha implementado a través de videoconferencia web de bajo coste consiguiendo una integración perfecta tanto con el sistema de información de los Centros de Atención Primaria (eCAP) como con el sistema de información del Hospital de Sabadell (HP-HCIS) del que dependen los centros de salud.

2. Material y Métodos

2.1. Videoconferencia Web

El principal requisito no funcional planteado para la implementación del sistema eCONSULTA es que la videoconferencia se realice vía web, evitando así tener que instalar clientes de videoconferencia específicos en los ordenadores de los usuarios, facilitando su integración tanto en los centros de atención primaria (eCAP) como en el hospital (HP-HICS)

Este requisito reduce sustancialmente el abanico de tecnologías disponibles, desechando por ejemplo los sistemas basados en SIP. Las tecnologías que se estudiaron fueron HTML5 y videoconferencia Flash (basadas en Adobe® Flash®)

HTML5 supone una alternativa muy prometedora pero el marco de acceso a dispositivos todavía está en desarrollo, aunque hay trabajos esperanzadores [8], por lo que finalmente fue descartada y se evaluaron diferentes soluciones de videoconferencia Flash como **Adobe® ConnectNow**, **FlashMeeting** o **DimDim**. Ninguna de estas opciones ofrece todas las funcionalidades buscadas ni permite el uso de servidores propios por lo que finalmente se optó por utilizar una herramienta de SW libre que pudiéramos modificar y que nos permitiera tener un control completo del sistema, decidiéndonos por **OpenMeetings**.

OpenMeetings se basa en el marco *Rich Internet Applications* (RIA) de **OpenLaszlo**, una plataforma sustentada sobre el lenguaje LZX (basado en XML y Javascript) y un servidor OpenLaszlo que compila las aplicaciones LZX transformándolas a formato Flash; y en el servidor de video **Red5**, servidor *opensource,* escrito en Java, de video en *streaming* (bajo demanda en tiempo real) en Flash utilizando el protocolo *Real Time Messaging Protocol* (RTMP) que permite transmitir contenido multimedia en tiempo real y que tiene todas las cualidades características del Adobe® Flash® Media Server. Para el almacenamiento y la gestión de los datos se ha utilizado **MySQL**. Para gestionar la comunicación entre la aplicación y la base de datos se utiliza *Hibernate*. Esta herramienta realiza el mapeo entre el mundo orientado a objetos de las aplicaciones y el mundo entidad-relación de las bases de datos en entornos Java.

2.2. Diseño del sistema

El sistema eCONSULTA se ha diseñado teniendo en cuenta las necesidades, características e idiosincrasia del mundo sanitario, reflejando conceptos tales como consulta médica, cita médica, sala de espera, etc., llevadas al mundo virtual y apoyado en la interoperabilidad con la historia clínica del paciente existente en las instituciones de salud. Mediante la reproducción de estas metáforas se crea un sistema con el que los profesionales médicos se pueden encontrar más a gusto pues refleja el mundo en el que están acostumbrados a moverse en el día a día.

El funcionamiento del sistema es muy sencillo, existiendo dos funcionalidades principales: **Agenda** y **Videoconsulta**. Cuando los médicos de asistencia primaria se encuentran una duda sobre un paciente invocan al sistema, Figura 1, directamente desde un icono en el historial del paciente que están visualizando en el eCAP, transfiriéndose de manera transparente al usuario las credenciales del facultativo y los datos personales del paciente. A través del escenario de Agenda, conciertan una cita con alguno de los especialistas disponibles. Previamente los endocrinólogos habrán definido en el sistema sus horas de atención, Figura 2. Las citas pueden modificarse e incluso anularse por ambas partes. El sistema también permite la posibilidad de pedir una cita rápida con los especialistas que estén disponibles para casos en los que no se haya programado una cita con antelación, pero el que esa cita sea atendida dependerá de la disponibilidad y deseo del especialista.

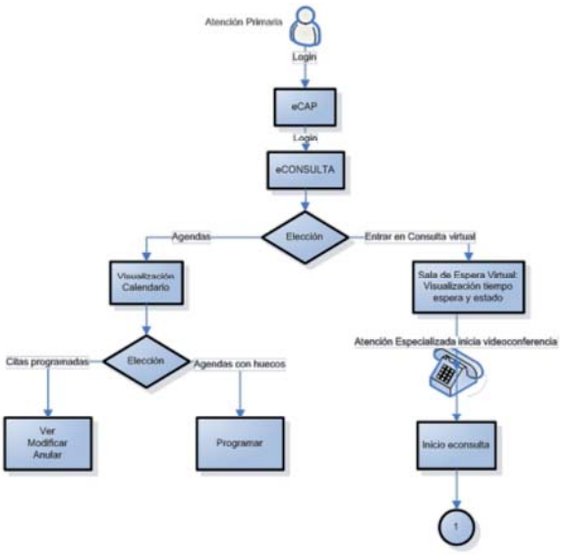


Figura 1. *'Storyboard' Atención Primaria*

Cada día, a la hora indicada en sus agendas, los endocrinos se conectan al sistema a través del HP-HCIS, Figura 2, entrando directamente en su *consulta virtual particular*: cada especialista tiene asignada una sala de videoconferencia propia desde la que además puede consultar su agenda del día (y compartir la visualización con el médico de primaria con el que esté teniendo la consulta) así como visualizar el estado de la sala de espera e invitar al médico con el que quieran hablar. Cada especialista tiene asociada una sala de espera única. Cuando los médicos de primaria entran al sistema para tener una econsulta, Figura 1, acceden a la sala de espera de la consulta del especialista con el que tienen cita asignada. En esta sala de espera estarán hasta que el especialista les invite a ingresar en la consulta virtual.

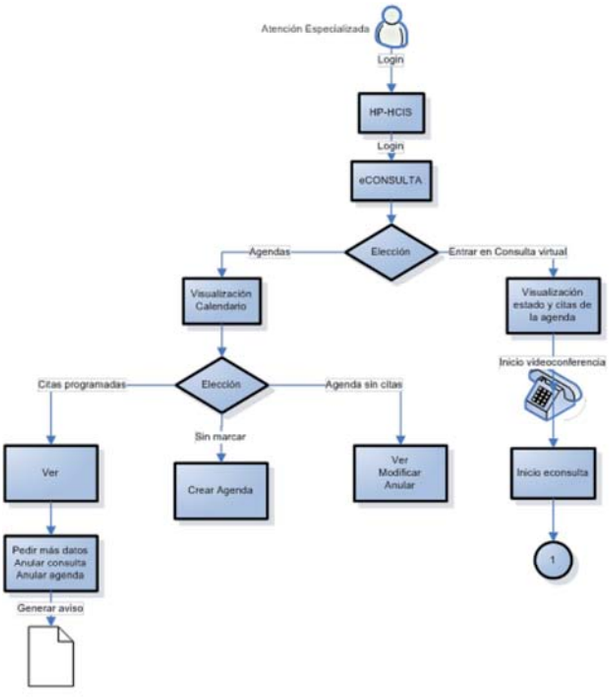


Figura 2. *'Storyboard' Atención Especializada*

Una vez dentro de la consulta virtual, Figura 3, el especialista y el médico de primaria se comunican por videoconferencia bidireccionalmente. Además en la consulta virtual hay implementado un chat, útil para escribir por ejemplo el nombre de un medicamento; un bloc de notas personal, en el que los médicos pueden tomar notas personales (no se comparte el bloc de notas); y una pizarra compartida en el que tanto el especialista como el médico de primaria pueden hacer dibujos y a la que pueden subir ficheros para una visualización compartida, muy útil por ejemplo para compartir analíticas. Cuando la consulta se da por finalizada el especialista decide el resultado de la consulta, la decisión que se ha tomado respecto al paciente: derivación, nueva consulta o caso cerrado, y puede invitar a un nuevo usuario.

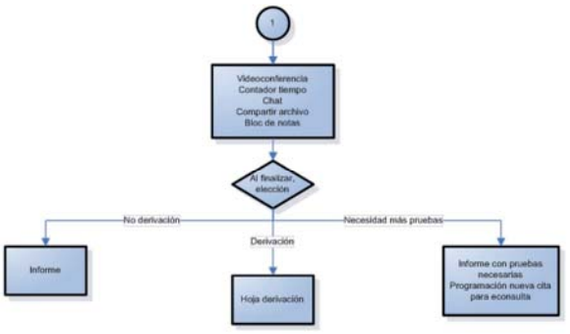


Figura 3. *'Storyboard' econsulta*

La mayor parte de las funcionalidades descritas se han adaptado de las funcionalidades ofrecidas por la herramienta OpenMeetings. Sin embargo, funcionalidades como el bloc de notas personal; el 'login' automático que permite la integración con los sistemas de información de los profesionales; y, la sala de espera virtual, se han desarrollado expresamente para el sistema y sostener la metáfora de la consulta virtual. La aplicación ha sido diseñada e implementada para que las interfaces ocupen a lo ancho sólo la mitad de la pantalla del ordenador, permitiendo ver en la otra mitad el sistema de información sanitario (eCAP o HP-HCIS) y permitir tener visible toda la información del paciente que se necesite a la vez que se hace la videoconsulta. Aunque si se desea ver la aplicación eCONSULTA a pantalla completa se puede maximizar el navegador con un acceso más cómodo a las funcionalidades de la pizarra.

3. Resultados

Podemos dividir la funcionalidad del sistema en tres grandes escenarios: Gestión de Agendas, Sala de Espera Virtual y Consulta Virtual.

3.1. Gestión de Agendas

El escenario de Agenda permite crear; modificar; eliminar y consultar las citas para consultas virtuales. El especialista crea sus propias agendas indicando las horas de inicio y fin; la estructura y duración de las econsultas (tiempo asignado a cada econsulta); y la periodicidad con que se producirán. El médico de atención primaria se programa las citas econsulta, según su disponibilidad horaria y las agendas disponibles. Para la programación es necesario indicar el motivo de la consulta y otros parámetros de interés sobre el caso clínico; el CIP (identificador único de paciente en el sistema sanitario catalán) del paciente sobre el que se realizará la consulta se rellena automáticamente.

3.2. Sala de Espera Virtual

Las Sala de Espera Virtual es la funcionalidad más novedosa e importante del sistema. Esta funcionalidad ha sido implementada expresamente para el sistema eCONSULTA, no estaba soportada por la herramienta OpenMeetings, y se encarga de controlar el acceso a las salas y gestionar los turnos asignados en las citas. Cuando los médicos de atención primaria acceden al escenario de consultas se comprueba si tienen citas programadas para ese momento. Si no tienen cita y hay especialistas pasando consulta se les permite pedir cita rápida en caso contrario se les indica que no hay especialistas pasando consulta y se les redirige a la pantalla principal. En el caso más general, que accedan teniendo cita programada, se les muestra el escenario de la Figura 4.

Figura 4. *Sala de Espera Virtual*

Aparte de información de la cita, se muestra de manera visual la situación de la sala de espera. El médico de primaria ve qué turno es el suyo y cuántas personas más hay en la sala de espera. Las citas tienen turnos asignados pero es potestad del especialista invitar al médico que desee atender independientemente del turno que tenga. A la derecha se muestra el estado de la sala de consulta a través de una puerta que cambia su apariencia según haya o no llegado el especialista a la consulta y si el médico de primaria ha sido invitado a entrar.

3.3. Consulta Virtual

La Consulta Virtual constituye el escenario principal de la aplicación. La interfaz es semejante para ambos tipos de profesionales: Especialistas (Figura 5) y Atención Primaria (Figura 6). Las principales diferencias estriban en funcionalidades que sólo pueden realizar los especialistas: Seleccionar el Resultado de la consulta y Visualizar la Sala de Espera Virtual, desde la que además es posible invitar a los médicos a entrar a la consulta, y que es gestionada por el escenario de Sala de Espera Virtual.

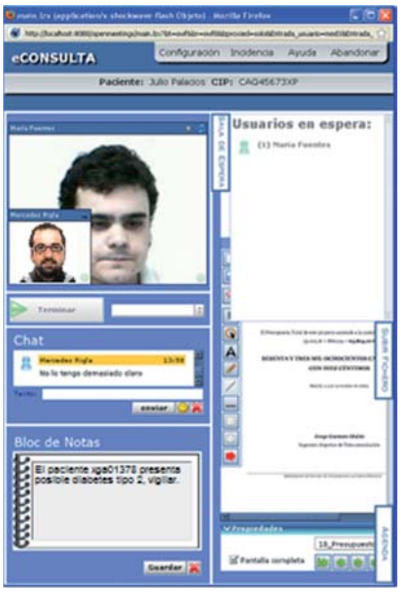


Figura 5. *Consulta Virtual Especialistas*

Figura 6. *Consulta Virtual Atención Primaria*

El resto de funcionalidades son comunes. En todo momento se muestra el nombre del paciente sobre el que se está realizando la econsulta y se indica el tiempo transcurrido durante la cita. En la pizarra se puede dibujar y compartir ficheros en múltiples formatos. En función del resultado de la consulta, ambos profesionales podrán visualizar la agenda del especialista para programar nuevas econsultas que permitan el seguimiento del caso.

4. Discusión

eCONSULTA ofrece un sistema de videoconferencia web, de bajo coste y de fácil mantenimiento, accesible desde cualquier ordenador con conexión a internet, sin necesidad de instalar SW específico evitando problemas con gestores informáticos y facilitando la movilidad de los profesionales médicos entre diferentes consultas físicas. La aplicación ha sido diseñada reproduciendo metáforas del mundo sanitario, reflejando conceptos tales como consulta médica, o sala de espera, llevadas al mundo virtual. Consideramos que este aspecto redundará en su aceptación. El sistema podría ampliar su funcionalidad reflejando otro concepto como las sesiones clínicas que ayudarían a aumentar la formación de los médicos de primaria y, por tanto, una optimización de las derivaciones al hospital.

eCONSULTA se ha integrado con los sistemas de información de las dos organizaciones sanitarias y es accesible desde los centros de primaria (CAP) de la comarca del Vallés Occidental, en la provincia de Barcelona, a través de la red de telecomunicaciones que une los centros del CatSalut. El servidor se ha instalado en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sabadell.

En el momento de la redacción del artículo se está realizando el estudio de viabilidad y satisfacción de los usuarios como paso previo al estudio de coste-efectividad del sistema. Como trabajos futuros, se prevé integrar totalmente eCONSULTA con los sistemas de gestión de agendas médicas y el registro de los resultados de la econsulta en la Historia Clínica Electrónica del paciente, a través del servicio 'Salut en Xarxa' del Departamento de Salud de la Generalitat catalana, accesible tanto por los médicos de primaria como los especialistas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias 'eCONSULTA: Consultoría endocrinología-asistencia primaria por video-conferencia: implementación y evaluación del coste-efectividad del programa' (FIS PI08/90768)

Referencias

[1] "Oferta y necesidad de especialistas médicos en España (2008-2025)", Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.

[2] "Diabetes Atlas" International Diabetes Federation, 4rth Edition, 2009. http://www.idf.org/diabetesatlas/

[3] "10 datos sobre la obesidad", Org. Mundial de la Salud, http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index.html

[4] R. Alcázar Arroyo, L. Lozano Maneiro. "Informática: perspectivas de futuro en la coordinación asistencial con Atención Primaria". Nefrología. 26(3). 2006.

[5] R. Harrison, W. Clayton, P. Wallace. "Can telemedicine be used to improve communication between primary and secondary care?", British Medical Journal. 1996.

[6] Wallace P, Barber J, et al. "Virtual outreach: a randomised controlled trial and economic evaluation of joint teleconferenced medical consultations". Journal of Health Technology Assessment. 8(50):1-120, December 2004.

[7] Verhoeven F, van Gemert-Pijnen L, Dijkstra K, et al., "The Contribution of Teleconsultation and Videoconferencing to Diabetes Care: A Systematic Literature Review". Journal of Medical Internet Research. 9(5):e37, December 2007.

[8] "Beyond HTML5- Conversational voice and video implemented in webkit GTK+", Ericsson Labs, https://labs.ericsson.com/developer-community/blog/beyond-html5-conversational-voice-and-

Implantación de un Sistema de Teleconsulta vía Web

M. Sanz[1], J. Azúa[2], A. Alesanco[1], E. Cavero[1], J. García[1]

[1] Univ. Zaragoza/Instituto de Investigación en Ing. Aragón (I3A), Zaragoza, España, {msanzh,alesanco,racaj,jogarmo}@unizar.es

[2] Clínica Molière, Zaragoza, España, doctorazua@gmail.com

Resumen

Este artículo describe el desarrollo de un nuevo sistema de teleconsulta basado en tecnologías web desarrollado entre la Universidad de Zaragoza y la Sociedad Médica de Cuarte S.L. (Clínica Molière). Como resultado se ha diseñado un completo sistema de teleconsulta, que permite a los pacientes disfrutar de una atención personalizada en varias especialidades, en tiempo real desde su domicilio, y cuyas funcionalidades principales incluyen: servicio de videoconferencia entre médico y paciente, creación de historiales médicos, creación de cuentas de usuario y gestión de las mismas, y herramientas de publicación de documentos para el personal médico. Recientemente se ha implantado un piloto del sistema en las instalaciones de la Clínica Molière para evaluar su funcionamiento y llevar a cabo las pruebas de calidad necesarias de cara a la incorporación definitiva del nuevo servicio en la rutina clínica.

1. Introducción

La incorporación de sistemas de videoconferencia como soporte a los servicios de telemedicina en tiempo real se ha llevado a cabo con éxito en los últimos años en diferentes ámbitos clínicos. Estos sistemas están experimentando un gran auge especialmente en regiones remotas o de difícil acceso. En general, un sistema de teleconsulta utiliza como base un equipo de videoconferencia interconectado a equipos médicos y PCs. Sin embargo, el desarrollo de las tecnologías web y el bajo coste y elevada calidad de las *webcams* ha permitido sustituir los costosos equipos de videoconferencia por estas herramientas para ofrecer sistemas de teleconsulta vía web [1].

En la actualidad pueden encontrarse diversos motores de videoconferencia de tipo *opensource*, y BigBlueButton [2] es uno de los proyectos más actualizados y con mejores expectativas de futuro dado que se apoya en tecnologías web más recientes que otras soluciones analizadas como OpenMeetings, Ekiga, etc. En este mismo entorno de tecnologías web, se pueden encontrar herramientas como OpenEHR-Gen Framework [3] que ayudan a crear sistemas de Historia Clínica Electrónica (HCE) usando estándares internacionales como openEHR, HL7 CDA, etc. Del mismo modo, el proyecto OpenMRS [4] ha servido de referencia como plataforma *opensource* enfocada a la creación de historiales médicos electrónicos.

El proyecto que se presenta en este artículo es un completo sistema de teleconsulta basado en entornos web que permite a los pacientes disfrutar de una atención personalizada en tiempo real desde su domicilio, y a la Clínica Molière ofrecer un servicio novedoso y de valor añadido frente a otros servicios de atención convencional en su área de actuación. El sistema está basado en una integración entre la aplicación web de teleconsulta y la adaptación del software de videoconferencia BigBlueButton.

2. Requisitos del sistema

Los requisitos iniciales del proyecto establecían que se desarrollaría un sistema completo de teleconsulta para pacientes basado en tecnologías web y que, por tanto, permitiese la comunicación entre especialista y paciente mediante un equipo informático equipado simplemente con webcam, auriculares y un navegador web. Además, la aplicación web debería permitir la creación y gestión de historiales y visitas de pacientes.

Otro requisito del proyecto era el desarrollo de una interfaz web de cara al usuario, que permitiese navegar por la aplicación y acceder a las consultas de manera sencilla e intuitiva. Esta interfaz debía dar acceso, además de a las consultas, a otros recursos en formato digital que el médico puede adjuntar al historial del paciente. Las consultas a las que se podría acceder corresponden con las especialidades que actualmente ofrece la clínica Molière, estas son: Medicina general, Pediatría, Dermatología, Ginecología, Traumatología y una consulta de Triaje atendida por personal de enfermería.

El sistema de teleconsulta, por el hecho de tratar datos personales de salud, debe adoptar el nivel de seguridad alto definido en la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) [5]. Por tanto, es necesario desarrollar mecanismos encargados de proteger la integridad de los datos que contiene el sistema, y encriptar todos aquellos que deban ser almacenados de este modo.

El objetivo final del proyecto consistía en la puesta en marcha de un sistema piloto en un periodo de tiempo corto. Como consecuencia, este proyecto se ha basado en el modelo de desarrollo evolutivo, lo que ha facilitado el cumplimiento de dicho objetivo.

3. Metodología aplicada

Para lograr el objetivo general de desarrollar el sistema de teleconsulta se planteó la integración entre dos aplicaciones inicialmente independientes. Por una parte se desarrolló una aplicación web para la gestión de usuarios que permite la creación de cuentas, perfiles, historiales, etc. para que los usuarios del sistema, tanto médicos como pacientes puedan interactuar a través de su navegador mediante una conexión a internet. Por otra parte, se requería un sistema proveedor de videoconferencia, bajo licencia *opensource*, para modificar su funcionalidad original y adaptarla a los requisitos del sistema de teleconsulta.

Una vez adoptado el sistema de videoconferencia BigBlueButton, era necesario determinar los aspectos básicos del desarrollo de la aplicación web para la gestión de usuarios y el control de acceso a las salas de consulta de las diferentes especialidades. En este caso, se decidió desarrollar una aplicación web basada en Java con el apoyo del *framework* web Grails [6] que ofrece una alta productividad para la plataforma y reutiliza tecnologías Java ya probadas como Hibernate y Spring. Debido a la utilización de este *framework*, en realidad, la aplicación web está escrita en el lenguaje de programación Groovy [7] que está implementado sobre la plataforma Java.

Para el desarrollo de los aspectos relacionados con la base de datos se ha seguido una filosofía similar a la del proyecto OpenEHR-Gen Framework, el cual utiliza este mismo tipo de tecnologías web. Ambos proyectos (OpenEHR-Gen y este sistema de teleconsulta) coinciden en la elección de estas tecnologías por la necesidad de alta productividad. La aplicación de los estándares internaciones en OpenEHR-Gen es un ejemplo a seguir para lograr desarrollar un sistema de teleconsulta potente y flexible dentro del campo de Telemedicina y e-Salud.

La figura 1 muestra los componentes software de la arquitectura de la aplicación desarrollada.

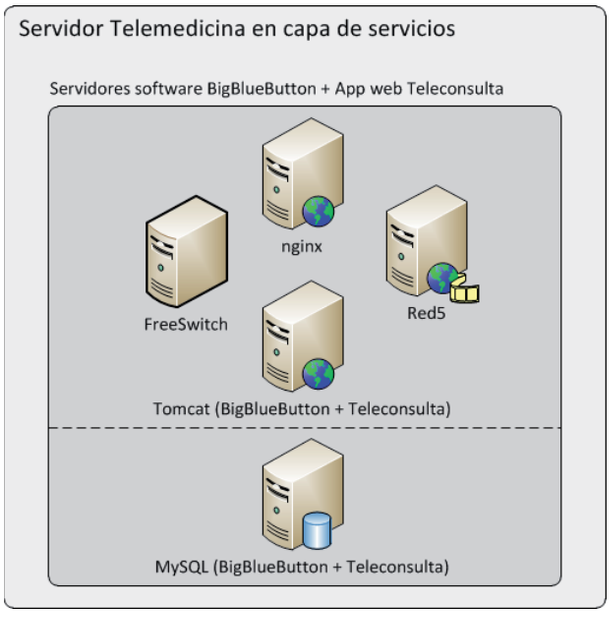


Figura 1. *Arquitectura por capa de servicios*

La cual se compone de los siguientes servicios: *FreeSwitch* como servidor de VoIP, *ngninx* como proxy inverso para túnel RTMP, *Red5* como servidor de contenido Flash, *Tomcat* como servidor de servlets y *MySQL* como sistema gestor de base de datos. En el entorno de producción las dos aplicaciones comparten el mismo contenedor de *servlets* (Tomcat) y el mismo servidor de base de datos (MySQL), y en definitiva la misma máquina a nivel de hardware, cuyo sistema operativo es la distribución Ubuntu Server de Linux.

3.1. Integración con BigBlueButton

Para la integración entre la aplicación de teleconsulta y el sistema de videoconferencia se ha reutilizado una API de Bigbluebutton con documentación pública disponible, y se ha modificado para integrarla como una clase Java que incorpora la aplicación de teleconsulta. Tal como refleja la figura 2, la comunicación entre BigBlueButton y la aplicación de teleconsulta se ha llevado a cabo mediante peticiones HTTP al servidor Tomcat que ejecuta la API de Bigbluebutton, y envia las repuestas en forma de mensajes XML que son procesados por la aplicación de teleconsulta.

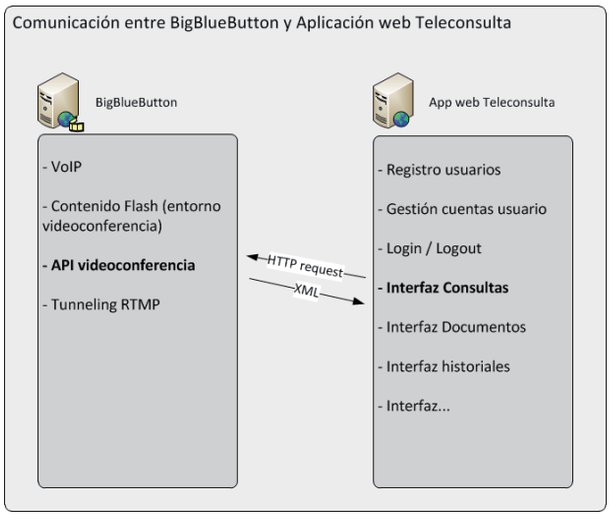


Figura 2. *Petición HTTP y respuesta XML*

3.2. Interfaz de usuario

El usuario Médico, tras iniciar sesión, accede a una pantalla que en la parte superior le permite editar sus datos de usuario y salir de la aplicación.

En la parte central puede ver el estado de la sala que tiene asignada para atender a pacientes, junto con botones para controlar el estado de dicha sala (abrir, cerrar). En la parte izquierda se muestra una columna con breve información personal para mostrar públicamente a los pacientes que puede ser editada.

El usuario Paciente, tras iniciar sesión, accede a una pantalla (figura 3) que en la parte superior le permite editar sus datos de usuario y salir de la aplicación. En la parte central puede ver las diferentes salas de teleconsulta que tiene la clínica virtual, junto con un indicador del estado de cada sala (abierta, cerrada). Cuando un paciente selecciona una consulta, el médico recibe a ese paciente

en su lista de espera para acceder a la sala de consulta virtual en el momento oportuno. En la parte izquierda se muestra una columna con breve información sobre el médico que atiende esa sala.

Figura 3. *Ventana de inicio de Paciente.*

En la figura 4 se muestra la sala de consulta virtual en la que se encuentran médico y paciente. Esta ventana se subdivide en varias ventanas que dan acceso a los diferentes servicios disponibles durante la videoconferencia. Estos servicios son: lista de participantes, lista de participantes con audio, chat, webcam de médico, webcam de paciente y pizarra de exposición de documentos.

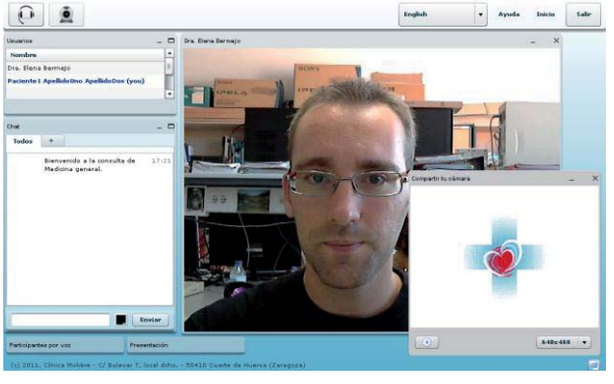


Figura 4. *Ventana de videoconferencia.*

3.3. Seguridad y protección de datos

El sistema de teleconsulta está obligado por la legislación actual a proteger la información relativa a los datos personales de los pacientes que utilizan el sistema con un nivel de seguridad alto. Dado que el sistema está orientado a ofrecer el servicio de manera remota, los datos que se transmiten desde y hacia el servidor de teleconsulta deben ser transportados por la red de manera segura. Para lograrlo, este sistema implementa un mecanismo de redirección del tráfico web que se genera entre el servidor y el navegador de un paciente remoto para que sea canalizado por una conexión segura HTTPS, de esta manera la información viaja cifrada y los datos de nivel de seguridad alto pueden transmitirse a través de redes de seguridad incierta sin que se vea comprometida la seguridad del sistema. La figura 5 muestra un diagrama de red del sistema de teleconsulta y el flujo de información cifrado extremo a extremo.

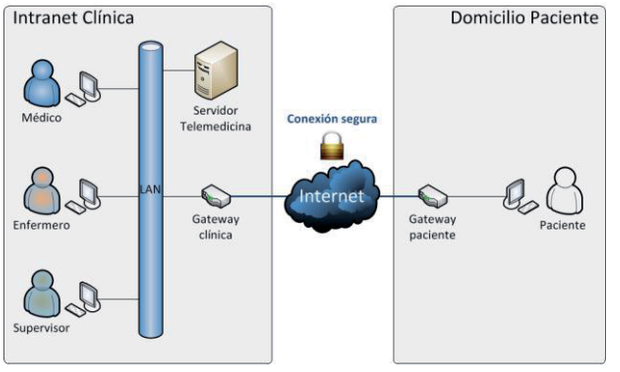


Figura 5. *Diagrama de red y conexión segura.*

4. Evaluación

Para obtener más información sobre los requerimientos técnicos y las repercusiones asociadas a la implantación de este nuevo sistema de teleconsulta, se han realizado estudios de viabilidad clínica y técnica que se detallan a continuación. Además de requisitos de hardware tales como webcam, micrófono, altavoces y un equipo apto para ejecutar la aplicación, el cliente debe contar con una conexión a Internet con un ancho de banda suficiente para establecer una videoconferencia de calidad adecuada.

Una de las funciones clave del sistema de teleconsulta es que sea capaz de ofrecer al personal médico una calidad de video y audio suficientes como para mantener una comunicación fluida y transmitir una imagen fiel del paciente que se encuentra conectado desde su equipo remoto en el domicilio. Para evaluar la calidad de servicio en la videoconferencia, se muestran a continuación los valores de Peak Signal-to-Noise Ratio (PSNR) y retardo, relacionados respectivamente, con la calidad de imagen y audio obtenidos tras la compresión realizada por el sistema. La figura 6 muestra la evolución del valor PSNR en función del bitrate (velocidad de bits) del video.

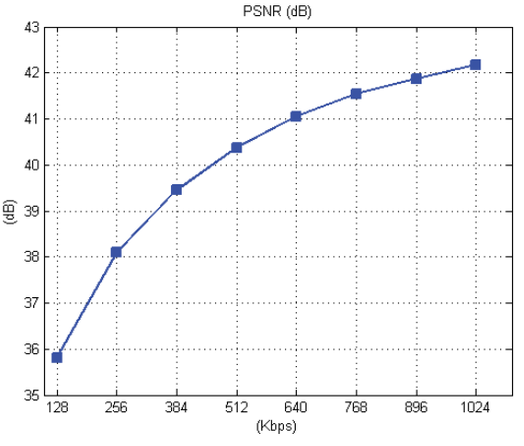


Figura 6. *Evolución PSNR en función de bitrate*

Para realizar el estudio de la calidad de compresión del códec propietario Sorenson Spark del que hace uso el software de videoconferencia BigBlueButton, se ha reutilizado la metodología descrita en [8]. La calidad de video que se obtiene es aceptable puesto que las conexiones ADSL comerciales actuales permiten alcanzar un bitrate de subida de 384 Kbps o más, lo cual permite ajustar el códec de video a una calidad suficiente para la prestación de este servicio.

Por otra parte, se ha llevado a cabo un estudio de la calidad que se obtiene cuando no existe ancho de banda suficiente en uno de los extremos de la conexión. Para la realización de este estudio se ha utilizado el software Shunra Cloud [9]. Con este programa se han simulado varios perfiles de conexión a Internet con distinto ancho de banda, para simular los diferentes entornos en los que el sistema de teleconsulta puede ser utilizado. La tabla 1 muestra los resultados de las pruebas de simulación llevadas a cabo.

Upload (Kbps)	896	768	640	512	384	256	128
Retardo (s)	1,117	1,262	1,158	1,152	1,242	2,49	2,618

Tabla 1. *Retardo de audio en función del ancho de banda.*

Este estudio pone de manifiesto que cuando el ancho de banda disponible para la videoconferencia es inferior a 384 Kbps el tráfico de voz comienza a verse afectado negativamente y el retardo del audio alcanza valores que impiden mantener una comunicación. La calidad de audio que se obtiene por encima de 384 Kbps no es deseable para mantener una conversación fluida, puesto que existe un retardo constante que ha sido clasificado por los desarrolladores de BigBlueButton como defecto de la versión 0.71a, la versión utilizada en estas pruebas.

5. Conclusiones y líneas futuras

Las pruebas de evaluación del sistema han sido satisfactorias en líneas generales. Por otro lado, el defecto de la calidad del audio va a ser corregido a muy corto plazo cuando el sistema sea actualizado a la versión 0.8 de BigBlueButton, que reduce el retardo del audio y que actualmente está en fase beta de desarrollo. Por lo tanto, en el momento que se libere la versión estable se procederá a actualizar este componente en el sistema piloto de la clínica para mejorar la calidad del audio.

El proyecto de teleconsulta basado en tecnologías web se ha adaptado a los requisitos planteados inicialmente por la Clínica Molière, y además, el sistema está evolucionando hacia una versión final con nueva funcionalidad y cada vez más ajustada a las necesidades que requiere el servicio. Las pruebas piloto permitirán en breve dar paso a la última fase que es la de apertura del sistema para su explotación comercial. Las pruebas de evaluación actuales están sirviendo para poner a prueba la estabilidad del sistema, a la vez que se desarrollan evoluciones del prototipo inicial con nuevas funcionalidades.

Una vez implantado el sistema se procederá a la segunda fase de evaluación a través del estudio de impacto del sistema en la organización sanitaria, en los pacientes, etc.

El futuro del proyecto contempla cambios en la arquitectura de la aplicación web para dar soporte a nuevas funcionalidades como el acceso y gestión de usuarios de clase colectivos (familias, empresas, etc), la implementación de salas de espera, nuevo control de consultas y mejoras en la interfaz web relacionadas con la maquetación de la misma.

Actualmente el proyecto tiene algunos hitos pendientes de implementación, o en fase de desarrollo como líneas futuras de trabajo. Algunas de éstas son:

- Generación de historia clínica conforme a estándares abiertos, incluyendo almacenamiento de imágenes en el formato DICOM.
- Facturación del servicio y pasarela de pago segura para proporcionar un mecanismo de facturación de las visitas realizadas por pacientes.
- Cifrado de datos sanitarios referentes a historiales, pruebas médicas y comentarios registrados durante la visita, para su almacenamiento en la base de datos.
- Encriptación de tráfico RTMP, de modo que el tráfico RTMP que se genera en la videoconferencia se transporte sobre una conexión segura RTMPS.
- Aplicación para dispositivo móvil, para ofrecer el servicio de teleconsulta en entornos de movilidad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos TIN-2008-00933/TSI del MICINN y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), TSI-020100-2010-277 del MITyC y PI029/09 del Gobierno de Aragón.

Referencias

[1] Chausa Fernández P. Hospital Virtual: Sistema de información clínica y autocuidado de pacientes VIH/SIDA basado en tecnologías Web 2.0. CASEIB 2010, CDROM

[2] BigBlueButton. http://bigbluebutton.org/ (Consultada: 08/2011).

[3] Open EHR-Gen. http://code.google.com/p/open-ehr-gen-framework/ (Consultada: 08/2011)

[4] OpenMRS. http://openmrs.org/ (Consultada: 08/2011)

[5] Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD). http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/19/pdfs/A04103-04136.pdf (Consultado: 08/2011)

[6] Grails. http://grails.org/ (Consultada: 08/2011).

[7] Groovy. http://groovy.codehaus.org/ (Consultada: 08/2011)

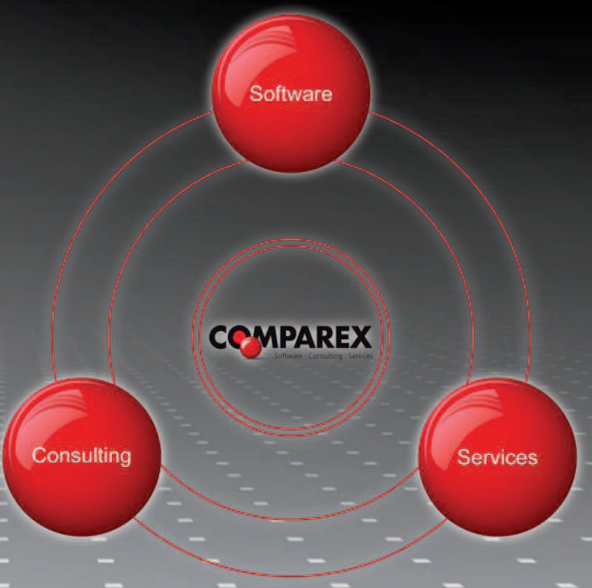
[8] Cavero E, Alesanco A, Garcia J. A new approach for echocardiogram compression based on display modes. *Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB), 2010 10th IEEE International Conference on*, pp.1-4, 3-5 Nov. 2010

[9] ShunraCloud. http://www.shunra.com/products/shunra-vcat (Consultada 09/2011)

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Posters 1

COMPAREX GROUP



Modelo 3D basado en agentes del crecimiento del páncreas endocrino y su interacción con el sistema inmunológico

I.V. Martínez Espinosa[1,2], M.E. Hernando Pérez[1,2], R.J. Villares García[3], J.M. Mellado García[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Departamento de Tecnología Fotónica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {ivme,elena,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina CIBER-BBN, Madrid, España

[3] Departamento de Inmunología y Oncología. Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Madrid, España, {rvillares,mmellado}@cnb.csic.es

Resumen

En este trabajo se presenta un modelo basado en agentes del crecimiento del páncreas endocrino y su relación con el sistema inmunitario innato en un espacio tridimensional. Se modelan procesos de proliferación de células beta y de movilidad y fagocitosis de los macrófagos del sistema inmunológico, que son procesos relacionados con la respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1. Los resultados obtenidos reproducen situaciones observadas durante esta respuesta autoinmune. El presente modelo constituye un avance hacia el desarrollo de herramientas para la experimentación in-silico aplicadas a dicha patología y a su mejor comprensión.

1. Introducción

La diabetes tipo 1 es una patología que implica una elevación de los niveles de glucosa en sangre debido a la ausencia de secreción de insulina endógena. Su tratamiento consiste en la administración exógena de insulina [1]. La diabetes tipo 1 es producida por una respuesta autoinmune contra las células productoras de insulina, las células beta, agrupadas en islotes de Langerhans repartidos por el páncreas [2]. Las causas que provocan la activación autoinmunitaria contra las células beta son desconocidas, aunque se propone una combinación de predisposición genética (a través de ciertos alelos del sistema HLA principalmente [3]) y de presencia de ciertos factores ambientales desconocidos (aunque se proponen varios, como algunas infecciones víricas [4]).

La respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1 comienza con una activación del sistema inmunológico innato. El causante de esta activación puede ser una infección, la muerte celular por necrosis, procesos de necrosis secundaria a partir de desechos apoptóticos u otros sucesos proinflamatorios [5]. Después de esta activación de las células del sistema inmunológico innato, éstas realizan la presentación de antígeno al sistema inmunológico adaptativo. Las células dendríticas presentan los antígenos adquiridos de células beta a linfocitos T CD4+ autorreactivos preexistentes, activándolos. Los mecanismos de tolerancia periférica, encargados de suprimir respuestas inmunológicas perjudiciales para el organismo como ésta, fallan y los linfocitos T CD4+ autorreactivos activados, junto con otras células del sistema inmune, viajan hasta los islotes de Langerhans, provocando la destrucción de las células beta [6]. Durante la respuesta autoinmune, la masa de células beta disminuye hasta sobrepasar un umbral mínimo de producción de insulina para el control de la glucemia, que es cuando se presenta la diabetes [7].

Los mecanismos por los que se produce la respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1 conllevan procesos muy complejos, tanto desde el punto de vista de la activación inmunológica [5], como desde el punto de vista de la destrucción de células beta [8]. Por ello su estudio se presenta complicado y costoso, tanto económicamente como en duración de las investigaciones. Es por ello que el desarrollo de herramientas que aceleren la investigación en esta área es fundamental, puesto que actualmente los tratamientos para la respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1 están en desarrollo y sus resultados son aún poco efectivos [9, 10]. El modelado computacional de esta respuesta autoinmune constituye una herramienta de comprensión del proceso y predicción de respuestas, a través de experimentación *in-silico* [11]. El modelado basado en agentes consiste en modelar un sistema compuesto por entidades individuales, como el sistema inmunológico y las células beta, mediante agentes autónomos [12]. El modelado basado en agentes es aplicable a sistemas celulares puesto que se puede modelar cada célula del sistema como un agente. Los agentes interaccionan en el modelo generando una respuesta colectiva, que simulará procesos de la respuesta autoinmune.

Existen trabajos en la literatura que aplican el modelado basado en agentes a la respuesta inmunitaria, como el modelado de la respuesta humoral [13], la infección por virus [14], o enfoques globales de modelado de la respuesta inmunológica frente a infecciones [15]. Nuestro grupo de investigación desarrolló previamente un modelo basado en agentes de la acción de la inmunidad innata sobre el páncreas endocrino [16]. En el presente trabajo se modela el crecimiento del páncreas endocrino, junto con procesos relacionados con la respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1 usando este enfoque de agentes y modelando un espacio de interacción tridimensional.

2. El Modelo

2.1. Visión global

El modelo basado en agentes se compone de un compartimento tridimensional cúbico que simula un fragmento pancreático de ratón en el que se suceden los procesos de aumento y renovación del número de células beta en los islotes (crecimiento del páncreas endocrino) y los procesos de fagocitosis de los macrófagos. Los agentes se sitúan en diferentes puntos dentro de dicho volumen. Los agentes célula beta son inmóviles y se agrupan en islotes de Langerhans. Los agentes macrófago presentan movilidad a lo largo del volumen pancreático definido. El volumen pancreático se modela como un mundo toroide, en el que los agentes macrófago que sobrepasan una de las caras del volumen continúan por la cara opuesta, para minimizar el efecto borde del volumen. Se modela el paso del tiempo de la simulación como el tiempo natural en la vida del ratón, discretizado en instantes de tiempo de ejecución. Los intervalos de tiempo entre instantes de ejecución tienen una duración constante (ΔT). En la Figura 1 se tiene una representación esquemática del espacio de interacción del modelo.

El modelo se ha implementado en Java por ser la programación orientada a objetos muy apropiada para los modelos basados en agentes [12]. Se ha desarrollado una GUI para configurar los parámetros de entrada del modelo y ejecutar las simulaciones. También se permite el almacenamiento de resultados de simulación en diferentes formatos (XLSX y MATLAB) para su posterior análisis.

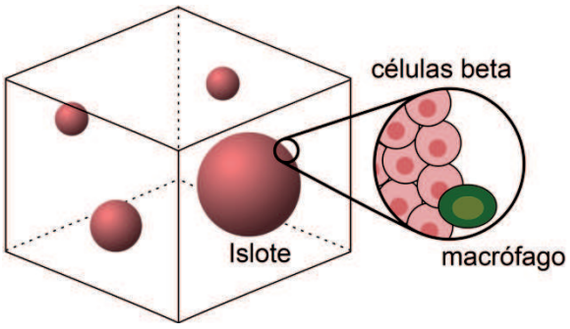


Figura 1. *Esquema del espacio de interacción del modelo.*

2.2. Agente célula beta

El agente célula beta puede estar en 4 estados: en reposo, proliferando, en apoptosis o en necrosis. Se establece un volumen de la célula beta ($2.5 \cdot 10^{-9}$ ml [17]), un tiempo de vida medio de la célula beta antes de sufrir apoptosis (50 días con distribución exponencial [18]), la duración de la mitosis y del período refractario (6 y 8.9 horas respectivamente [18]). La dinámica de proliferación se modela como una probabilidad de entrar en mitosis (p_m) individual e independiente para cada célula beta en cada instante [19] que sigue la siguiente ecuación [16]:

$$p_m = (1/B_L) \cdot \Delta T + [(B_{man} - B_t)/ B_t] \cdot \Delta T,$$

donde B_L es el tiempo de vida de la célula beta (50 días), B_t es el número total de células beta en el compartimento y B_{man} es el número total de células beta a mantener. El límite para p_m se establece en $0.255 \cdot \Delta T$, a partir del máximo de células beta proliferando hallado en [20].

Se establece una duración de un agente célula beta en apoptosis (2 días [21]). Posteriormente sufre necrosis secundaria, fijándose 10 días de duración en este estado.

2.3. Agente macrófago

El agente macrófago puede estar en dos estados: en reposo o activado para fagocitosis. Se define el tiempo de vida del agente macrófago en el compartimento (10 días con distribución exponencial [17]) y la tasa de entrada de macrófagos en el compartimento (50.000 células/(mL·día) [17]).

Se establece un nivel de activación según el nº de células beta fagocitadas, que determina la activación para fagocitosis (diferente de la activación inmunológica inflamatoria). El nivel de activación se incrementa en una unidad por cada célula beta apoptótica o necrótica fagocitada y se establece una tasa de descenso exponencial para dicho nivel (en 0.4 días^{-1} [17]). Un macrófago se considera en estado activado si supera un nivel de activación de e^{-1}. La tasa de entrada de macrófagos aumenta en función de los macrófagos activados para fagocitosis. Este aumento de la tasa está en 0.09 macrófagos por macrófago activado y por día [17].

La activación inmunológica inflamatoria en el modelo se representa según el número de contactos con células beta en necrosis que tienen los macrófagos.

Se establece una velocidad de movimiento de los macrófagos (1000 µm/día) y una velocidad máxima (4000 µm/día). La velocidad depende linealmente del nivel de activación para fagocitosis del agente macrófago.

Se establece una resolución espacial para la movilidad y un radio de acción. La interacción entre macrófagos y células beta consiste en contacto entre la trayectoria del macrófago, teniendo en cuenta el radio de acción alrededor de dicha trayectoria (100µm), ver Figura 2.

El número máximo de células beta en apoptosis/desechos necróticos fagocitados por macrófago se establece en 7 y la tasa de digestión en 25 células/día [22].

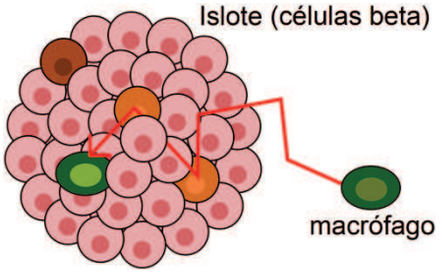


Figura 2. *Trayectoria llevada a cabo por un macrófago durante un intervalo de tiempo. El movimiento del macrófago pone a este en contacto con dos células beta en apoptosis (en naranja claro) que serán fagocitadas (eliminadas del islote). Al llevar a cabo la fagocitosis, el macrófago queda activado para la fagocitosis, aumentando su movilidad. En el islote queda una célula beta muerta (en marrón oscuro) sin ser fagocitada aún.*

2.4. Compartimento

Se modela un compartimento pancreático tridimensional cúbico. Se define un tamaño inicial y un número inicial de islotes de Langerhans conteniendo un número determinado de células beta cada uno, que simularía el estado del páncreas al nacimiento del ratón. El conjunto de islotes y número total de células beta se aporta tomando una densidad inicial de células beta de $1.4 \cdot 10^7$ células/ml [7] y una distribución inicial de tamaños de islotes de Langerhans tomando una distribución de Weibull de parámetros γ=1.64, η=5 [16]. Los islotes se sitúan en puntos aleatorios del compartimento.

Se toman como parámetros de entrada el crecimiento de la masa corporal y del volumen pancreático total. El volumen del compartimento aumenta de manera proporcional al aumento de volumen pancreático total.

Se modela el número total de células beta a mantener en cada momento, dependiente de la densidad de masa de células beta requerida según la masa corporal. Este número total de células beta a mantener será seguido por las células beta del compartimento gracias a los procesos de proliferación y apoptosis, de esta manera se modela el proceso de crecimiento del páncreas endocrino. La densidad de células beta disminuye con el paso del tiempo [7]. Se modela este descenso relacionándolo con el proceso de oleada de apoptosis [23]. Tomando la evolución de la masa de células beta con la masa del ratón y la oleada de apoptosis, se aplican las siguientes ecuaciones para modelar la evolución del número total de células beta a mantener (B_{man}) [16]:

$$W_a = 0.09 \exp\left[-\left(\frac{t-15}{0.6/\left(0.09\sqrt{\pi}\right)}\right)^2\right], \qquad W_I = \int_0^t W_a dt \,,$$

$$B_{man} = B_{t0} \cdot (M_{bw}/M_{bw0}) \cdot (1 - W_I),$$

donde W_a es la proporción de células muertas por día debido a la oleada de apoptosis, W_I es dicha proporción acumulada, B_{t0} es la cantidad inicial de células beta en reposo en la simulación, M_{bw} el peso del ratón, M_{bw0} es el peso inicial del ratón.

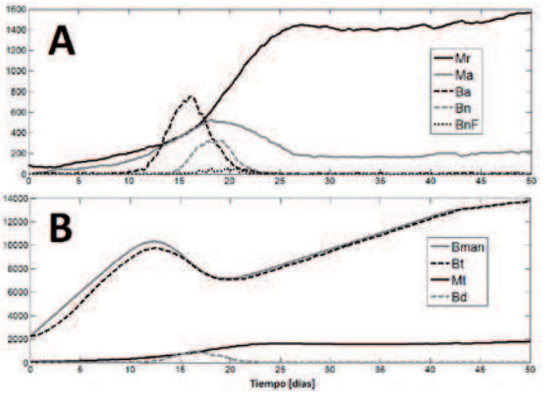


Figura 3. *Recuento de agentes en el compartimento a lo largo del tiempo de simulación. A) Mr: de macrófagos en reposo, Ma: macrófagos activados, Ba: células beta en apoptosis, Bn: células beta en necrosis, BnF: contactos entre macrófagos y células beta en necrosis. B) Bman: células beta a mantener, Bt: células beta funcionales, Mt: macrófagos, Bd: células beta muertas.*

3. Resultados

Los resultados obtenidos con el modelo son la evolución temporal del número de agentes en los diferentes estados, y de otras variables del modelo como B_{man}, volumen del compartimento, etc. También se obtienen variables derivadas de las anteriores como el porcentaje de células beta en mitosis o la cantidad total de células beta extrapoladas al organismo completo. En la Figura 3 se representan algunos de los resultados que se pueden obtener con el modelo. Además, el modelo permite obtener una "foto estática" del proceso de simulación, con la distribución de agentes en el volumen pancreático simulado y diferentes variables asociadas a cada uno. De este modo se pueden analizar individualmente los agentes en un determinado instante de tiempo de simulación. Una representación gráfica de un corte del volumen se puede observar en la Figura 4.

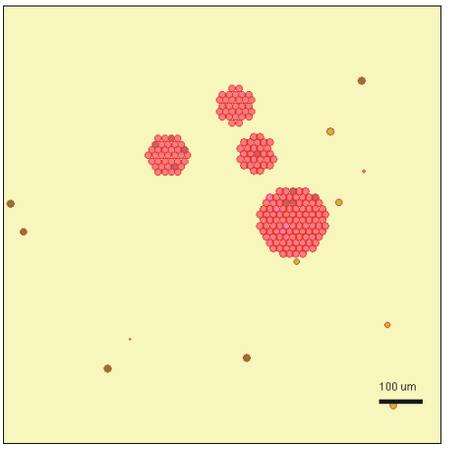


Figura 4. *Representación gráfica de un corte del volumen tridimensional en una simulación. En color rojo, las células beta agrupadas en islotes de Langerhans (en tono magenta las células en división, en tono oscuro las células en apoptosis y necrosis). En color verde, macrófagos (en tono claro los macrófagos activados y en tono oscuro los macrófagos en reposo).*

4. Discusión

El modelo reproduce los resultados logrados por el modelo basado en agentes previo [16], con respecto al crecimiento de los islotes de Langerhans en el compartimento pancreático simulado y las proporciones de macrófagos activados y en reposo. En la Figura 3 se pueden apreciar resultados relacionados con la activación del sistema inmunológico durante la oleada de apoptosis, momento crítico del desarrollo de la respuesta autoinmune [23], como mayor número de células beta en apoptosis y necrosis, mayor número de macrófagos activados para fagocitosis y un número significativo de contactos entre macrófagos y células beta en necrosis durante la oleada de apoptosis (estos contactos suponen un efecto proinflamatorio para el sistema inmunológico).

La representación tridimensional del compartimento aporta mayor realismo al modelo y la posibilidad de análisis de movilidad y distribución de agentes en el espacio. El modelo permite estudiar individualmente para cada gente aspectos concretos como su estado, número de

células fagocitadas por un agente macrófago concreto, tiempo de vida para un agente célula beta, etc.

En otros modelos basados en agentes, los espacios de interacción de los agentes son menos realistas, como en [13] y [15], donde el espacio se representa como una malla bidimensional discreta, o en [14] en el que el espacio de interacción es tridimensional discretizado en nodos de posición para los agentes. En [16] se modeló también la interacción del sistema inmune innato con el páncreas endocrino, pero sin dimensión espacial, en este caso los agentes interaccionaban dentro de nodos, que representan los islotes de Langerhans.

5. Conclusiones

Se ha desarrollado un modelo basado en agentes del páncreas endocrino de ratón, su crecimiento y su interacción con el sistema inmunológico, aspectos relacionados con la respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1. En el modelo se representan los agentes, su movilidad y sus interacciones en un espacio tridimensional continuo que simula un fragmento del páncreas. Los resultados de las simulaciones reproducen procesos observados en el organismo. El presente trabajo supone un avance en el desarrollo de modelos de la respuesta autoinmune de la diabetes tipo 1 para su aplicación a la mejor comprensión de este proceso y su uso como herramienta de experimentación *in-silico*.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto PERSONA del CIBER-BBN.

Referencias

[1] Bilous R, Donnelly R. Handbook of diabetes. 4th edition. Wiley-Blackwell, 2010 (ISBN: 978-1-4051-8409-0).

[2] Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*, vol 67, 2009, pp 376-87.

[3] Undlien DE, Lie BA, Thorsby E. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet*, vol 17, 2001, pp 93-100.

[4] Jun HS, Yoon JW. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. Diabetologia. 2001 Mar;44(3):271-85.

[5] Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Helqvist S, Andersen HU, Pociot F, Reimers JI, Cuartero BG, Karlsen AE, Bjerre U, Lorenzen T. On the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*, vol 37, sup 2, 1994, pp S82-9.

[6] Bluestone JA, Tang Q, Sedwick CE. T regulatory cells in autoimmune diabetes: past challenges, future prospects. *J Clin Immunol*, vol 28, 2008, pp 677-84.

[7] Klinke DJ 2nd. Extent of beta cell destruction is important but insufficient to predict the onset of type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*, vol 3, 2008, e1374.

[8] Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T. A choice of death - the signal-transduction of immune-mediated β-cell apoptosis. *Diabetologia*, vol 44, 2001, pp 2115-33.

[9] Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, *et al*. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, vol 378, 2011, pp 487-97.

[10] Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, *et al*. Type 1 Diabetes TrialNet GAD Study Group. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet*, vol 378, 2011, pp 319-27.

[11] Haefner JW. Modeling Biological Systems: principles and applications. 2nd edition. New York: Springer cop, 2005 (ISBN-13: 978-0387250113).

[12] Macal CM, North MJ. Tutorial on Agent-Based Modeling and Simulation part 2: How to Model with Agents. *IEEE Proc. of the 2006 WSC*, Monterey, CA, USA, 2006, pp 73-83.

[13] Ballet P, Tisseau J, Harrouet F. A multiagent system to model an human humoral response. *IEEE Int. Conf. on Systems, Man, and Cybernetics*, vol 1, Orlando, FL, USA, 1997, pp 357-62.

[14] Duca KA, Shapiro M, Delgado-Eckert E, Hadinoto V, Jarrah AS, Laubenbacher R, Lee K, Luzuriaga K, Polys NF, Thorley-Lawson DA. A virtual look at Epstein-Barr virus infection: biological interpretations. *PLoS Pathog*, vol 3, 2007, pp 1388-400.

[15] Folcik VA, An GC, Orosz CG. The Basic Immune Simulator: an agent-based model to study the interactions between innate and adaptive immunity. *Theor Biol Med Model*, vol 4, no 39, 2007.

[16] Martínez IV, Hernando ME, Villares RJ, Mellado JM, Gómez EJ. Modelo basado en agentes de la acción de la inmunidad innata sobre el páncreas endocrino. *Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2010)*, Madrid, 2010.

[17] Marée AFM, Kublik R, Finegood DT, Edelstein-Keshet L. Modelling the onset of T ype 1 diabetes: can impaired macrophage phagocytosis make the difference between health and disease? *Philos T R Soc A*, vol 364, 2006, pp 1267–82.

[18] Bonner-Weir S. β-cell turnover: its assessment and implications. *Diabetes*, vol 50, sup 1, 2001, pp S20-4.

[19] Teta M, Long SY, Wartschow LM, Rankin MM, Kushner JA. Very slow turnover of beta-cells in aged adult mice. *Diabetes*, vol 54, 2005, pp 2557-67.

[20] Nir T, Melton DA, Dor Y. Recovery from diabetes in mice by β cell regeneration. *J Clin Invest*, vol 117, 2007, pp 2553–61.

[21] Van Nieuwenhuijze AEM, Van Lopik T, Smeenk RJT, Aarden LA. Time between onset of apoptosis and release of nucleosomes from apoptotic cells: putative implications for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, vol 62, 2003, pp 10–4.

[22] Marée AFM, Komba M, Dyck C, Łabecki M, Finegood DT, Edelstein-Keshet L. Quantifying macrophage defects in type 1 diabetes. *J Theor Biol*, vol 233, 2005, pp 533–51.

[23] Trudeau JD, Dutz JP, Arany E, Hill DJ, Fieldus WE, Finegood DT. Neonatal β-cell apoptosis: a trigger for autoimmune diabetes? *Diabetes*, vol 49, 2000, pp 1-7.

Modelado de la movilidad celular dependiente de un gradiente quimiotáctico en un volumen tridimensional

I.V. Martínez Espinosa[1,2], M.E. Hernando Pérez[1,2], R.J. Villares García[3], J.M. Mellado García[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Departamento de Tecnología Fotónica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {ivme,elena,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina CIBER-BBN, Madrid, España

[3] Departamento de Inmunología y Oncología. Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Madrid, España, {rvillares,mmellado}@cnb.csic.es

Resumen

En este trabajo se presenta un modelo de movilidad celular dependiente de gradiente quimiotáctico en un volumen cúbico. Se modelan las sustancias quimiotácticas que generan estos gradientes como emisiones puntuales dentro del volumen y se modela su difusión en el medio. La movilidad celular se modela como movimientos rectilíneos de longitud constante y de dirección aleatoria. La dirección tomada por los movimientos se orientará en función del gradiente quimiotáctico detectado individualmente por cada célula. Los resultados obtenidos con el modelo consiguen reproducir los movimientos quimiotácticos de las células hacia gradientes crecientes de sustancia. Este modelo puede aplicarse al modelado de sistemas celulares complejos, en los que la quimiotaxis es un proceso fundamental, como en el caso del modelado del sistema inmunológico.

1. Introducción

Los modelos de sistemas biológicos son herramientas útiles para el estudio de sistemas y procesos complejos y con características poco estudiadas. Un modelo representa una abstracción del sistema biológico original y reproduce las respuestas de éste a diferentes estímulos. Un modelo de un sistema biológico puede ayudar a comprender el sistema real, puesto que los mecanismos definidos para el modelo, al reproducir el comportamiento del sistema biológico, pueden estudiarse análogamente como si se tratara del sistema real. También puede ayudar a realizar predicciones, ya que sobre el modelo se pueden variar los parámetros de entrada según requiera el investigador, y obtener la salida sobre el modelo; esta salida obtenida es una predicción de la respuesta del sistema ante unas condiciones determinadas por los parámetros de entrada aplicados al modelo previamente. Estos estudios de predicción con modelos suponen estudios de experimentación *in-silico*, muy útiles debido a que son muy rápidos y económicos, puesto que no hay que llevar a cabo todos los procesos de experimentación con el sistema biológico real, sólo simulaciones sobre el modelo. También proporciona la posibilidad de realizar estudios *in-silico* que sean inaccesibles en el sistema biológico real. Estos usos de los modelos pueden convertirlos en una herramienta muy útil a la hora de restar tiempo y costes en la investigación de un sistema biológico [1].

La quimiotaxis es el proceso por el cual organismos unicelulares o determinadas células de un organismo pluricelular dirigen sus movimientos de acuerdo a ciertas sustancias químicas presentes en el medio ambiente. La quimiotaxis permite a una célula dirigirse hacia un gradiente creciente de un componente químico disuelto en el medio, en el caso de ser un compuesto atrayente, o hacia una gradiente decreciente, en el caso de ser un repelente [2, 3].

La quimiotaxis es un proceso muy importante para las células del sistema inmunológico, puesto que muchas de éstas dirigen sus movimientos hacia la fuente de determinadas sustancias, como citoquinas proinflamatorias o quimioquinas, para poder realizar su función localizada en un lugar que puede ser, por ejemplo, una localización de inflamación donde se ha producido la infección por un patógeno [4].

Los sistemas celulares, como el sistema inmunológico, son sistemas a los que se puede aplicar el modelado como herramienta para su investigación [5, 6]. Los sistemas celulares se pueden modelar mediante la abstracción de modelado de sus entidades individuales (las células). El modelado de la quimiotaxis es un paso especialmente importante, puesto que es un proceso fundamental en el sistema inmunológico, además si se pretende modelar dicho sistema en funcionamiento sobre un tejido susceptible de albergar procesos inflamatorios y modelando dicho tejido como un espacio tridimensional continuo.

En este trabajo se presenta un modelo de quimiotaxis, ideado para el modelado de células del sistema inmunológico mediante entidades individuales, en un espacio tridimensional.

2. El modelo

2.1. Visión global

Se presenta un modelo tridimensional de movilidad celular en el que las células se representan como entidades individuales dentro de un volumen cúbico de lado *L*. El movimiento se modela por pasos rectilíneos, en los que en cada uno de los pasos la longitud de movimiento es siempre la misma y viene determinada por el parámetro ρ. El volumen cúbico se modela como un mundo toroide, en el que las células que sobrepasen una de las caras del volumen aparecen por la cara opuesta, para minimizar el efecto borde del volumen. Las sustancias quimiotácticas se modelan como emisiones puntuales dentro del volumen. Se modelan puntos donde se ha emitido una cantidad concreta de sustancia quimiotáctica, y esta sustancia después difunde y se extingue con el paso del tiempo, extendiéndose por el volumen modelado. Las células orientan sus movimientos hacia el gradiente creciente de sustancia quimiotáctica en el medio.

2.2. Modelado de sustancias quimiotácticas.

El modelado de las sustancias quimiotácticas se realiza en base a dos conceptos: el cómo se producen dichas sustancias en el medio, y en cómo evoluciona el nivel de dichas sustancias en el medio.

La emisión de estas sustancias en un tejido inflamado, por ejemplo, se realiza por células inmunitarias presentes en el medio, o por la activación de las moléculas del complemento debido a los patógenos en la zona de infección. Para este caso, se ha realizado la abstracción de modelar la emisión de una sustancia quimiotáctica de manera puntual. En el volumen podrán existir diferentes puntos donde se ha emitido una determinada cantidad de sustancia en un determinado momento.

El nivel de sustancia evoluciona difundiendo hacia el espacio colindante. Se modela la difusión de sustancias quimiotácticas siguiendo la dinámica de la ecuación del calor para la difusión:

$$\frac{\partial C}{\partial t} - d\nabla^2 C = 0 \text{ ,}$$

donde *C* representa el nivel de sustancia y *d* el factor de difusión. Debido a que la emisión de sustancia es puntual en el medio, la solución de la ecuación del calor queda simplificada en una función gaussiana:

$$C(r,t) = Q\left[\frac{1}{d \cdot t\sqrt{\pi}}\exp(-r^2/(d \cdot t)^2)\right]^3,$$

donde *Q* es la cantidad de sustancia emitida, *t* es el tiempo transcurrido desde que se emitió la sustancia, *d* es el factor de difusión y *r* es la distancia al punto de emisión de la sustancia.

Además se modela la extinción de la sustancia quimiotáctica en el medio (cuya causa puede ser debida a la interacción con otras sustancias que la anulen, la captación por células del medio, o la eliminación por medio de enzimas presentes en el ambiente), quedando la ecuación, definitivamente como:

$$C(r,t) = Q\exp(-E \cdot t)\left[\frac{1}{d \cdot t\sqrt{\pi}}\exp(-r^2/(d \cdot t)^2)\right]^3,$$

donde *E* es el factor de extinción de la sustancia.

Teniendo varias emisiones de sustancias quimiotácticas en el medio, el resultado será la suma de los valores aportados por las funciones gaussianas independientes para cada emisión individual. De este modo, el nivel de sustancia quimiotáctica, para una determinada célula en una determinada posición, viene dado por:

$$C(r,t) = \sum Q_i \exp(-E \cdot t_i)\left[\frac{1}{d \cdot t_i\sqrt{\pi}}\exp(-r_i^2/(d \cdot t_i)^2)\right]^3,$$

donde Q_i son las cantidades de sustancia emitidas en cada punto, r_i son las distancias mínimas a cada punto de emisión de sustancia teniendo en cuenta que el volumen se modela como un mundo toroide y t_i es el tiempo transcurrido desde que se emitió cada sustancia.

2.3. Modelado de la movilidad celular

El movimiento viene definido por un vector aleatorio que se puede definir en coordenadas esféricas como el vector $[\rho, \varphi, \theta]$, en el que ρ es constante y φ, θ son aleatorios. La variable aleatoria para φ y para θ será la que determine la orientación de la célula hacia el gradiente quimiotáctico en el medio.

Si no existe gradiente quimiotáctico en el medio, la variable aleatoria para φ es una uniforme en $[-\pi, \pi]$ y la variable aleatoria para θ es una uniforme en $[0, \pi]$.

En el caso de que existan sustancias quimiotácticas en el medio, la orientación del movimiento vendrá determinada por el gradiente quimiotáctico captado por la célula en su movimiento previo, y que denominamos *GQA*. Este gradiente quimiotáctico del movimiento anterior se determina por la resta del nivel de sustancia final, después de llevar a cabo el movimiento menos el nivel de sustancia en el punto inicial antes de ejecutar el desplazamiento.

Los nuevos ángulos φ y θ para el movimiento en presencia de un gradiente quimiotáctico, vienen determinados por la suma de sus valores anteriores más el resultado de una variable aleatoria, cuyo valor está más desplazado hacia 0 cuanto mayor haya sido el valor de *GQA*, provocando, de esta manera, un movimiento más orientado a mayores gradientes.

La variable aleatoria para variar el ángulo φ se calcula mediante la siguiente función de densidad de probabilidad:

$$f(x) = \begin{cases} A + \frac{1}{\sigma}\phi\left(\frac{x}{\sigma}\right), & x \in [-\pi, \pi] \\ 0, & \text{resto} \end{cases},$$

$$A = 2 \cdot \Phi\left(\frac{-\pi}{\sigma}\right) \cdot \frac{1}{2\pi}, \quad \sigma = \frac{1}{|GQA| \cdot K}$$

donde ϕ es la función de densidad de probabilidad normal de media 0 y varianza 1; Φ es la función de distribución de probabilidad de la misma normal; A es un valor constante que determina el área que sobra de la distribución normal a cada lado de los extremos del rango de la variable; y K es un parámetro de proporcionalidad para determinar la σ de la distribución normal, en función de GQA.

La función de densidad de probabilidad para variar θ sería análoga, sólo que, en lugar de ser un rango de [–π, π], es de [–π/2, π/2], la constante A iría escalada por 1/π en lugar de por 1/2π, y el valor de K se multiplicaría por 2.

En el caso de que GQA sea negativo, se realiza la misma operación, pero invirtiendo previamente los valores de φ y de θ del movimiento anterior. Para invertir φ se le desplaza π radianes. Para invertir θ se toma el valor π – θ, que sería el ángulo reflejado en el cuadrante opuesto del rango de valores de θ.

2.4. Simulaciones con el modelo

La implementación del modelo se ha realizado en MATLAB. Se ha empleado una matriz de coordenadas [x, y, z] para 100 células, en puntos aleatorios de un volumen cúbico de lado L=10 (Figura 1). Se ha tomado, en todos los casos, un valor de ρ=0.5. Para realizar las simulaciones se han definido 3 puntos de emisión de sustancias quimiotácticas, con coordenadas [x,y,z] de [7,7,7], [7,3,3] y [3,7,3], todas con Q=10000 y d=0.1. El valor de K se ha tomado como 1.

Se ha realizado una simulación con la sustancia estática, en el momento de difusión t=50, con E=0, para simular el comportamiento de las células en un gradiente quimiotáctico no cambiante. Se ha realizado otra simulación, en este caso teniendo en cuenta el paso del tiempo, con un valor de E=0 para simular el efecto sólo de la difusión. Finalmente se ha realizado otra simulación para obtener el resultado teniendo en cuenta también el factor de extinción, con un valor E=0.05.

3. Resultados

En la Figura 1 se presenta el conjunto de células para t=0. Para la primera simulación (gradiente no cambiante), se presentan los resultados para t=100 en la Figura 2. Para la segunda simulación (difusión sin extinción) se presentan los resultados para t=70, para t=150 y para t=650 en las Figuras 3 a 5. Para la tercera simulación (difusión con extinción) se presentan los resultados para t=50 y para t=100 en las Figuras 6 y 7.

4. Discusión

En la simulación con el gradiente quimiotáctico no cambiante (Figura 2), se puede apreciar como el modelo de movilidad consigue dirigir a las células en movimiento hacia las zonas donde se han emitido sustancias quimioatrayentes.

Para la simulación con difusión de los puntos de emisión de sustancias quimiotácticas y sin tener en cuenta la progresiva extinción de éstas, se observa un primer resultado similar al obtenido en el caso anterior (Figura 3), seguido de una distribución de las células hacia el punto medio entre los puntos de emisión (Figura 4). Esto se da ya que debido a la difusión el punto medio acumula, con el paso del tiempo, un mayor nivel de sustancia, mezcla de los 3 puntos de emisión a su alrededor. Cuando el nivel de sustancia en el ambiente es ya muy bajo debido al ensanchamiento progresivo de los puntos de emisión por difusión, las células retornan a su tendencia a la trayectoria aleatoria y distribuirse poco a poco por todo el volumen (Figura 5).

Para la simulación con difusión y extinción de los tres puntos de emisión de sustancia quimiotáctica, se obtiene una acumulación de células hacia dichos puntos como en los casos anteriores (Figura 6), seguida de una expansión progresiva de dichas células a cau sa de la progresiva extinción del nivel de sustancia (Figura 7).

5. Conclusiones

Se ha desarrollado un modelo de difusión de sustancias quimiotácticas sobre un volumen cúbico y se ha modelado la movilidad celular siguiendo el gradiente quimiotáctico generado por dichas sustancias. El modelo consigue simular el seguimiento celular de los gradientes quimiotácticos correctamente, pudiendo ser empleado para su aplicación en modelos de sistemas celulares en los que la quimiotaxis sea un factor fundamental, como es el caso del sistema inmunológico.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto PERSONA del CIBER-BBN.

Referencias

[1] Haefner JW. Modeling Biological Systems: principles and applications. 2nd edition. New York: Springer cop, 2005 (ISBN-13: 978-0387250113).

[2] Van Haastert PJ. Chemotaxis: insights from the extending pseudopod. *J Cell Sci*. vol 123, 2010, pp 3031-7.

[3] Schneider IC, Haugh JM. Mechanisms of gradient sensing and chemotaxis: conserved pathways, diverse regulation. *Cell Cycle*, vol 5, 2006, pp 1130-4.

[4] Wong CH, Heit B, Kubes P. Molecular regulators of leucocyte chemotaxis during inflammation. *Cardiovasc Res*, vol 86, 2010, pp 183-91.

[5] Ballet P, Tisseau J, Harrouet F. A multiagent system to model an human humoral response. *IEEE Int. Conf. on Systems, Man, and Cybernetics*, vol 1, Orlando, FL, USA, 1997, pp 357-62.

[6] Folcik VA, An GC, Orosz CG. The Basic Immune Simulator: an agent-based model to study the interactions between innate and adaptive immunity. *Theor Biol Med Model*, vol 4, no 39, 2007.

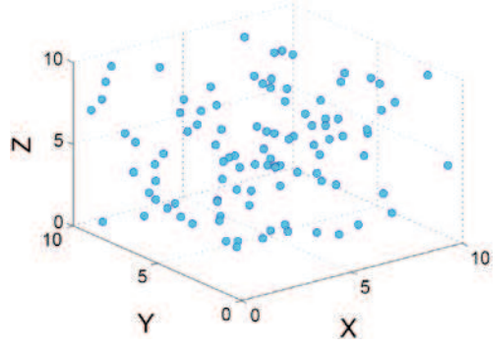


Figura 1. *Conjunto de 100 célula situadas aleatoriamente a lo largo del volumen cúbico, tomado para iniciar todas las simulaciones con el modelo.*

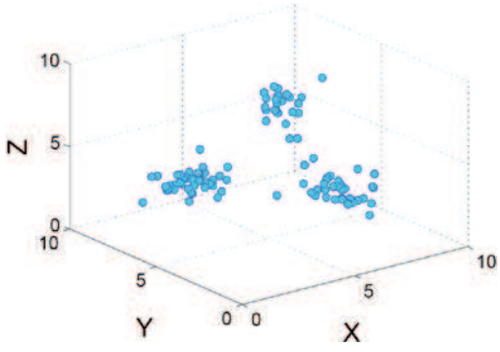


Figura 2. *Conjunto de 100 células en una simulación con un gradiente quimiotáctico no cambiante, para t=100.*

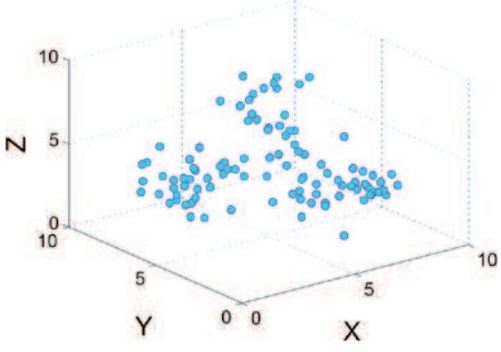


Figura 3. *Conjunto de 100 células en una simulación con difusión sin extinción, para t=70.*

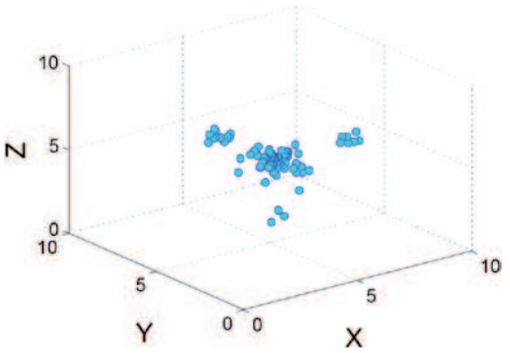


Figura 4. *Conjunto de 100 células en una simulación con difusión sin extinción, para t=150.*

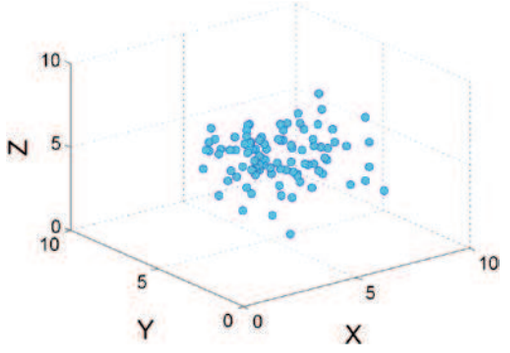


Figura 5. *Conjunto de 100 células en una simulación con difusión sin extinción, para t=650.*

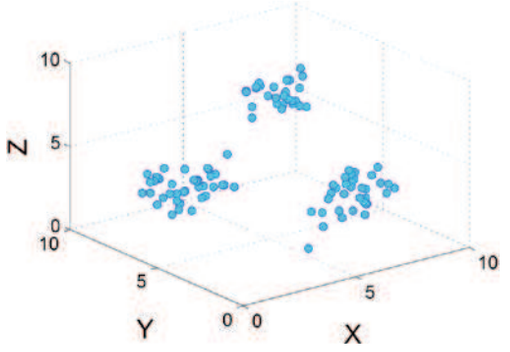


Figura 6. *Conjunto de 100 células en una simulación con difusión y extinción, para t=50.*

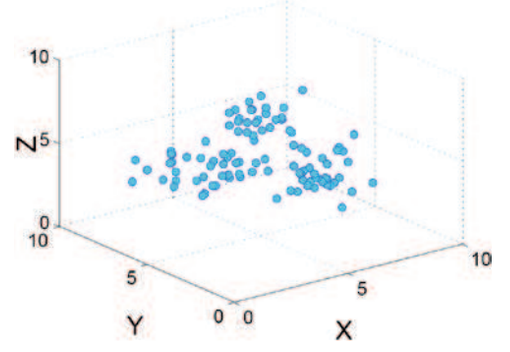


Figura 7. *Conjunto de 100 células en una simulación con difusión y extinción, para t=100.*

Comparación de modelos de predicción de glucosa: redes neuronales vs. tasa de variación de la glucemia

C. Pérez-Gandía[1], G. García-Sáez[1], F. García-García[1], A. Rodríguez-Herrero[1], E.J. Gómez[1], M. Rigla[2], D. Subias[2], B. Pons[2], M.E. Hernando[1]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Departamento de Tecnología Fotónica, Universidad Politécnica de Madrid, CIBER-BBN, Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina
{cperez,ggarcia,fgarcia,arodri,egomez,elena}@gbt.tfo.upm.es

[2] Servicio de Endocrinología y Nutrición, Corporació Sanitària Parc Taulí, Hospital de Sabadell, Sabadell
{MRigla,DSubias}@tauli.cat, bpons2@gmail.com

Resumen

Este trabajo muestra la comparativa entre dos modelos de predicción de glucemia para sensores de medida continua de glucosa. El primero está basado en redes neuronales y ha sido probado en estudios retrospectivos y contra otros modelos de predicción. El segundo está basado en la tasa de variación de la medida de glucemia y ha sido propuesto en estudios de control en lazo cerrado para la adecuación de la terapia basal y el cálculo del bolo preprandial. Ambos modelos se han comparado para diferentes horizontes de predicción (15, 30 y 45 minutos). Se han utilizando para la validación de los mismos los perfiles diarios de 9 pacientes monitorizados durante seis días con el sistema Guardian® Real-Time CGM System (Medtronic-Minimed). Para la evaluación se ha utilizado PredEval, una herramienta web de libre acceso, que implementa la metodología de evaluación desarrollada en el grupo.

1. Introducción

La monitorización continua de glucosa (CGM, continuous glucose monitoring) ha supuesto un avance en el control del perfil glucémico por parte del paciente, sin embargo la mejora de dicho autocontrol no ha sido tan significativa como se esperaba [1]. Una característica de los sistemas CGM es que proporcionan una medida de glucosa en el fluido intersticial, medida que presenta un retardo con respecto a la glucosa en sangre. Dependiendo de la tecnología utilizada por el sensor, este retardo puede variar entre 10 y 30 minutos [2]. Dicho retardo hace que la actuación del paciente para evitar situaciones de riesgo llegue muchas veces tarde.

En este contexto la predicción juega un papel muy importante. Un buen predictor de glucemia permitiría completar la información proporcionada por el sistema CGM, minimizando ese retardo y ofreciendo al paciente una información más actual y en el mejor de los casos incluso una información sobre el futuro de su nivel de glucemia, que le permitirá actuar de forma más efectiva.

En cuanto a los modelos de predicción, muchos estudios se centran en la aplicación de redes neuronales por sus ventajas para aproximar secuencias no lineales y por su capacidad de aprender de los datos [3-5]. Otros autores proponen modelos que utilizan técnicas de series temporales, como modelos autoregresivos [6, 7]. Aparecen también en la bibliografía modelos basados en la tasa de variación de la glucosa, integrados en sistemas de control en lazo cerrado [8, 9].

En este trabajo se presenta la comparativa del modelo de predicción desarrollado en el grupo, basado en redes neuronales (NNM, neural network model) con un modelo basado en la variación de la tasa de glucemia (ROC, rate of change). La evaluación se ha llevado a cabo utilizando perfiles de pacientes monitorizados con el sistema Guardian® Real-Time CGM System (Medtronic-Minimed). Para realizar la evaluación se ha aplicado una herramienta web de libre acceso: PredEval, que implementa la metodología de evaluación desarrollada en el departamento y facilita la comparación objetiva, bajo los mismos parámetros, de diferentes modelos.

2. Material y Métodos

2.1. Base de datos de pacientes

Se han utilizado datos de pacientes con diabetes tipo 1, monitorizados con el sensor de medidas continuas Guardian® Real-Time CGM System. La tasa de muestreo de dicho sistema es de 5 minutos.

El conjunto de validación será el mismo para los dos modelos, se trata de 54 perfiles pertenecientes a 9 pacientes diferentes (6 perfiles/paciente). Cada perfil contiene la monitorización de un día completo (288 muestras).

2.2. Descripción del modelo basado en redes neuronales: NNM

El modelo basado en redes neuronales es un perceptrón multicapa con 3 capas de 10, 5 y 1 neuronas respectivamente. La función de transferencia de las capas intermedias es sigmoidal. Se trata de una arquitectura feedforward, totalmente conectada. La capa de salida tiene función de transferencia lineal.

La información de entrada a la red son las últimas 5 muestras del sensor CGM. Por tanto, dado que la tasa de muestreo es de 5 minutos, la red tendría una memoria de

20 minutos. Los parámetros de la red son inicializados de forma aleatoria y se utiliza un algoritmo de retropropagacion (backpropagation) para el proceso de entrenamiento.

Esta arquitectura realiza pequeñas variaciones sobre el modelo ya validado en varios estudios retrospectivos frente a diferentes bases de datos [5, 10, 11].

Para el entrenamiento de la red se ha utilizado otro conjunto de pacientes monitorizados también con el sensor de medidas continuas Guardian® Real-Time CGM System (Medtronic-Minimed). Dicho conjunto de entrenamiento está compuesto por 39 perfiles pertenecientes a 5 pacientes. Ninguno de estos pacientes forma parte del conjunto de validación. Se han entrenado 3 modelos diferentes, para horizontes de predicción (PH: prediction horizon) de 15, 30 y 45 minutos.

2.3. Descripción del modelo basado en la derivada promedio: ROC

El modelo denominado ROC (rate of change) contra el que se va a comparar la red neuronal, está basado en la tasa de variación del perfil de glucemia. Dicho modelo ha sido propuesto dentro de un controlador en lazo cerrado en diferentes estudios [8, 9] para la adaptación de la terapia basal y el cálculo del bolo.

Los autores utilizan una ventana de 30 minutos en la que se hace una media ponderada de las medidas de glucemia. Se fija un factor de ponderación, λ=0.5 (forgetting factor). La ecuación 1 muestra la fórmula utilizada para el cálculo del ROC, siendo T la tasa de muestreo (5 minutos). Para dicha tasa de muestreo se tendrían en cuenta por tanto las últimas 6 muestras del sensor CGM, para el cálculo del ROC en el instante actual (N=5 en ecuación 1).

Basándose en el ROC calculado, los autores hacen una predicción de la glucemia para el PH deseado expresado en número de muestras. La ecuación 2 muestra la fórmula para el cálculo de la predicción donde PH es el horizonte de predicción expresado en número de muestras (3, 6 y 9 para PH de 15, 30 y 45 minutos respectivamente).

$$ROC(k) = \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \lambda^i \left[CG(k-i) - CG(k-i-1) \right]}{T \sum_{i=0}^{N-1} \lambda^i}$$

Ecuación 1. *Cálculo del ROC*

$$G(k+PH) = G(k) + ROC(k) \times PH$$

Ecuación 2. *Cálculo de la predicción*

2.4. Metodología de evaluación

La evaluación de los dos modelos se ha llevado a cabo con PredEval [12]: una herramienta web desarrollada para facilitar la comparativa de algoritmos de predicción de glucosa. Dicha herramienta implementa la metodología de evaluación desarrollada en el departamento, que ha sido aplicada en varios trabajos y se ha ido ampliando y completando a lo largo del tiempo [5, 10, 13].

PredEval estima en primer lugar el comportamiento medio del modelo calculando dos parámetros: el error medio (RMSE: root mean square error) y el retardo medio (MD: mean delay). El RMSE representa la diferencia media entre los perfiles que genera el modelo y los perfiles originales del sensor CGM. El MD se obtiene para tramos crecientes y decrecientes y representa el retraso temporal del modelo con respecto a la señal original. Su cálculo está basado en la correlación entre ambas señales en los tramos intermedios, sin considerar las zonas en las que ocurre un cambio de pendiente.

Otra medida del comportamiento medio del modelo es el error relativo, (RE: relative error), calculado como la diferencia entre la señal original y el modelo de predicción normalizada con respecto a la señal original. El RE es clasificado en cuatro grupos: grupo A, RE ≤ 10%; grupo B, 10% < RE ≤ 15%; grupo C, 15% < RE ≤ 20%; grupo D, RE > 20%.

Es muy importante conocer la precisión de los modelos para predecir los cambios de pendiente en el perfil de glucosa, tanto en tiempo (retardo), como en magnitud (valor alcanzado). Con este objetivo se calculan los siguientes parámetros: overshooting (OS), undershooting (US) y retardo de pico (PD: peak delay). OS y US estiman la magnitud de la diferencia entre la predicción y la señal original. El OS representa los casos en que la predicción sobreestima el valor real y el US los casos en que la predicción subestima el valor real. Ambos parámetros se calculan para tramos crecientes y decrecientes. En cuanto al PD representa el retardo relativo que presentan la señal original y la predicción en alcanzar los máximos y mínimos locales.

PredEval es una herramienta web de libre acceso (http://predeval.gbt.tfo.upm.es:8082/) que permite aplicar la metodología de evaluación explicada al conjunto de perfiles deseado. Utiliza como única entrada los ficheros que contienen el perfil original y el del modelo de predicción. PredEval calcula todos los parámetros por perfil así como en media para el conjunto completo. Se puede aplicar para diferentes PH así como para sensores con diferentes tasas de muestreo. Presenta a su vez otras funcionalidades como el envío de los resultados por correo electrónico, que pueden consultarse en el manual de usuario de la herramienta, accesible desde la web.

En este caso se ha aplicado PredEval para evaluar la precisión de los dos modelos con el conjunto de datos de validación, para tres PH diferentes: 15, 30 y 45 minutos.

3. Resultados

En las tablas 1 a 6 se muestran los resultados de los parámetros de evaluación para cada uno de los modelos y para cada PH. La figura 1 muestra los perfiles del sensor CGM así como de los modelos NNM y ROC para uno de los perfiles del conjunto de validación.

	MD (media ± SD min) para PH de:		
	15 min	30 min	45 min
Upward			
NNM	4.51 ± 3.06	10.88 ± 7.11	18.41 ± 12.31
ROC	7.44 ± 4.21	16.09 ± 9.69	21.53 ± 15.13
Downward			

NNM	2.25 ± 1.61	7.91 ± 5.35	13.18 ± 8.19
ROC	6.91 ± 3.65	14.38 ± 8.2	21.11 ± 12.5

Tabla 1. *Retardo medio*

	RMSE (media ± SD mg/dl) para PH de:		
	15 min	30 min	45 min
NNM	9.87 ± 4.03	17.05 ± 6.81	23.19 ± 9.21
ROC	10.77 ± 3.94	18.65 ± 6.86	25.26 ± 9.7

Tabla 2. *RMSE*

	PD (media ± SD min) para PH de:		
	15 min	30 min	45 min
Upward			
NNM	7.22 ± 3.96	16.73 ± 8.35	28.01 ± 12.81
ROC	10.06 ± 4.82	20.99 ± 9.37	31.65 ± 14.02
Downward			
NNM	8.05 ± 3.97	16.67 ± 8.62	25.66 ± 13.66
ROC	10.32 ± 4.93	20.35 ± 10.5	30.72 ± 15.89

Tabla 3. *Retardo de pico*

	OS (media ± SD mg/dl) para PH de:		
	15 min	30 min	45 min
Upward			
NNM	3.31 ± 3.96	5.84 ± 6.77	5.0 ± 4.86
ROC	1.2 ± 0.96	2.76 ± 2.07	4.48 ± 3.38
Downward			
NNM	3.28 ± 2.58	4.22 ± 3.59	5.74 ± 5.58
ROC	0.86 ± 0.69	1.71 ± 1.25	2.82 ± 2.11

Tabla 4. *Overshooting*

	US (media ± SD mg/dl) para PH de:		
	15 min	30 min	45 min
Upward			
NNM	1.33 ± 2.77	2.82 ± 5.41	6.21 ± 9.57
ROC	0.51 ± 2.53	0.72 ± 3.45	2.21 ± 8.38
Downward			
NNM	0.12 ± 0.5	1.37 ± 2.14	2.79 ± 4.09
ROC	-	0.03 ± 0.24	0.02 ± 0.12

Tabla 5. *Undershooting*

		RE (%) para PH de:		
		15 min	30 min	45 min
Grupo A (0%-10%)	NNM	88.85	71.23	58.32
	ROC	85.93	65.89	53.1
Grupo B (10%-15%)	NNM	5.98	12.56	14.55
	ROC	7.85	14.86	16.01
Grupo C (15%-20%)	NNM	2.65	6.62	9.58
	ROC	3.31	7.99	10.74
Grupo D (>20%)	NNM	2.54	9.59	17.55
	ROC	2.92	11.26	20.15

Tabla 6. *Clasificación del error relativo*

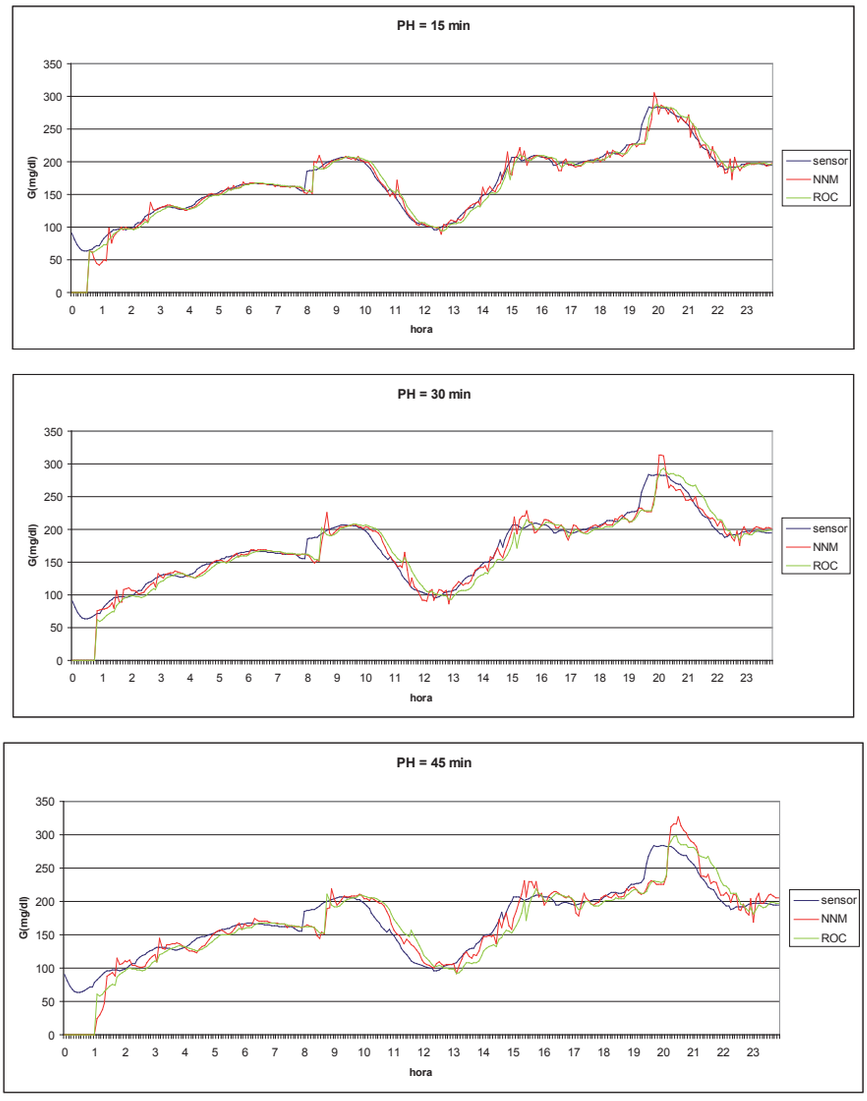


Figura 1.*Señal original (sensor CGM) vs. modelos de predicción (NNM, ROC)*

Se observa que el modelo NNM presenta mejores resultados que el ROC en lo que se refiere al RMSE (tabla 2), sin embargo este parámetro aislado no representa claramente las diferencias entre ambos modelos, hay que cotejarlo con el resto de parámetros.

El modelo NNM presenta también mejores resultados en cuanto al MD (tabla 1). La figura 1 muestra que efectivamente tanto en los tramos de subida como en los de bajada el perfil del NNM está más próximo al del sensor que el del ROC.

En cuanto al OS y US (tablas 4 y 5) el ROC presenta mejores resultados que el NNM. La figura 1 muestra cómo la diferencia relativa entre sensor y predicción en los picos es más amplia con el modelo NNM.

En cuanto al PD (tabla 3) se observan mejores resultados con el modelo NNM. Este parámetro revela que el NNM reacciona antes que el ROC ante un cambio de pendiente. Esto no se aprecia de forma sencilla gráficamente (figura 1), por ser mayor la excursión en los picos (OS y US) para el NNM.

En cuanto a la distribución del RE (tabla 6), los resultados son también más favorables para el NNM.

4. Conclusiones

El modelo NNM presenta un comportamiento mejor que el ROC en cuatro de los seis parámetros analiza

dos. La predicción obtenida con el NNM está siempre más próxima al perfil del sensor excepto en los cambios de pendiente, donde la excursión de dicho modelo con respecto al perfil original es mayor que la del ROC. El retardo también es siempre menor en el modelo NNM que en el ROC.

Cabe pensar que un modelo combinado NNM-ROC pueda aprovechar las prestaciones de cada uno de ellos y dar como resultado un modelo mucho más preciso tanto en las zonas intermedias como en los picos del perfil.

Es necesario destacar que el modelo ROC utiliza como entrada seis muestras del sensor CGM en lugar de las 5 que usa el modelo NNM. Sería conveniente diseñar un modelo NNM con una arquitectura que permitiera el uso del mismo número de entradas que el modelo ROC. De este modo se podría comprobar si el uso de 1 muestra más en el modelo NNM puede influir en el resultado de aquellos parámetros en los que el modelo ROC presenta mejores prestaciones.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias APRIORI (FIS PS09/01318).

Referencias

[1] Ferrante do Amaral CE, Wolf B. Current development in non-invasive glucose monitoring. *Med. Eng. Phys.*, vol 30, 2008, pp 541-549.

[2] Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Devices: A Review of Current Technology. *J Diabetes Sci Technol*, vol 3, 2009, pp 1207–1214.

[3] Robertson G, Lehmann ED, Sandham W, Hamilton D. Blood Glucose Prediction Using Artificial Neural Networks Trained with the AIDA Diabetes Simulator: A Proof-of-Concept Pilot Study, *Journal of Electrical and Computer Engineering*, vol 2011, 2011.

[4] Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM, Bourey RE, Papadimos TJ, Olorunto W, Borst MJ. Neural Network-Based Real-Time Prediction of Glucose in Patients with Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol 13, 2011, pp 135-141.

[5] Pérez-Gandía C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C, Gómez EJ, Rigla M, de Leiva A, Hernando ME. Artificial Neural Network Algorithm for Online Glucose Prediction from Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol 12, 2010, pp 81-88.

[6] Sparacino G, Zanderigo F, Corazza S, Maran A, Facchinetti A, Cobelli C. Glucose Concentration can be Predicted Ahead in Time From Continuous Glucose Monitoring Sensor Time-Series. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering,* vol 54, 2007, pp 931-937.

[7] Palerm CC, Bequette BW. Hypoglycemia detection and prediction using continuous glucose monitoring, a study on hypoglycemic clamp data. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol 1, 2007, pp 624-629.

[8] Wang Y, Percival M, Dassau E, Zisser H, Jovanovic L, Doyle F. A novel adaptive basal therapy based on the value and rate of change of blood glucose. *J Diabetes Sci Technol*, vol 3, 2009, pp 1099-1108.

[9] Wang Y, Dassau E, Zisser H, Jovanovic L, Doyle FJ. Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreatic β-Cell. *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol 12, 2010, pp 879-887.

[10] Pérez-Gandía C, Hernando ME, Sorzano CO, Otero-Quintana A, García-Sáez G, Rodríguez-Herrero A, Rigla M, de Leiva A, Gómez EJ. Neural networks for glucose prediction in continuous glucose monitoring. *Actas de 1st Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD)*, Prague, 2008, pp 159.

[11] Rodríguez-Herrero A, Prados-Vilchez A, Pérez-Gandía C, Hernando ME, de Leiva A, Gómez EJ, Time-variant parametric predictor of continuous glucose monitoring. *Actas de 2nd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD)*, Athens, 2009, pp 276.

[12] Pérez-Gandía C, García-Sáez G, Martínez-Sarriegui I, Iniesta JM, Rodríguez-Herrero A, Rigla M, Gómez EJ, Hernando ME. Predeval: a new tool for the evaluation of any glucose prediction algorithm. *Actas de 4th Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD,* London, 2011, pp 178.

[13] Pérez-Gandía C, Hernando ME, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C, Gómez EJ. A methodology to compare prediction algorithms from continuous glucose monitoring data. *Actas de 2nd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD)*, Athens, 2009, pp 202.

Interfaz de usuario para la adquisición de datos, calibración y reconstrucción de imagen para tomógrafo SPECT de animales de laboratorio

A. Olmo[1], G. Zamora[1], C. García-Villalba[1], V. García-Vázquez[3], E. Lage[1], M.Abella[2], J.J. Vaquero[2], M. Desco[2,3,1]

[1] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, desco@hggm.es

[2] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, España

[3] CIBER en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid.

Resumen

En este trabajo se presenta la interfaz de usuario de un nuevo escáner SPECT para animales de laboratorio. Se trata de una herramienta versátil, diseñada para facilitar la interacción del usuario con los diferentes subsistemas del tomógrafo. Esta herramienta permite llevar a cabo la calibración del aparato, la adquisición de estudios SPECT, y la reconstrucción de las imágenes correspondientes a los mismos. En este trabajo se presenta la versión inicial de esta herramienta, y las pruebas realizadas para la validación de la misma.

1. Introducción

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es actualmente una de las técnicas de imagen nuclear más extendidas en clínica.

Esta técnica consiste en la administración al paciente de un trazador obtenido a partir de moléculas marcadas con un cierto isótopo radiactivo emisor de rayos gamma, normalmente por vía intravenosa. Tras el paso de un intervalo temporal denominado tiempo de captación, se procede a detectar la distribución del compuesto inyectado utilizando *gamma cámaras* [1] como elemento de detección. Durante el proceso de detección, se adquieren imágenes en diferentes posiciones angulares alrededor del sujeto bajo estudio. A partir de estas proyecciones y tras un proceso de corrección adecuado, se utiliza algún tipo de algoritmo de reconstrucción tomográfico [2] para obtener imágenes tridimendionales con información sobre la distribución del compuesto inyectado, permitiendo así el estudio de procesos moleculares o celulares complejos *in vivo*.

Aunque actualmente existen diversos sistemas comerciales para animales de laboratorio [3] con grandes posibilidades para la investigación traslacional, el coste de los mismos es muy elevado y sus características exceden los requerimientos básicos para la realización de la mayoría de los protocolos utilizados en investigación.

El sistema ***FSPECT,*** para el cual se ha implementado la interfaz presentada en este trabajo, es una evolución del rSPECT [4] que se ha desarrollado con el objetivo de proporcionar una sistema versátil, de bajo coste y rendimiento adecuado para la realización de estudios con animales de laboratorio. Este trabajo describe la interfaz de usuario incorporada a dicho sistema con el objetivo de facilitar al usuario el manejo de este nuevo sistema comercial.

2. Descripción del sistema

El tomógrafo FSPECT consta de los elementos mostrados en la Figura 1:

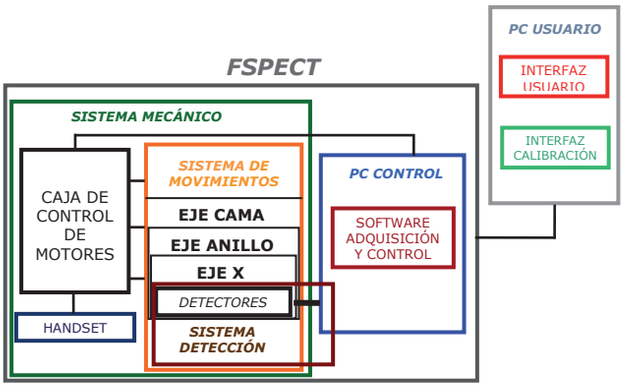


Figura 1. *Diagrama de bloques del tomógrafo FSPECT.*

- *Sistema mecánico*: Consiste en un conjunto de ejes de movimiento denominado sistema de movimientos; de una caja de control de motores, que hace de interfaz entre el sistema de movimientos y un PC de control; y de un *handset*, que permite mover el eje axial (camilla donde se sitúa el animal) para seleccionar el área a escanear.
- *Sistema de detección*: Compuesto por 2 detectores de radiación sensibles a posición y una versión mejorada de la electrónica de adquisición de datos presentada en [5].
- *PC de Control*: Equipo informático (S.O. Linux) encargado de albergar el *software de adquisición y control* del tomógrafo y el resto de programas que se utilizan para su evaluación y configuración. Dicho software es capaz de adquirir los datos del sujeto bajo estudio y procesarlos de una forma adecuada.

- *PC de usuario*: Es el equipo informático (S.O. Windows) encargado de albergar la herramienta software implementada. Su objetivo es proporcionar al usuario una interfaz sencilla para interaccionar con el aparato. En este bloque se encuadran las aplicaciones descritas en los siguientes apartados.

3. Criterios de diseño y especificaciones funcionales

El tomógrafo FSPECT requiere una interfaz *fácil* de manejar, *intuitiva*, *amigable* para el usuario y *robusta* frente a posibles errores.

La interfaz del FSPECT se ha diseñado para permitir al usuario realizar de forma sencilla la adquisición de distintos tipos de estudios (estáticos, dinámicos, cuerpo entero o cuerpo entero dinámico), reconstruir imágenes a partir de los datos adquiridos mediante métodos analíticos o iterativos, y realizar las diferentes calibraciones necesarias para el correcto funcionamiento del aparato.

4. Desarrollo de la aplicación

Las herramientas generadas han sido implementadas en el lenguaje de programación IDL (*Interface Data Language*).

4.1. Descripción de la herramienta

La herramienta implementada consta de tres módulos, que se describen a continuación:

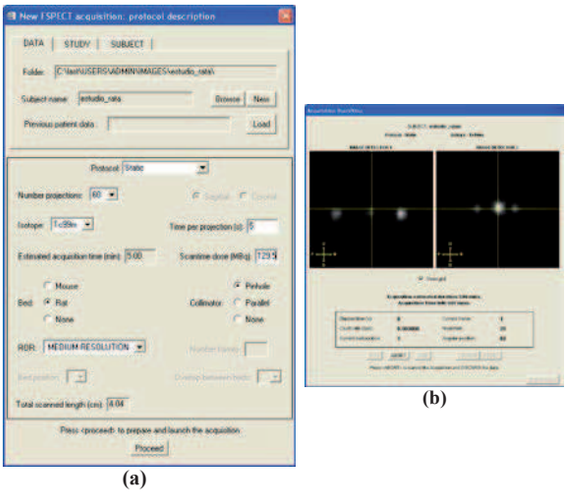
- **Interfaz del sistema de adquisición de datos.**

El programa encargado de la adquisición y procesado de los datos (denominado *daq_SPECT*) se ejecuta en el PC de control y está diseñado para ser gestionado desde el PC de usuario por medio de señales software y diferentes elementos de memoria compartida.

Tras iniciar la aplicación en la consola de usuario, y rellenar datos relacionados con el paciente, el usuario debe seleccionar los parámetros específicos del estudio que desea llevar a cabo (isótopo utilizado, número de proyecciones, tiempo por proyección, dosis introducida al paciente tipo de colimador instalado en los detectores, número de cuadros temporales, número de posiciones de cama…). Dependiendo de los parámetros introducidos, el sistema realizará la secuencia necesaria para obtener los datos y así generar las imágenes objetivo. Los protocolos básicos que el FSPECT puede llevar a cabo son **estudios estáticos** (permite obtener información espacial sobre la distribución del radiotrazador en un área de interés igual al campo de visión del escáner), **estudios dinámicos** (permite obtener información espacial y temporal sobre la distribución del radiotrazador en un área de interés igual al campo de visión del escáner), **estudios de cuerpo entero** (permite obtener información espacial sobre la distribución del radiotrazador en un área de interés mayor que el campo de visión del escáner) y **estudios de cuerpo entero dinámico** (permite obtener información espacial y temporal sobre la distribución del radiotrazador en un área de interés mayor que el campo de visión del escáner).

En el caso de equipar los detectores con colimadores *pinhole* (diseñados para estudios de algún órgano de interés o de propósito general en ratón), el usuario puede ajustar el radio de rotación (ROR) a unos valores preestablecidos en el diseño del tomógrafo, para evitar así posibles choques producidos por la cama y el detector.

En la Figura 2(a), se muestra la interfaz del sistema de adquisición para el caso de un estudio estático de rata, en el cual se van a realizar 60 proyecciones (cada una de 5 segundos), utilizando colimadores *pinhole* [1] y un radio de rotación de 35 mm.



(a) (b)

Figura 2. *Ejemplos de interfaz del sistema de adquisición de datos.*

La interfaz de usuario se encarga de calcular los parámetros necesarios para lanzar el programa de adquisición a partir de los parámetros introducidos por el usuario (Figura 2(a)). A su vez, permite mediante el manejo del *handset* y el láser, centrar el área de interés del sujeto bajo estudio en el campo de visión de los detectores mediante un proceso de centrado interactivo. Por otra parte, esta herramienta proporciona las utilidades necesarias para dar control al usuario durante la adquisición (permite comenzar, abortar o finalizar la misma) y es capaz de traer al PC de usuario de forma automática los datos generados en el PC de control tras la adquisición. Para ello, la consola de usuario lee un archivo de memoria compartida generado por el *software de adquisición* que contiene el estado de la adquisición (entre otros parámetros, y que se actualiza continuamente) para refrescar la pantalla correspondiente e ir guiando al usuario de la forma más simple y amigable posible. La comunicación entre ambos equipos se lleva a cabo vía *Ethernet*.

La segunda ventana de la interfaz de adquisición (Figura 2(b)) muestra las imágenes que captan los detectores (útiles durante el proceso de centrado interactivo de la muestra) y parámetros como el tiempo de adquisición estimado, la tasa de conteo instantánea, el número de *frame* actual, número de proyección o la posición angular en la que se encuentra el anillo del tomógrafo. Éstos se actualizan durante el proceso de adquisición de datos, según lo explicado en el párrafo anterior.

Al finalizar la adquisición, todos los archivos generados se descargan al PC de usuario. Entre ellos cabe destacar:

- Ficheros en *modo lista*, que contienen la posición de interacción de los fotones detectados y su energía así como información de sincronismo necesaria para su posterior reconstrucción y la aplicación de correcciones.
- Un fichero que recoge todos los datos de la adquisición necesarios para dar coherencia al resto de archivos generados. Entre la información contenida en ese archivo está por ejemplo el nombre de los ficheros que se van a usar para aplicar las correcciones pertinentes a l as proyecciones adquiridas el isótopo utilizado o el tipo de colimador con el que se equiparon los detectores entre otros.

- **Interfaz del sistema de calibración.**

Esta aplicación tiene como objetivo obtener los archivos de calibración necesarios para la correcta generación de las imágenes de salida y evaluar el estado de las correcciones actuales.

La aplicación realiza tres etapas de calibrado para corregir factores relacionados con la electrónica de adquisición de datos, los detectores y la geometría del aparato.

1. ***Electrónica de adquisición de datos:***

El sistema de adquisición de datos del FSPECT está basado en AD Cs integradores que requieren de un control de calidad, ya que debido a su modo de funcionamiento incorporan ciertos errores aditivos que pueden ser fácilmente medidos y corregidos.

La calibración consiste en adquirir datos en vacío, calcular el valor medio de estos valores para cada canal de conversión ADC (12 canales) y guardar los mismos en un archivo que servirá para la corrección de los datos adquiridos en estudios subsecuentes.

La interfaz de usuario implementada se muestra en la Figura 3.

2. ***No uniformidad:***

Al exponer al detector a u na radiación uniforme, se obtiene una imagen con distintos valores de intensidad en cada píxel debido a no linealidades intrínsecas de los elementos que los componen. Estas inhomogeneidades pueden ser medidas y corregidas utilizando un procedimiento consistente en evaluar la ganancia relativa de cada elemento activo del detector [1]. A partir de esta información, se obtienen los factores de calibración necesarios para la corrección de los mismos y se almacenan en un fichero de corrección.

La interfaz de calibración (Figura 4) permite evaluar la bondad de las correcciones de uniformidad, así como la generación de forma automática de nuevos ficheros de corrección en caso de necesidad.

3. ***Calibración de la geometría pinhole:***

Los desalineamientos entre detectores y los de los propios detectores con el centro de rotación, causados básicamente por tolerancias mecánicas, se calibran en este tercer paso.

Su corrección consiste en aplicar el algoritmo descrito en [6] sobre las proyecciones obtenidas.

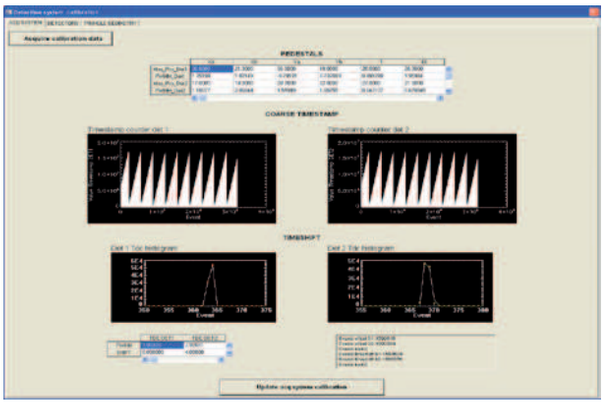


Figura 3. *Interfaz de usuario para evaluar y calcular factores de corrección relacionados con la electrónica de adquisición de datos.*

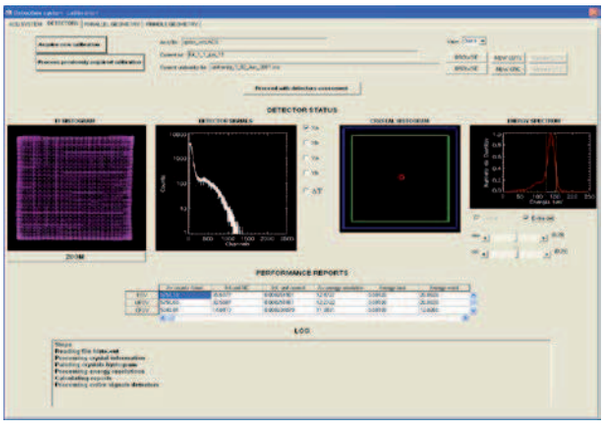


Figura 4. *Interfaz de usuario para evaluar y calcular factores de corrección relacionados con los elementos detectores.*

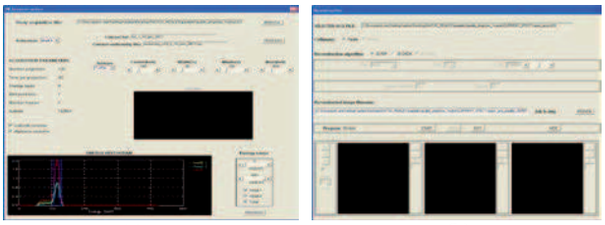
- **Interfaz del sistema de reconstrucción.**

Tras la adquisición de los datos, se procesan los archivos *lista* aplicándole las correcciones necesarias para obtener el conjunto de datos que se utilizará como entrada de los algoritmos de reconstrucción.

En primer lugar, la consola de usuario muestra los parámetros de adquisición y la suma de los espectros de energía desplazados y escalados tras aplicar el fichero de calibración pertinente para cada uno de los detectores.

Posteriormente, el usuario puede seleccionar la ventana de energía con la que quiere reconstruir el estudio. Ésta será aplicada a las proyecciones antes de aplicar el factor de uniformidad y utilizar los algoritmos de reconstrucción implementados.

En la Figura 5(a) se muestra el histograma de energía de ambos detectores, generados a partir de archivos lista tras realizar un estudio de una sola posición de cama de un maniquí de calibración.



(a) (b)

Figura 5. *(a)Primera pantalla de la interfaz de reconstrucción. Selección de la ventana de energía. (b) Interfaz de usuario del sistema de reconstrucción.*

Una vez se han aplicado todas las correcciones necesarias, el usuario puede elegir qué algoritmo de reconstrucción desea utilizar en función del tipo de colimador instalado en los detectores durante el proceso de adquisición de datos. En la Tabla 1, se recogen los distintos algoritmos implementados.

	COLIMADOR PARALELO	***COLIMADOR PINHOLE***
ALGORITMOS RECONSTRUCCIÓN	FBP (Filtered Back Projection)	3D OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization)
	2D OSEM	

Tabla 1. *Algoritmos de reconstrucción en función del tipo de colimador.*

La Figura 5(b) muestra la pantalla correspondiente a la interfaz de reconstrucción.

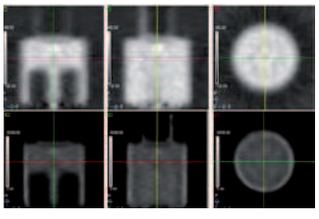
La aplicación permite realizar un post-filtrado adicional a la imagen reconstruida para eliminar el ruido, y mejorar la calidad de la imagen. De entre los múltiples filtros paso bajo existentes se han implementado los siguientes: *Shepp-Logan*, *Hanning*, *Butterworth* y *Cosine*.

5. Pruebas y resultados

Para validar el correcto funcionamiento de la interfaz desarrollada para cada uno de los subsistemas del tomógrafo se han utilizado:

- *Interfaz del sistema de adquisición:* una versión de prueba del *software de adquisición y control* del tomógrafo la cual simula una adquisición real sin datos.
- *Interfaz de calibración* y *reconstrucción*: datos obtenidos con un primer prototipo SPECT.

El funcionamiento de ambas interfaces ha sido comprobado por un usuario no perteneciente al grupo de desarrollo del software que destacó su gran facilidad de uso, su interfaz cuidada y su robustez.
En la Figura 6 se muestra la reconstrucción de un maniquí de calibración tras la obtención y aplicación de todas las correcciones anteriormente descritas.



(a)

(b)

Figura 6. *Maniquí de calibración reconstruido usando FBP (a) y 2D OSEM (b).*

6. Conclusiones

Se ha desarrollado la interfaz de usuario del tomógrafo FSPECT cumpliendo las especificaciones requeridas para poder calibrar el aparato, adquirir datos SPECT utilizando distintos protocolos y reconstruir las imágenes correspondientes de la forma más sencilla e intuitiva posible.

Se ha comprobado el correcto funcionamiento de la herramienta desarrollada, utilizando una versión de prueba del sistema de adquisición y datos de un SPECT real.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto TRA2009_0175, TEC 2008-06715-C02-1 y Red RECAVA) y la Comunidad de Madrid y los Fondos FEDER (proyecto ARTEMIS-S2009DPI-1802).

Agradecemos la contribución en el módulo de reconstrucción de imagen de los doctores Domènec Ros, Javier Pavía y Francisco Pino, pertenecientes a la Unidad de Biofísica y Bioingeniería de la Universidad de Barcelona-IDIBAPS, así como el soporte técnico proporcionado por la división preclínica de SEDECAL S.A. (http://www.sedecal.com) durante el desarrollo de esta herramienta.

Referencias

[1] Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*, ed. Saunders. 2003. (ISBN: 072168341X).

[2] Almoguera M, et al, *Medicina Nuclear en la práctica clínica*, ed. Castrejón AS, Martín-Comín J, and Vicente AMG. 2009. (ISBN: 978-84-7885-491-2).

[3] Lage E, *Sistemas tomográficos multimodalidad para animales de laboratorio*, in *ETSI de Telecomunicación*, Vaquero JJ and Desco M. 2010. Universidad Politécnica: Madrid.

[4] Lage E, et al, *A SPECT Scanner for Rodent Imaging Based on Small-Area Gamma Cameras.* IEEE T Nucl Sci, 2010. 57(5): p. 2524-2531. (ISSN: 0018-9499).

[5] Lage E, et al, *Data acquisition electronics for gamma ray emission tomography using width-modulated leading-edge discriminators.* Physics in Medicine and Biology, 2010. 55(15): p. 4291-4308. (ISSN: 0031-9155).

[6] Beque D, et al, *Characterization of pinhole SPECT acquisition geometry.* Ieee Transactions on Medical Imaging, 2003. 22(5): p. 599-612. (ISSN: 0278-0062).

Comparación del movimiento de alcance entre sujetos Sanos y Patológicos en Neurorrehabilitación Funcional de Extremidad Superior

M.A. Villán-Villán[1,2], R. Pérez Rodríguez[1,2], U. Costa Boned[3], C. Gómez Pérez[3], E. Opisso Salleras[3], J.M. Tormos Muñoz[3], J. Medina Casanovas[3] E.J. Gómez Aguilera[1,2]

1 Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {mvillan,rperez,egomez}@gbt.tfo.upm.es

2 Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

3 Instituto Universitario de Neurorrehabilitación Guttmann-UAB, Barcelona, España, {ucosta,cgomez,jmtormos,eopisso,jmedina}@guttmann.com

Resumen

El presente trabajo de investigación tiene como propósito principal realizar una comparación del movimiento de alcance entre sujetos aquejados de Daño Cerebral Adquirido y el correspondiente patrón de normalidad. La finalidad de esta comparación es detectar los déficits motores que permitan posteriormente emitir una valoración funcional del movimiento como parte de un método de evaluación objetiva de la función motora. La comparación del movimiento se basa en las medidas de parámetros espaciales y de similitud. En este trabajo se han utilizado modelos de movimiento de sujetos sanos en ejecuciones de Actividades de Vida Diaria (e.g. '*servir agua de una jarra'), como punto de referencia para encontrar diferencias relevantes con respecto a los datos de movimiento de cuatro pacientes bajo un proceso de Neurorrehabilitación Funcional de Extremidad Superior.*

1. Introducción

El Daño Cerebral Adquirido (DCA) estará entre las 5 primeras causas de discapacidad, en el año 2020, según los datos previstos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Este tipo de lesión, dadas sus consecuencias motoras, sensitivas, cognitivas, emocionales entre otras, cambian la vida de los pacientes y sus familias. Las causas del DCA pueden ser tanto traumáticas (accidentes de coche, caídas, etc.) como no traumáticas (tumores cerebrales, infecciones, etc.), siendo las más comunes el Traumatismo Craneoencefálico (TCE) y el accidente cerebrovascular (ACV) también conocido como Ictus [1].

En el campo de la medicina se han introducido progresivamente nuevas técnicas de rehabilitación en la atención de pacientes con DCA que han ayudado a mejorar su calidad de vida y supervivencia.

Uno de los objetivos de la Neurorrehabilitación es dotar al paciente de la capacidad para ejecutar las actividades de la vida diaria (AVD) necesarias para desarrollar una vida independiente, siendo fundamentales aquellas relacionadas con la manipulación de objetos del entorno en las que la extremidad superior (ES) está directamente implicada [2].

Los avances en estudios del modelado de AVD que incluyen la ES permiten describir de manera detallada las actividades ejecutadas por un sujeto sano y establecer patrones de normalidad utilizados en la comparación con sujetos patológicos.

Uno de los principales prerrequisitos en la comparación del movimiento de ES, es entender los mecanismos fisiopatológicos de los pacientes con DCA. En estudios realizados por Cirstea et al. [3], han utilizado el Índice de la Longitud de la Trayectoria (ILT) con el fin de caracterizar el movimiento de pacientes, detectando compensaciones asociadas a patrones sinérgicos anormales y correlacionándolas con el nivel de funcionalidad. En estos estudios se ha concluido que la mayor dificultad en el movimiento de la ES en sujetos con DCA es la coordinación de la flexoextensión del codo con la aducción/abducción del hombro. Han sugerido que el decremento en la habilidad para regular dicha coordinación puede causar restricciones en el rango activo del movimiento, lo que permite explicar las diferencias entre los patrones motores patológicos y los sanos. Posteriormente, éste mismo autor, define el índice de coordinación temporal (TC) [4] como una técnica con la que se describe el análisis de la coordinación articular basado en patrones de retraso entre las rotaciones de dos articulaciones (hombro y codo).

Para cuantificar objetivamente la evolución de un sujeto sometido a una terapia de Neurorrehabilitación Funcional, existen diferentes técnicas basadas en la comparación del movimiento entre grupos de pacientes con DCA y grupos control. Se han diseñado diferentes metodologías entre las que destacan las propuestas por Mazzoleni et al. [5], quienes al medir fuerza y torque en condiciones isométricas (tipo de potenciación muscular en la que hay contracción del músculo sin desplazamiento), durante la ejecución de AVDs, con el dispositivo de diagnóstico Alladin, identifican parámetros de pre-procesamiento. Soda et al. [6], han propuesto una metodología que permite determinar el tiempo de inicio del movimiento voluntario (*onset time*), con la que se ha logrado comprender los mecanismos de recuperación después de un daño neurológico. Ju et al. [7], proponen una metodología para

la evaluación de la espasticidad basada en la aplicación de patrones sinérgicos anormales.

La evidencia médica en Neurorrehabilitación es escasa y los métodos de evaluación de la ES dependen fundamentalmente de la experiencia clínica. La evaluación funcional/motora de pacientes con DCA, se realiza en la actualidad a partir de métodos subjetivos que dependen de factores medioambientales del lugar de la valoración, el estado de ánimo del paciente, la experiencia y opinión del evaluador, entre otros; los cuales impiden obtener resultados objetivos de la evaluación de la función motora de un sujeto. Las técnicas de valoración más utilizadas son *Fugl Meyer* [8]*, Motor Assessment Scal y Motricity Index* [9].

Por tal motivo, es de gran importancia desarrollar métodos de evaluación motora objetiva que permitan realizar una valoración acertada, precisa y confiable. Esto permitirá enfocar los esfuerzos en la definición de un procedimiento técnico estándar para la valoración de la recuperación funcional después de un DCA, con el fin de proporcionar datos cuantitativos para la interpretación de las condiciones de los pacientes.

Por tanto, el principal objetivo de ésta investigación es cuantificar y comparar los datos de movimiento (parámetros espaciales y parámetros de similitud) entre sujetos sanos y sujetos patológicos, que ejecutan un movimiento de alcance, para encontrar diferencias relevantes y detectar,de manera objetiva, déficits motores comunes de los pacientes con DCA.

2. Material y Métodos

Para cumplir con los objetivos propuestos en este trabajo se han realizado las siguientes tareas: cuantificación y comparación de (1) parámetros Espaciales e identificación de (2) parámetros de Similitud.

2.1. Material

La adquisición de los datos de movimiento para definir el patrón de los sujetos sanos, denominado patrón de normalidad, se ha realizado con el sistema BTS-SMART-D [10]. Este dispositivo es un sistema de seguimiento optoelectrónico que consta de 6 cámaras infrarrojas, con frecuencia de 140Hz y resolución de 1.4 Mp. Para la captura de movimiento se ha utilizado un modelo bimanual de dieciséis puntos como el usado en [11]. El patrón de normalidad se obtiene tras calcular la media y la desviación estándar de la evolución temporal de cada grado de libertad (DoF, del inglés Degree of Freedom) de 73 sujetos sanos.

Para los cálculos matemáticos de las posiciones, trayectorias, evolución temporal de los DoF y los parámetros de similitud, se ha empleado la herramienta matemática MATLAB® r2009b sobre un P C con procesador Intel® Core™ Duo a 2.4 GHz con 4 GB de memoria RAM.

2.2 Modelo Biomecánico

El modelo biomecánico utilizado considera que la ES se compone de tres segmentos rígidos y articulados entre sí con seis DoF: tres en la articulación del hombro (flexoextensión, abducción/aducción y rotación interna/externa), dos en la articulación del codo (flexoextensión y pronación/supinación), uno en la articulación de la muñeca (flexoextensión) [12]. El movimiento del modelo de ES puede ser expresado como una serie de evoluciones de parámetros angulares de los diferentes DoF en el tiempo. Los parámetros biomecánicos son referidos con abreviaturas (abdH, fexH, rotH, fexC, pronoC y fexW).

2.3. Comparación de Parámetros

El estudio e identificación de las variaciones de los parámetros espaciales incluye el cálculo de la posición final del extremo efector (EE, segmento final de la ES), la trayectoria y el ILT. Debido a que cada sujeto ejecuta movimientos a una velocidad diferente, se hace necesario un procedimiento de normalización de los datos respecto del tiempo.

La posición de la ES en el espacio se obtiene a partir de su reconstrucción virtual, en la que es necesario resolver el problema cinemático directo con respecto a un sistema de coordenadas de referencia.

El ILT se define como la expresión numérica de la relación entre la distancia recorrida en el espacio (T) y la distancia representada por la longitud de la línea recta que une el punto inicial y punto final (D) del EE en el movimiento de alcance. Los movimientos punto a punto (trayectoria) de la ES sana son aproximadamente una línea recta [13]. Se refiere a la distancia perpendicular entre la curva del desplazamiento y el punto máximo de la curva de la trayectoria. Se calcula de la siguiente manera:

$$ILT = \frac{T}{D} \quad (1)$$

La trayectoria es caracterizada por el ILT; por lo tanto, el índice es 1 para una línea recta y $\pi/2$ para una trayectoria que represente la longitud de una circunferencia. El ILT depende de si el valor obtenido es mayor o m enor que $\pi/2$. Cuando el resultado es menor a $\pi/2$, la longitud de la trayectoria será menor a la longitud de una circunferencia. Cuando un resultado es mayor a $\pi/2$ se obtiene una trayectoria de longitud mayor a la de una circunferencia.

Es importante tener en cuenta que cuando el valor de ILT se acerca a uno, el movimiento del paciente más se parece al patrón de normalidad [3]. Cuanto más se aleje el ILT de uno, la trayectoria tomará diferentes formas (onda, circular, entre otras) y por lo tanto el paciente se aleja de la normalidad. Existe la posibilidad de que aunque se obtenga un valor alto de ILT para un paciente, éste se acerque a l a normalidad y el ILT no sea lo suficientemente específico para apoyar éste resultado. Los pacientes con ataxia son un ejemplo de esto, ya que debido a su descoordinación en el movimiento pueden tener un valor de ILT que se aleje de uno y tener una trayectoria similar a la del patrón de normalidad.

El cálculo de la evolución de los parámetros angulares de los DoF en el tiempo, para medir la similitud, incluye el coeficiente de correlación (C) y el error cuadrático medio (RMSE). El coeficiente C mide la relación lineal entre dos variables e indica el nivel de similitud morfológica entre los DoF de los sujetos sanos y los sujetos patológicos. Un resultado negativo indica que un incremento en una variable se asocia con un decremento en la otra, mientras que un resultado positivo indica el incremento en las dos variables simultáneamente. El RMSE es una medida de las diferencias entre los valores previstos del modelo de movimiento patrón (θ') y los valores realmente observados de los sujetos patológicos (θ).

$$RMSE = \sqrt{[E(\theta' - \theta)^2]} \qquad (2)$$

Desde el punto de vista clínico, cuando los DoF de un sujeto patológico tienen un alto coeficiente C y un bajo RMSE, significa que existe alta similitud morfológica y poco desfase entre θ' y θ, lo que implica que el movimiento de la ES para este DoF de este sujeto tiene alta similitud con respecto a los sujetos sanos.

3. Procedimiento experimental

Con el fin de realizar las pruebas, se ha utilizado el modelado de la AVD 'servir agua de la jarra' usado en [12], que consta de seis fases de las cuales solo se analiza la primera transición (de alcance) que consiste en que el sujeto, que se encuentra en reposo, dirija su ES para alcanzar una jarra. Los principales DoF en este movimiento son la flexoextensión del hombro y del codo.

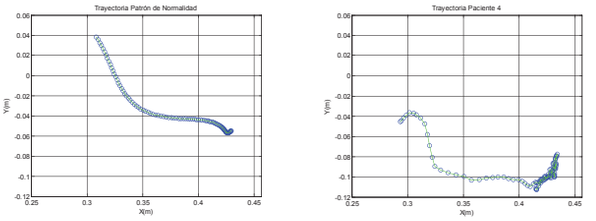
El procedimiento experimentalse ha realizado con cuatro sujetos patológicos que ejecutan la AVD, que han utilizado una jarra de vidrio (con una capacidad de 1,5 l) con 150ml de agua colocada a la derecha (y un poco por detrás) del vaso (con una capacidad de 170ml). Dos pegatinas indican la posición correcta para la jarra y el vaso [13]. Esta AVD ha sido diseñada por profesionales del Instituto Guttmann [15].

4. Resultados y Discusión

La *Tabla 1* muestra la posición final del EE, expresada como la distancia al origen, así como el ILT obtenido. Se ha calculado para los sujetos sanos la media y la desviación estándar. Al comparar los resultados de los pacientes se determina que la posición final del EE de los sujetos patológicos se encuentra entre los límites establecidos por el rango de los sujetos sanos, por lo que se establece que todos los pacientes han conseguido el objetivo de alcance en la AVD propuesta.

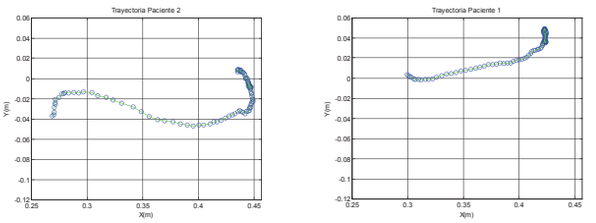
Las *Figuras 1 y 2* representan las trayectorias del EE de diferentes sujetos sanos y patológicos. En la *Figura 1* se observan las trayectorias *(a)* de un sujeto sano, que se caracteriza por ser una curva continua, y *(b)* la del paciente P4 caracterizada por tener fluctuaciones o pequeños movimientos, generando incrementos en la longitud de la trayectoria.

En la *Figura 2* se observan las trayectorias del *(a)* paciente P2 que describe una circunferencia e interseca con la línea recta en un punto, y *(b*) el paciente P1 cuya trayectoria no se interseca con la línea recta.



(a) *(b)*

Figura 1. *(a)Trayectoria de un sujeto sano. (b) Trayectoria delpacienteP4.*



(a) *(b)*

Figura 2. *(a)Trayectoria del paciente P2. (b) Trayectoria del paciente P1.*

	Sano	P1	P2	P3	P4
Punto final	0,46±0,03	0,45	0,47	0,45	0,45
ILT	1,11±0,13	1,18	1,57(π/2)	1,29	1,89

Tabla 1. *Parámetros Espaciales*

La *Tabla 2* muestra los resultados del coeficiente C medido para cada DoF en cada paciente respecto del patrón de normalidad. La mayoría de los valores de C indican un alto nivel de similitud morfológica entre los sujetos patológicos con respecto a los sujetos sanos. Para la flexoextensión del hombro todos los pacientes presentan alto nivel de similitud morfológica positiva. Para la flexoextensión del codo, los sujetos patológicos P1, P2 y P3, también presentan este tipo de similitud. En este mismo DoF el sujeto P4 presenta un alto nivel de similitud morfológica negativa.

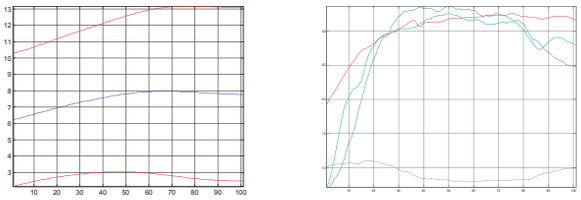
Sujeto	fexH	abdH	rotH	fexC	pronoC
P1	0,91	-0,83	-0,64	0,91	0,97
P2	0,86	0,83	- 0,95	0,82	0,99
P3	0,87	0,95	- 0,81	0,78	0,98
P4	0,81	0,83	- 0,92	- 0,84	0,98

Tabla2. *Coeficiente de Correlación*

En el análisis de la similitud morfológica, es importante determinar si un DoF es principal en el desempeño de una tarea o si es un DoF de mero soporte, ya que de esto depende que la medida de dicho coeficiente sea lo suficientemente representativa al proporcionar un resultado.

En la *Figura 3* se observa la evolución temporal de la abducción del hombro del *(a)* patrón de normalidad (la línea central representa la media y las de los extremos los límites superior e inferior) y de los *(b)* pacientes, en donde la línea solida representa al paciente P1 que se caracteriza por estar entre el rango de normalidad con una variación decreciente entre 12º y 7º,en éste caso, casi

despreciable, con respecto a la flexoextensión del hombro con variación entre 0º y 50º. Esto permite identificar cuando un DoF es principal o de soporte para cierto tipo de movimiento. Por lo tanto, para el patrón de normalidad y para el paciente P1, la abducción del hombro, en el movimiento de alcance, es un DoF de soporte mientras que para los demás pacientes es principal ya que lo utilizan como mecanismo de compensación a la ausencia de flexoextensión de hombro.



(a) (b)

Figura 3.*Evolución temporal de la abducción del hombro del (a) Patrón de normalidad y los (b) pacientes.*

La *Tabla 3* muestra los valores de RMSE medidos. En la abducción del hombro del sujeto P1 existe la menor diferencia. En los sujetos P2, P3 y P4 existe una diferencia mayor. En general se puede afirmar que los valores de los DoF del sujeto P1 son los más cercanos a los valores de los DoF de los sujetos sanos.

Sujeto	fexH	abdH	rotH	fexC	pronoC
P1	1,76	1,65	8,43	2,49	6,99
P2	8,74	20,22	30,01	2,94	46,08
P3	0,53	22,68	12,26	5,36	37,31
P4	5,91	20,66	12,79	4,06	27,13

Tabla3.*Error cuadrático Medio*

De los resultados del sujeto P1: la posición final del EE se encuentra dentro del rango de los sujetos normales, el ILT es menor que π/2 por lo que la trayectoria es menor a la de un semicírculo y no se interseca con la línea recta, tiene niveles altos de similitud morfológica en todos los DoF menos en la rotación del hombro y los valores de RMSE son los menores. Por lo tanto se podría afirmar que de los cuatro sujetos patológicos analizados, el sujeto P1 es, objetivamente, el que más se acerca a la normalidad al realizar el movimiento de alcance.

5. Conclusiones

En esta investigación se presenta el inicio de una metodología de comparación objetiva del movimiento de alcance entre sujetos con DCA y el correspondiente patrón de movimiento para su utilización en Neurorrehabilitación Funcional de ES.

La metodología usada para cuantificar el movimiento de alcance permite calcular los parámetros que han permitido detectar déficits motores comunes de los pacientes con DCA con respecto al patrón de movimiento.

De los resultados obtenidos, se podría afirmar que cuando un sujeto patológico tiene un ILT menor que π/2, un nivel alto de similitud morfológica (coeficiente C) de los DoF y un valor de RMSE bajo, dicho sujeto se acerca a la normalidad al realizar el movimiento de alcance de la AVD propuesta.

Los trabajos futuros se enfocarán en cuantificar parámetros angulares con el fin de comparar la coordinación articular de los sujetos patológicos con respecto a los sanos. También se realizará un estudio más específico acerca de la similitud morfológica de las diferentes evoluciones angulares así como la forma más adecuada para cuantificarla.

Referencias

[1] Murray CJL, Lopez AD.Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*.Vol. 349, 1997, pp. 1498-1504.

[2] Hillman EMC; Hebden JC; Scheiger M; Dehghani H; Sch midt FEW, Delpy DT, Arridge, SR. Time resolved optical tomography of the human forearm.*PhysMed Biol.* Vol. 46, 2001, pp. 1117-1130.doi:10.1088/0031-9155/46/4/315

[3] Cirstea MC, Levin MF. Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain*. Vol. 123, 2000, pp. 940–953. doi: 10.1093/brain/123.5.940

[4] Cirstea MC, Mitnitski AB, Feldman AG, Levin MF.Interjoint coordination dynamics during reaching in stroke. *Exp Brain Res*. Vol. 151, 2003, pp. 289-300.doi: 10.1007/s00221-003-1438-0

[5] Mazzoleni S, Cavallo G, Munih M, Cinkelj J, Jurak M, Van Vaerenbergh J, et al. Towards application of a mechatronic platform for whole-body isometric force–torque measurements to functional assessment in neuro-rehabilitation. In: *IEEE*/RSJ *International Conference* on Intelligent *Robots*and *Automation.* Piscataway, NJ, USA, 2007, pp. 1535–1540.

[6] Soda P, Mazzoleni S, Cavallo G, Guglielmelli E, Iannello G. Human movement onset detection from isometric force and torque measurements: A supervised pattern recognition approach. *Artificial Intelligence in Medicine Vol.* 50, pp. 55-61. 2010.doi:10.1016/j.artmed.2010.04.008

[7] JuMS, LinCCK, ChenSM, HwangIS. Applications of Robotics to Assessment and Physical Therapy of Upper Limbs of Stroke Patients. *In: Rehabilitation Robotics*, Edited by Sashi S Kommu. Taiwan, 2007, pp. 243-260

[8] FuglMeyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, SteglindS.The post stroke hemiplegic patient.A method for evaluation of physical performance.*Scand J Rehabil Med*. Vol. 7(1), 1975, pp. 13-31.

[9] Carr J, Shepherd RB, Nordholm L, Lynne D. Investigation of a new motor assessment scale for stroke patients.*PhysTher*. Vol. 65 (2), 1985, pp. 175-80.

[10] Página web de BTS Bioingeneering. http://www.btsbioengineering.com/BTSBioengineering/Kinematics/BTSSMARTD/BTS_SMARTD.html (Consultada: Agosto 2011)

[11] RabG,Petuskey K, Bagley A. A method for determination of upper extremity kinematics. *Gait&Posture*. Vol. 15(2), 2002, pp. 113–119.doi:10.1016/S0966-6362(01)00155-2

[12] Pérez R, Costa Ú, Solana J, Cáceres C, Medina J, Tormos JM, Gómez EJ. Modelado de Actividades de la Vida Diaria para Neurorrehabilitación Funcional de miembro superior. In *CASEIB 2009*, Proceedings of the XXVII Annual Congress of the Spanish Biomedical Engineering Society, Cádiz, November 2009; Sánchez VM, Fernández MA, Sánchez D, Rojas JL, Ed, Universidad de Cádiz: Cádiz, 2009; 207.

[13] Flash T, Hogan N. The Coordination of Arm Movements: An Experimentally Confirmed Mathematical Model. In: Journal of Neuroscience. 1985. Vol. 5, No.7, pp. 1688-1703.

[14] Pérez R, Costa Ú, Torrent M, Solana J, Opisso E, Cáceres C, Tormos JM, Medina J, Gómez EJ. Upper Limb Portable Motion Analysis System Based on Inertial Technology for Neurorehabilitation Purposes. *Sensors*.Vol. 10(12), 2010, pp.10733-10751.doi:10.3390/s101210733.

[15] Página web de InstitutGuttmann: http://www.guttmann.com/ (Consultada: Septiembre 2011)

Evaluación comparativa de tres localizadores externos para "gating" y "tracking" respiratorio

J.J. Maldonado, F. Martínez, M.A. Lago, C. Monserrat, M.J. Rupérez, M. Alcañiz

Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano/LabHuman, Universitat Politècnica de València, Valencia, España, cmonserr@labhuman.i3bh.es

Resumen

En la realización de biopsias guiadas o en radioterapia de lesiones de hígado y otros órganos abdominales, es muy importante determinar con exactitud la posición del tejido patológico. El problema es que estos órganos están sometidos a movimientos (de 1.5 a 6 centímetros) y deformaciones debidos a la respiración del paciente. En el trabajo que se presenta, se ha hecho un estudio exhaustivo de las ventajas e inconvenientes de este tipo de localizadores y se han comparado con la posibilidad de utilizar cámaras "Time Of Flight" (TOF). Los resultados obtenidos demuestran que: el localizador óptico es muy preciso, sensible a la ocultación parcial y únicamente mide puntos; el localizador electromagnético es poco preciso, es muy sensible al ruido y es robusto a la ocultación; la cámara TOF presenta una correlación r > 0.85 con respecto al localizador óptico, es bastante robusto a la ocultación parcial y permite medir volúmenes. Del resultado del estudio, al que hay que añadir el reducido coste económico de las cámaras TOF, convierten a las cámaras TOF en una herramienta de futuro en el tracking y gating respiratorio.

1. Introducción

A nivel mundial, un 6% de los cánceres son de hígado y la mayoría de estos podrían ser curados si la infección es erradicada con la suficiente antelación [1]. Además, el hígado es un órgano afectado por procesos tumorales que, con frecuencia, son asiento de siembras metastásicas. Por todo ello, es necesaria una evaluación tanto del tumor como del hígado donde asienta con objetivo de realizar una indicación quirúrgica correcta. El estudio anatomo-patológico es la prueba de elección para el diagnóstico de las neoplasias y, por ello, la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la macrobiopsia son muy utilizadas en el estudio de las lesiones hepáticas.

Para la guía de la biopsia se suelen utilizar ultrasonidos (US) por ser inocuos, pero es una tarea compleja para los clínicos no muy experimentados. Más aún, en el caso de clínicos con mucha experiencia, el procedimiento puede requerir mucho tiempo e incluso ser imposible si la zona a biopsiar se encuentra en un punto de difícil acceso próximo al diafragma, en el que se interpone una ventana aérea. Otra técnica menos utilizada es el uso de imágenes CT (Tomografía Computerizada) y fluoroscópicas de mucha mayor calidad que las de US. El problema de estas últimas es la alta dosis de radiación que puede sufrir el paciente y el clínico, ya que el procedimiento se lleva a cabo por aproximación de la aguja en sucesivos pasos separados por una sesión de radiación de la zona para obtener imágenes actualizadas. Por tanto, uno de los retos de investigación existentes en la actualidad es la combinación de imágenes de calidad de CT preoperatorias con imágenes de US intraoperatorias que permitan la localización precisa de estructuras que están sujetas al movimiento debido a la respiración del paciente. El correcto seguimiento de la respiración del paciente es fundamental ya que en un ciclo normal de respiración la posición de los tumores puede variar entre 1.5-6 cm en la dirección cráneocaudal debido al movimiento diafragmático [2,3], siendo despreciable el desplazamiento en el resto de direcciones.

La mayoría de los trabajos realizados y validados en clínica se centran en el desarrollo de los navegadores utilizando técnicas de enventanado o "gating" [4- 6]. Ésta consiste en abrir una ventana dentro del ciclo respiratorio del paciente durante la cual se considera que la punción o la aplicación de radioterapia es segura para alcanzar el tejido patológico. Esto exige que la respiración del paciente esté perfectamente sincronizada con la correspondiente cirugía y/o terapia. Sin embargo, conseguir que la respiración del paciente sea constante, incluso con sedación, es una tarea difícil. Por ello, el uso de localizadores 3D como instrumental para el seguimiento respiratorio del paciente puede resultar clave en el guiado quirúrgico. En este artículo se presenta el estudio comparativo de 2 navegadores 3D utilizados habitualmente en cirugía y que podrían ser utilizados en seguimiento respiratorio: un localizador óptico (Polaris[1]) y un localizador electromagnético (Polhemus Fast Track[1]). Estos se comparan con una nueva tecnología basada en cámaras Time Of Flight (TOF – Kinect[1]) de las cuales aún hay pocos estudios clínicos [11] y, por el conocimiento de los autores, ninguno comparativo. En la siguiente sección se muestra la metodología usada en la evaluación de estos localizadores para "tracking" respiratorio externo, en la sección 3 se muestran los resultados de los experimentos y, por último, en la sección 4 se exponen las conclusiones a las que se han llegado y los trabajos futuros.

[1] Polaris, Polhemus Fast Track y Kinect son marcas registyradas

2. Análisis de localizadores 3D

2.1. Técnicas actuales

Actualmente, para conseguir calcular una señal respiratoria en una persona de forma no invasiva existen las siguientes técnicas:

1. Basada en marcadores: Se sigue la posición de unos marcadores colocados sobre la piel del paciente. El numero de puntos disponibles para el seguimiento 3D será igual al número de marcadores colocados sobre el paciente por lo que no se pueden calcular grandes planos en 3D [7,8]. Los marcadores pueden ir desde simples marcas de rotulador hasta localizadores 3D ópticos o electromagnéticos.
2. Espirometría: Con esta técnica se respira dentro de una boquilla conectada a un instrumento llamado espirómetro para medir el flujo de aire. Éste registra el volumen de aire inspirado y espirado. A partir de esta medida se calcula el volumen pulmonar y, en base a esto, se deduce el desplazamiento de los órganos internos debido a la respiración.
3. Mediante imágenes estereoscópicas: Se adquieren imágenes estereoscopicas del tórax, se calculan en 3D los puntos que componen la superficie del tórax y, mediante la variación de la posición de dichos puntos en imágenes consecutivas, se obtiene la información volumétrica respiratoria [9].
4. Tecnicas híbridas: Técnicas que combinan al menos dos de las técnicas anteriores [10].

Destacar que de las técnicas descritas sólo la tarea 3 es sin contacto: no se necesita de instrumental adicional a la cámara para obtener los datos respiratorios necesarios. En este estudio se realiza una evaluación comparativa entre dos técnicas de tipo 1 (una con marcadores ópticos y otra con electromagnéticos) y una tercera, basada en tecnología TOF, que se podría asimilar a las técnicas de tipo 3, ya que no necesita de ninguna marca sobre la superficie del paciente pero que, además, permite obtener la superficie 3D del mismo utilizando una única cámara. A continuación se describen los pasos seguidos para la evaluación de estas tres tecnologías.

2.2. Metodología

Para la evaluación comparativa de dispositivos de tracking respiratorio se analizó la señal respiratoria de un total de 20 personas, todas de sexo varón, tumbadas sobre una camilla mientras se les tomaban los datos correspondientes al movimiento pectoral y abdominal al respirar.

La cámara TOF y el localizador óptico se fijaron firmemente a dos trípodes quedando en un plano paralelo a la camilla y centrada sobre ella (ver Figura 1) respetando unas medidas mínimas según el localizador utilizado. Para la cámara TOF se debía colocar a una distancia de, al menos, 50 centímetros a la superficie del tórax y 60 centímetros desde el localizador óptico hasta el marcador a localizar.

Cuando se utilizó el localizador electromagnético, el unico requisito era evitar interponer superficies metálicas(Sistemas AC: alumnio y cobre; Sistemas DC: hierro y acero) entre la fuente del tracker y los marcadores a rastrear considerando que a una distancia superior a 50.8 centimétros entre fuente y marcadores pueden aparecer interferencias.

Se elaboró un unico protocolo de respiración a la hora de almacenar datos. Una vez que el sujeto que estaba realizando la prueba se relajaba y mantenía una respiración regular el protocolo a seguir fue: 3 ciclos respiratorios normales seguidos de una inspiración profunda. Después de la inspiración se mantenía la respiración durante 5 segundos. Pasados los 5 segundos, se expulsaba el aire y se seguía respirando 6 ciclos más de forma normal. Pasados estos 6 ciclos, se iniciaba de nuevo una inspiración profunda, aguantaba 5 segundos, posteriormente se expulsaba el aire y se finalizaba la sesión con otros 3 ciclos respiratorios normales.

Con los diferentes localizadores, en diferentes sesiones, se registraron los datos correspondientes al movimiento pectoral y abdominal de cada sujeto. Para ello, previamente a la toma de datos, se realizaba un primer paso de calibración consistente en localizar el plano de la camilla. Durante las sesiones experimentales, el desplazamiento del pecho y el abdomen durante la respiración se calculaba como la mínima distancia euclidea del marcador al plano de la camilla o, en el caso de la cámara TOF, calculando la distancia media de la superficie del pecho o abdomen al plano de la camilla [12].

Destacar que, como con la cámara TOF tenemos la ventaja de que podemos almacenar toda una superficie de puntos 3D, se realizó un postproceso posterior con el objetivo de estudiar el uso de dos datos más, además del promedio inicial. Estos consistieron en los datos presentes en el percentil 75 y 95. De este modo, con la cámara TOF se obtuvieron 3 vectores de medidas frente a 1 solo del localizador óptico y 1 del localizador electromagnético.

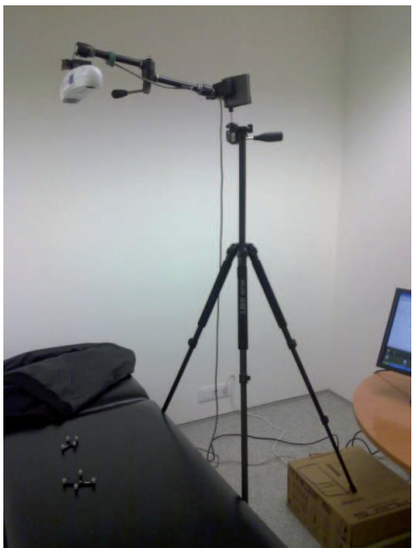


Figura 1. *Imagen del montaje tecnológico necesario para realizar las pruebas.*

2.3. Ajuste y estudio de datos

La toma de datos de seguimiento respiratorio para un mismo sujeto y diferentes localizadores se tuvieron que hacer en diferentes sesiones. Por ello, aunque se siguió el mismo protocolo en cada prueba, es evidente que fue imposible que el sujeto tardara exactamente el mismo intervalo de tiempo en realizarlo al cambiar de dispositivo. Ello llevó a que, como se muestra en la figura 2, se tuviera que hacer un ajuste por tramos de los periodos respiratorios durante la fase experimental de toma de datos. Para ellos se consideró que los periodos respiratorios se podían dividir en 4 fases: respiración inicial, inspiración profunda inicial, respiración normal, inspiración profunda final y respiración final. De este modo:

- La fase de respiración inicial va desde el inicio del ciclo respiratorio normal en fase de experimentación hasta el principio de la inspiración profunda.
- Las inspiraciones profundas abarcan desde el inicio de la inspiración hasta el término de la expiración.
- La fase de respiración normal corresponde a los ciclos respiratorios entre inspiraciones profundas.
- La fase de respiración final va desde el fin de la última inspiración profunda hasta el fin de la toma de medidas.

En la figura 2 izquierda se puede ver, marcado con flechas, los inicios y finales de las inspiraciones profundas. Estos puntos son los usados para el ajuste entre experimentos. En la figura 2 derecha se ve el resultado del ajuste.

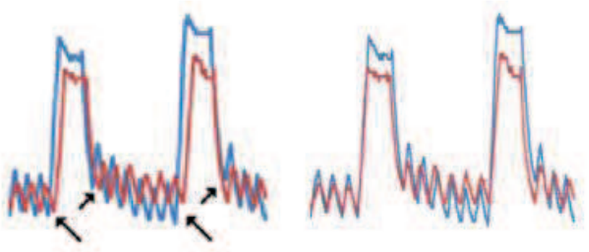


Figura 2: *Ejemplo de gráfica comparativa entre la curva obtenida con el localizador óptico (línea azul) y la obtenida con la cámara TOF(línea roja): antes (izquierda) y después (derecha) del ajuste.*

3. Resultados

3.1. Localizador óptico y cámara TOF

Con estos dispositivos se construyeron las curvas respiratorias de los 20 sujetos. Con esto, se calculó el coeficiente de correlación entre la unica medida del localizador óptico y las 3 curvas proporcionadas por la cámara TOF. En las tablas 1 y 2 se puede ver un resumen de los resultados experimentales. Como se puede observar, la media de los coeficientes de correlación entre las curvas es muy próxima a 0.9, más aún si se tienen en cuenta los correspondientes valores robustos de la media (media alfa recortada con α=0.1).

	Promedio	Percentil75	Percentil95
Media	0.9038523	0.8944164	0.8741314
Desv. típica	0.1038358	0.123104	0.1777795
Media alfa recortada	0.9239726	0.9187679	0.9116182
Desv. típica robusta	0.03429792	0.033665	0.04055294

Tabla 1. *Resumen de los coeficientes de correlación del pecho*

	Promedio	Percentil75	Percentil95
Media	0.8645504	0.8646981	0.8641495
Desv. típica	0.08216476	0.08535415	0.08212412
Media alfa recortada	0.8778062	0.8792038	0.8775423
Desv. típica robusta	0.0424612	0.05181529	0.05084157

Tabla 2. *Resumen de los coeficientes de correlación del abdomen*

3.2. Localizador óptico y electromagnético

Con respecto al localizador 3D electromagnético, se observó que, en comparación con el resto de localizadores, se obtenían medidas muy poco fiables de distancias (ver Figura 3 y Tabla 3 teniendo en cuenta que las pruebas se hicieron sobre personas entre 25 y 45 años). Este error puede ser atribuible a la presencia de elementos estructurales metálicos tanto en la habitación como en la propia camilla que nos fue imposible aislar dada la alta variabilidad de dichos errores entre los diferentes sujetos.

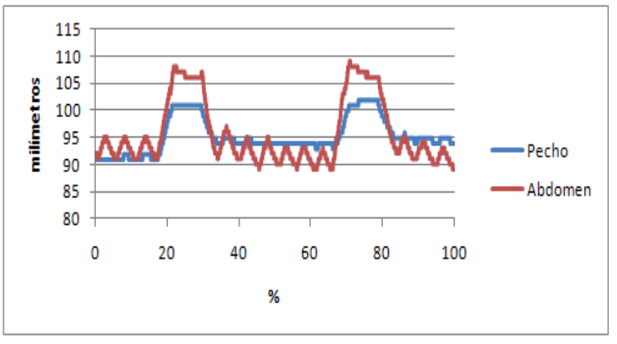


Figura 3. *Gráfica correspondiente al resultado del sujeto 1 obtenido con el tracker electromagnético.*

	Distancia mínima del pecho a la camilla	Distancia máxima del pecho a la camilla	Distancia mínima del abdomen a la camilla	Distancia máxima del abdomen a la camilla
Sujeto1	89 mm	95 mm	91 mm	97 mm
Sujeto2	90 mm	94 mm	76 mm	87 mm
Sujeto3	4 mm	8 mm	49 mm	62 mm

Tabla 3. *Distancias de ambos marcadores, pectoral y abdominal, a la camilla según el tracker magnético.*

4. Discusión y conclusiones

En base a los estudios realizados y los resultados obtenidos se han podido alcanzar las siguientes conclusiones:

1. El localizador óptico y la cámara TOF disponen de una precisión de medición suficiente para el caso que nos ocupa: se puede medir el desplazamiento pectoral y abdominal de una persona con una precisión de milímetros y, viendo los resultados del coeficiente de correlación, podemos afirmar que tanto el localizador óptico como la cámara TOF son igual de aptos para su utilización en un sistema de seguimiento respiratorio.
2. El localizador electromagnético, aún con una precisión de milímetros, no mide correctamente la posición de los marcadores utilizados (ver Tabla 3). El error cometido se podría asociar a la presencia de elementos metálicos en la composición de la camilla, en la estructura de la sala en la que se hicieron los experimentos e incluso en los propios sujetos.
3. El localizador óptico se vale de la cámara infrarrojos y de dos marcadores colocados sobre el abdomen y el pecho del paciente para hacer el seguimiento respiratorio, mientras que la cámara TOF no precisa de ningún dispositivo extra, consiguiendo el tracking respiratorio sin contacto alguno sobre los pacientes.
4. Además, con la cámara TOF tenemos la posibilidad de registrar la superficie completa del abdomen y pecho del paciente. De este modo se puede obtener la profundidad de cada punto de la superficie visualizada a través de la cámara (que se corresponde con cada pixel de la imagen) y, de este modo, poder obtener una excelente aproximación del incremento de volumen real durante el proceso respiratorio.
5. En cuanto a las medidas utilizadas para obtener las 3 secuencias de datos de la cámara TOF (promedio, percentil 75 y percentil 95) se puede observar que el promedio ha obtenido la mejor correlación respecto a las curvas obtenidas mediante el localizador óptico utilizado (ver Tabla 1 y Tabla 2).

Si a todo esto añadimos que hay una gran diferencia entre el coste del localizador óptico (6000 euros aprox.) y la cámara TOF (150 euros aprox.) sumamos una ventaja muy importante a favor de la cámara TOF.

De todo lo dicho se puede concluir que, la cámara TOF es un potente dispositivo para realizar seguimiento respiratorio de pacientes con una precisión similar al de los localizadores ópticos más robustos al ocultamiento parcial y bastante más económicos. Todo esto las convierten en el futuro dispositivo de gran potencial para su utilización en tracking y gating respiratorio.

Referencias

[1] Peto, J. Cancer epidemiology in the last century, Nature, v.411, May 2001, pp. 390-395, 2001.

[2] Korin HW, Ehman RL, Riederer SJ, Felmlee JP, Grimm RC. Respiratory kinematics of the upper abdominal organs: a quantitative study. Magn Reson Med 1992;23:172–178.

[3] Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. Phys Med Biol 1996;41:83–91.

[4] Banovac F., Wilson E., Zhang H., Cleary K. Needle Biopsy of Anatomically Unfavorable Liver Lesions with an Electromagnetic Navigation Assist Device in a Computed Tomography Environment. Journal of Vascular and Interventional Radiology, Volume 17, Issue 10, Pages 1671-1675, 2006.

[5] Nagel, Markus; Hoheisel, Martin; Petzold, Ralf; Kalender, Willi A.;Krause, Ulrich H. W. Needle and catheter navigation using electromagnetic tracking for computer-assisted C-arm CT interventions. Medical Imaging 2007: Visualization and Image-Guided Procedures. Proceedings of the SPIE, Volume 6509, 2007.

[6] Wallace MJ, Gupta S, Hicks ME. Out-of-plane computed-tomography-guided biopsy using a magnetic-field-based navigation system. Cardiovasc Intervent Radiol. Volume 29, Issue 1, Pages 108-113, 2006.

[7] Rietzel E, Chen GT (2006) Improving retrospective sorting of 4D computed tomography data. Medical Physics 2006.

[8] Chi P-CM, Balter P, Luo D, Mohan R, Pan T (2006) Relation of external surface to internal tumor motion studied with cine CT. Medical Physics 2006

[9] Tarte S, McClelland J, Hughes S, Blackall J, Landau D, Hawkes D. A non-contact method for the acquisition of breathing signals that enable distinction between abdominal and thoracic breathing. Radiotherapy and Oncology 2006.

[10] Low DA, Parikh PJ, LuW,Dempsey JF, Wahab SH, Hubenschmidt JP, Nystrom MM, Handoko M, Bradley JD. Novel brea motion model for radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005.

[11] Penne J, Schaller, Kuwert T, Robust Real-Time 3D Respiratory Motion Detection Using Time-of-Flight Cameras, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Volume 3, Number 5, 427-431, 2008.

[12] Maldonado J-J, Sistema Óptico de “Breath Tracking”, Proyecto Final de Carrera, Facultad de Informática, Universidad Politécnica de Valencia, Julio 2011.

E-servicio para el seguimiento del curso clínico de pacientes de EPOC avanzada (CEPA-2)

M. Pascual[1], R. Álvarez[1], B. de León[1] M.J. Tena-Dávila[1], F. López[1], P. García-Sagredo[1], M.A. González[3], J. Pozo[1], J. Fragua[3], R. Somolinos[3], A. Muñoz[1], J.L. García Pacheco[1], C.H. Salvador[1], F. Pozo[2], J.L. Monteagudo[1]

[1] Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, {mario.pascual, roberto.alvarez,jlm}@isciii.es

[2] Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

[3] Unidad de Bioingeniería y Telemedicina, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, España

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad crónica de alta prevalencia, cuyo curso clínico no es bien conocido debido a su heterogeneidad fenotípica. El objetivo de este estudio es investigar este aspecto en la EPOC avanzada llevando a cabo un seguimiento proactivo y estrecho de una amplia cohorte de pacientes. El seguimiento de los pacientes se realizará mediante un e-servicio soportado por una plataforma tecnológica que responde a una arquitectura de sistema abierto de servicios distribuidos sobre comunicaciones basadas en protocolo IP, siguiendo un modelo mixto mashup/SOA con interacciones basadas en servicios web desarrollada a partir de software de código abierto, y conforme a normas internacionales y paradigmas web 2.0. El e-servicio proporciona a los pacientes vías de acceso diversas (www, sms, voz interactiva) desde múltiples tipos dispositivos para realizar cuestionarios semanales sobre aspectos de su salud; a los profesionales sanitarios les proporciona herramientas web robustas para el registro, análisis de la información y el soporte de la compleja logística del estudio experimental. El estudio se va a llevar a cabo con 2000 pacientes pertenecientes a 53 hospitales repartidos por la geografía nacional.

1. Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede definirse como la obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco [1]. La EPOC es una enfermedad crónica de prevalencia creciente, que actualmente constituye la cuarta causa global de muerte [2], con previsiones de la OMS que estiman que causará el 27% de muertes a partir de 2020, escalando al tercer lugar, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer [3]. Según los estudios IBERPOC y EPI-SCAN [4], que recogen datos sobre la enfermedad en España, se estima que su prevalencia en nuestro país se sitúa entre el 8-10% de la población adulta, afectando al 10% de los mayores de 40 años y al 20% de los mayores de 65 años, aunque sólo un 20% de los casos han sido diagnosticados estimándose que de éstos, la mitad se detecta ya en fases avanzadas de la enfermedad.

La historia natural de la EPOC no es bien conocida; su heterogeneidad intrínseca perfila diferentes cursos clínicos debido a la gran variedad de manifestaciones celulares, funcionales y clínicas que configuran la enfermedad. El pronóstico de la EPOC está relacionado con muchos factores, como la edad del paciente, tabaquismo activo, grado de atrapamiento aéreo, capacidad de difusión, hiperreactividad bronquial, insuficiencia respiratoria, hipercapnia, hipertensión pulmonar, hipersecreción mucosa, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), grado de disnea, capacidad funcional y de esfuerzo, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, estado nutricional (índice de masa corporal), enfermedades concomitantes del paciente como cardiopatía isquémica o depresión, y con múltiples marcadores de inflamación pulmonar y sistémica. Estas variables se han agrupado en escalas multidimensionales asociadas al pronóstico como el BODE (IMC, FEV1, disnea, esfuerzo) [5]. Una revisión bibliográfica reciente [6] ha investigado sobre los 26 rasgos especialmente relacionados con la gravedad y la mortalidad, agrupados en 6 dimensiones: (i) síntomas respiratorios y estado de salud, (ii) exacerbaciones, (iii) anomalías de la función respiratoria, (iv) alteraciones estructurales, (v) inflamación local y sistémica, y (vi) efectos sistémicos.

Se ha definido el fenotipo clínico en la EPOC como una "característica o conjunto de características de la enfermedad que es/son capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con desenlaces clínicos relevantes como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte". Los trabajos actuales ponen de manifiesto la complejidad de las relaciones entre factores fenotípicos de la EPOC, y entre ellos y la evolución de la enfermedad [6]. Sin embargo, existen pocas evidencias empíricas sobre la existencia de "fenotipos" específicos en estos pacientes con EPOC en estadios tan avanzados como los representados en la cohorte de pacientes de AUDIPOC Europa [7].

El objetivo genérico de este estudio (subproyecto 2 de un proyecto FIS coordinado denominado: CEPA-Cohorte Española de EPOC Avanzada), es investigar sobre el curso clínico de la EPOC y su heterogeneidad fenotípica mediante un seguimiento proactivo de una amplia cohorte de pacientes, es decir, la búsqueda científica de factores que determinen agrupaciones de pacientes que muestren

asociación con desenlaces como actividad de la enfermedad y muerte.

Este estudio manifiesta un gran potencial para la producción de: (i) conocimiento sobre los diferentes fenotipos de EPOC y su evolución clínica, (ii) conocimiento de los desenlaces clínicos de la EPOC en función de sus características (fenotipos) y del tipo de seguimiento proporcionado y (iii) de la eficacia y eficiencia de un seguimiento del paciente protagonizado por el propio paciente y sus familiares.

Como soporte para el estudio experimental se ha llevado a cabo el diseño, desarrollo, y despliegue de un servicio telemático (e-servicio) para habilitar las tareas requeridas para el seguimiento de la cohorte de pacientes. Este trabajo se dirige a la descripción general del estudio y de los aspectos tecnológicos de la plataforma que soporta dicho e-servicio.

2. Material y métodos

2.1. Estudio experimental

Aunque en líneas generales se trata de un estudio de seguimiento para recogida de información, hay que tener en consideración que, precisamente, el seguimiento proactivo, estrecho y dilatado de este colectivo de pacientes, puede ocasionar una identificación precoz de síntomas/signos que demanden intervención clínica, lo que podría introducir un sesgo de intervención con la consiguiente amenaza a la capacidad de generalización de los resultados. Por este motivo se requiere adoptar un diseño de estudio experimental que introduzca dos grupos simétricos cuya diferencia sea exclusivamente la variable "tipo de seguimiento", y de esta forma poder controlar la posible distorsión introducida por dicha variable en los resultados finales.

Se adopta por lo tanto un diseño de estudio observacional, longitudinal y concurrente de una serie de casos de EPOC avanzada reclutados a partir del estudio español de AUDIPOC Europa [7], finalizado en Junio de 2011. Se reclutará un total de 2000 pacientes (1000+1000) estratificados por grado de obstrucción GOLD (I-II/III-IV) y que cumplan criterios de inclusión, pertenecientes a 53 hospitales (confirmados hasta el momento) de toda la geografía nacional. La duración prevista para la intervención será de 18 meses.

Los pacientes (grupo A) serán seguidos mediante: (i) visitas semestrales programadas en los servicios de neumología de los hospitales participantes y (ii) un cuestionario semanal "tele-administrado". Como se comentó anteriormente, para controlar el potencial sesgo ocasionado por el seguimiento semanal sobre el curso clínico, se establece un segundo grupo (simétrico, control o grupo B) que solamente atenderá a las visitas semestrales hospitalarias. El análisis de resultados de estas dos cohortes similares pero seguidas con distintos procedimientos, se realizará con técnicas de análisis longitudinal ajustando por la variable "tipo de seguimiento" lo que permitirá adicionalmente identificar el impacto que ejerce la observación directa de la cohorte sobre las diferentes dimensiones que definen el curso clínico de la EPOC.

Las variables recogidas son las siguientes:

- Cuestionario semanal: disnea, cambios en expectoración, nivel actividad, sensación energía/capacidad, datos alarma/preocupación, medicación tomada, horas de oxigenoterapia, horas soporte respiratorio, cambios en el tratamiento, visitas médicas, MAP/Urgencias/Hospitalización, tabaquismo, alimentación.
- Visitas semestrales: historia y exploración física, comorbilidad, vacuna antigripal, calidad de vida (SGRQ), escala de disnea (MRC y VAS), ansiedad-depresión (HAD), número de exacerbaciones, tratamientos farmacológico, adherencia terapéutica, dificultad, rehabilitación, actividad física, actividades de la vida diaria, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), cooximetría, escala de Dolor (EVA), grado de somnolencia (Epworth), valuación social y familiar (APGAR), estado mental (MEC), hemograma, bioquímica, alfa-1 AT, PCR, fibrinógeno, amil SSA , procalcitonina, IL-6, CC-16, TNF, ProBNP, serología patógenos respiratorios, citología esputo, microbiología e sputo, espirometria forzada, hiperreactividad bronquial, gasometria arterial, entre otros.

2.2. Plataforma para el soporte del e-servicio

El objetivo central del e-servicio es posibilitar la recogida y almacenamiento de información proporcionada semanalmente por los pacientes y durante las visitas semestrales hospitalarias. Hay que hacer hincapié en que se trata de implementar una intervención orientada esencialmente a la recogida periódica de información sin implicar actuaciones asistenciales adicionales para el grupo A.

Como soporte al despliegue del e-servicio se utiliza la plataforma de servicios ubicada en el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Dicha plataforma posibilita el despliegue simultáneo de intervenciones complejas basadas en e-servicios en el ámbito de la enfermedad crónica y la dependencia, para su evaluación en el marco de estudios experimentales.

Tecnológicamente, la plataforma responde a una arquitectura de sistema abierto de servicios distribuidos sobre comunicaciones basadas en protocolo IP, siguiendo un modelo mixto mashup/SOA con interacciones basadas en servicios web, desarrollada a partir de software de código abierto, y conforme a normas internacionales y paradigmas web 2.0. La plataforma posibilita la implementación y despliegue distribuido de e-servicios para el soporte de modelos de provisión basados en la interacción asincrónica entre los diferentes actores involucrados (pacientes, profesionales sanitarios, cuidadores, dispositivos, otras plataformas), a través de servicios de Internet y otras redes de comunicaciones.

La arquitectura (ver Figura 1), descompone el operativo en dos ámbitos: la funcionalidad del dominio del paciente (del grupo A) y la funcionalidad orientada al profesional

sanitario (hospitales). Los servicios/aplicaciones implementados para este e-servicio son los siguientes:

- Servicio de encuesta semanal (aplicación): para pacientes del grupo A, se han desarrollado aplicaciones que proporcionan diversas modalidades de acceso: (i) vía formulario WWW tradicional accesible por navegador (fijo/móvil) y acceso HTTPS; (ii) vía aplicación J2ME (CLDC1.1; MIDP2.1) o aplicación para Android v1.5 o superior, para dispositivos móviles (teléfonos/tablets) que cumplan estos requisitos; (iii) vía aplicación de voz interactiva a través de teléfono fijo/móvil.

  Para las aplicaciones J2ME/Android, previa descarga/instalación inicial de la aplicación correspondiente, se posibilita rellenar el cuestionario semanal que es codificado internamente y enviado vía SMS a la plataforma (con coste para el paciente).

  Para el acceso vía voz interactiva, el paciente efectúa una llamada a u n número geográfico asociado al sistema IVR de la plataforma que (sin descolgar, sin coste para el paciente) devuelve llamada ("call-back") al número llamante. A continuación se reproduce el cuestionario semanal que el paciente contesta secuencialmente.

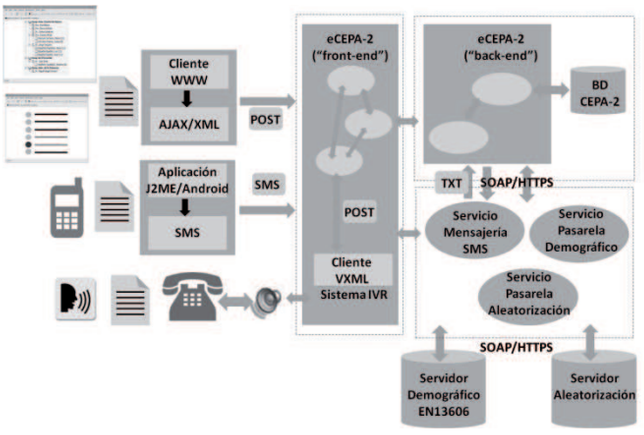


Figura 1. *Arquitectura e-servicio*

- Servicio de voz interactiva (servicio): basado en Asterisk y cliente VXML de i6net*, implementa un sistema IVR basado en VoiceXML 2.0 que interactúa con los llamantes y con el servidor WWW de e-CEPA "front-end". Han sido desarrolladas aplicaciones VoiceXML2.0 para el soporte de acceso a los servicios de encuesta semanal y de aleatorización La configuración actual soporta 10 llamadas simultáneas con 2 motores TTS ("Text-to-Speach) y 10 motores ASR ("Automatic Speach Recognition") ambos con tecnología de Loquendo.
- Servicio mensajería SMS (servicio): las respuestas semanales a los cuestionarios enviadas por los pacientes que utilizan la vía J2ME o Android, son entregados a la plataforma como SMS. Se ha desarrollado para la plataforma un servicio que recoge los SMS recibidos, detecta el número remitente (que debe estar asociado al paciente correspondiente), y extrae (decodifica) el cuestionario.
- Servicio para sesiones de trabajo de los profesionales sanitarios (aplicación): se ha desarrollado una aplicación que posibilita llevar a cabo el seguimiento y control de los pacientes desde los PC de sus consultas (ver Figuras 2 y 3): evolución de parámetros semanales, visualización y cumplimentación de formularios de visitas semestrales, herramientas de control de cumplimiento, etc. El acceso se lleva a cabo sobre HTTPS y autenticación individualizada mediante certificados X.509v3 emitidos por una autoridad de certificación propia para el ámbito del proyecto.

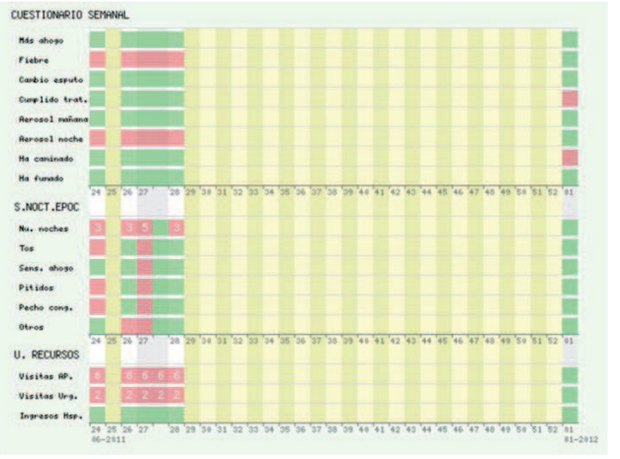


Figura 2. *Gráfica de evolución semanal de paciente*

Figura 3. *Aplicación Web de profesional sanitario*

- Servicio demográfico (servicio): implementa un servidor demográfico conforme a la norma ISO/CEN13606. Posibilita la gestión de los datos demográficos (filiaciones, identificadores, etc.) de los pacientes, personal sanitario y otras entidades participantes de forma separada de la información clínica. Se trata de un procedimiento básico para mantener la anonimización de la información durante todos los procesos intermedios. El "servicio pasarela demográfico" establece a través de e-CEPA "front-end" y e-CEPA "back-end", los interfaces basados en servicios web (SOAPv1.2 con transporte HTTPS) necesarios para atender las consultas desde las diversas entidades del e-servicio.
- Servicio de aleatorización (servicio): se ha desarrollado un servicio (activo exclusivamente

durante la inclusión de pacientes), que habilita una entidad centralizada para la estratificación y randomización en los grupos A-B en el estudio multicéntrico, lo que aporta transparencia y seguridad durante este proceso crítico. El servicio genera las listas correspondientes de números pseudoaleatorios en bloques variables y por criterio de estratificación (grado de obstrucción) y ofrece interfaces basados en servicios web (SOAPv1.2 con transporte HTTPS) al "servicio pasarela de aleatorización" y para los accesos de solicitud se realizan desde páginas web y páginas basadas en voz interactiva accesibles por llamada a n úmero geográfico. El servicio mantiene auditación del proceso y control de errores por identificación de transacciones y solicitantes durante el proceso de aleatorización, y ofrece como resultado el grupo asignado (A/B) y el número correspondiente al CRD (cuaderno de recogida de datos).

3. Estado actual

Hasta el momento, se ha completado el desarrollo y puesta a p unto de la plataforma tecnológica y la implementación y despliegue del e-servicio están concluidos, operativos y accesibles desde Internet y desde los Hospitales participantes en el estudio. El estudio ha sido aprobado por el comité de ética de investigación y bienestar animal del Instituto de Salud Carlos III. Previsiblemente su inicio se realizará en el mes de octubre de 2011. Se están iniciando trabajos paralelos con el Servicio de Informática del Hospital Clìnic (Barcelona) para el intercambio de información desde CEPA-2 destinada al subproyecto CEPA-3: "Cohorte española de pacientes con EPOC avanzada: inflamosoma, comorbilidad y curso clínico" (PS09/00629).

4. Discusión

Algunos estudios han afrontado igualmente esta tarea con cuestionarios periódicos auto-administrados por los pacientes, generalmente diaria ("dairy cards"), y sin grupo control. Este abordaje tiene dos limitaciones potenciales: (i) exige del paciente un alto nivel de adherencia cuyo déficit puede inducir un sesgo de selección significativo, y (ii) ignora los cambios que la observación directa puede inducir en la conducta de los sujetos observados, pacientes y médicos, que, de ser significativos, podrían conducir a una imagen distorsionada del curso clínico.

El presente estudio aspira a controlar ambas limitaciones mediante (i) la administración del cuestionario a través de una plataforma tecnológica que capte proactivamente su atención, y (ii) la asignación de un grupo control simétrico del encuestado que sólo recibirá las consultas semestrales que permitirá determinar el posible efecto de la observación directa.

En otro sentido, las dimensiones del estudio experimental multicéntrico que será soportado por el e-servicio, en relación a la extensión (en pacientes, profesionales sanitarios, centros sanitarios involucrados) y dispersión geográfica, exige el desarrollo y despliegue de componentes y procedimientos que minimicen riesgos que puedan comprometer la validez interna y/o externa de éste, fundamentalmente en etapas metodológicas fundamentales como es el proceso de aleatorización (servicio centralizado de aleatorización) y la desagregación de información clínica y demográfica de los pacientes participantes (servicio demográfico CEN/ISO 13606). Se ha invertido especial dedicación en proporcionar al paciente accesos al e-servicio desde múltiples vías (a su elección entre las disponibles), a través de dispositivos de los que ya dispone y esté familiarizado con ellos y a bajo o nulo coste.

Las numerosas variables de resultado permitirán:

(1) Describir el curso clínico de la enfermedad: (i) evolución de los síntomas, función pulmonar, calidad de vida, estado general y anímico del paciente, (ii) evolución de la comorbilidad presente y emergente, (iii) manifestación de agudizaciones reconocidas y ocultas, y (iv) mortalidad y causas de mortalidad.

(2) Describir la carga asistencial asociada a la enfermedad en términos de frecuentación de consultas y hospitales y empleo de tratamientos.

(3) Explorar la (i) adherencia de los pacientes, y (ii) utilidad clínica de la información y asociación con una o más variaciones en el curso clínico de la enfermedad.

(4) Explorar la existencia de rasgos comunes (potenciales fenotipos) y evaluar su asociación con calidad de vida, utilización de recursos sanitarios, producción de exacerbaciones, y mortalidad.

Agradecimientos

Este proyecto está financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, número de expediente FIS PS09/01787.

Referencias

[1] Celli BR, MacNee W. Standards for t he diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946

[2] World Health Organization: World Health Statistics 2008. Geneva: World Health Organization 2008.

[3] Mannino DM, Buist AS: Global burden of CO PD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007, 370:765-773.

[4] J. Ancochea, C. Badiola, E. Duran-Tauleria, F.Garcia Rio, M. Miravitlles, L. Muñoz, V. Sobradillo y J.B.Soriano. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol.2009;45(1):41–47

[5] Celli, BR, Cote, CG, Marin, JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005

[6] García-Aymerich J; Agustí A; Barberá JA et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Arch Bronconeumol 2009; 45: 120-138

[7] AUDIPOC Europa. http:// audipoc.ciberes.org/dades/not56_97.pdf (consultada: agosto 2011)

Estado del arte de los sistemas de navegación en cirugía hepática

S. Díaz Rodríguez[1], P. Sánchez-González[1,2], I. Oropesa García[1,2], P. Lamata de la Orden[1], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; {sdiaz,psanchez,ioropesa,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

Resumen

Los avances en instrumentación, tecnologías de localización y en técnicas de procesado de imagen han permitido el desarrollo de la cirugía guiada por imagen (CGI). En concreto, los sistemas de navegación quirúrgicos permiten transferir los estudios preoperatorios, imágenes y decisiones al propio quirófano, sirviendo de apoyo a los cirujanos durante la intervención. Los principales retos de estos sistemas se hallan en su incorporación en cirugías de tejidos blandos, donde la deformación y el movimiento de los órganos complican el desarrollo de estos sistemas. Tal es el caso de las cirugías hepáticas. El presente trabajo recoge un estado del arte de sistemas de navegación centrados en cirugía hepática.

1. Introducción

La cirugía de mínima invasión (CMI) se encuentra hoy en día consolidada en la rutina clínica gracias a los múltiples beneficios que aporta al paciente [1]. Sin embargo, esta técnica ofrece un cambio de paradigma respecto a la cirugía convencional que resulta en ciertas limitaciones para el cirujano, tales como la falta de percepción táctil, la dificultad de coordinación de movimientos (ojo - mano) y la ausencia de sensación de profundidad originada por la visión monoscópica del vídeo endoscópico [1]. Además en las cirugías de tejidos blandos se añade la dificultad de las deformaciones y movimientos de los tejidos, causados principalmente por la manipulación de los tejidos por parte del cirujano, y en un segundo lugar por el neumoperitoneo, la respiración del paciente o el latido del corazón [2].

La planificación preoperatoria es una etapa clave del proceso quirúrgico donde el cirujano localiza las lesiones a intervenir y sus estructuras adyacentes. De este modo, decide el camino óptimo hasta el objetivo evitando las zonas de riesgo. Tradicionalmente, esta tarea se realiza mediante la observación de los estudios preoperatorios realizados al paciente (Tomografía Computerizada-TC o Resonancia Magnética -RM). Actualmente, los sistemas de planificación permiten una visualización más intuitiva de las estructuras del paciente mediante reconstrucciones tridimensionales, y el cálculo de parámetros cuantitativos de interés tales como la distancia entre el tumor y las estructuras críticas adyacentes [3].

Esta información preoperatoria se incorpora en los sistemas de navegación quirúrgica con el fin de guiar al cirujano durante la intervención, mostrando en tiempo real información de utilidad para la cirugía. En cirugías de tejidos blandos dicha información pierde vigencia debido a los cambios en la anatomía del paciente [2]. Para paliar este problema, los sistemas de navegación incorporan tecnologías y métodos para capturar la anatomía intraoperatoria y ponerla en correspondencia con la preoperatoria. Además, pueden incorporar equipos que permitan el seguimiento del instrumental y herramientas de visualización que de forma intuitiva puedan ser empleadas por los cirujanos.

Entre las cirugías de tejidos blandos, destacan las intervenciones centradas en el hígado, teniendo especial relevancia las resecciones hepáticas [4]. Este tipo de técnica quirúrgica se considera especialmente compleja por el alto riesgo de causar una hemorragia grave al paciente [5] (el hígado posee una estructura vascular especialmente poblada). Este hecho, junto al de no dejar enfermedad residual en la resección, obliga al cirujano a conocer de forma precisa la anatomía hepática del paciente y la posición de los tumores a extirpar. Los sistemas de navegación pueden llegar a jugar un papel importante en estas técnicas, al poder adaptar la situación preoperatoria a la intraoperatoria, mostrando la posición del instrumental respecto al plano de resección previamente planificado.

Este artículo recoge el estado del arte de los sistemas de navegación orientados a cirugía hepática. Para ello, se ha realizado una búsqueda sistemática a través del Google Académico, que referencia trabajos de investigación presentes en bases de datos como PubMed o IEEExplore. Se ha partido de una búsqueda general mediante palabras clave como "*surgical navigation*", "*image guided surgery*", "*augmented reality*" añadiendo términos concretos como "*soft tissue*", "*laparoscopy*", "*liver*" o "*hepatic resection*". Posteriormente, se han analizado las bibliografías de los artículos obtenidos en busca de nuevas referencias. Sólo se han seleccionado aquellos trabajos que presentan una descripción precisa de los métodos y resultados obtenidos.

2. Navegadores quirúrgicos hepáticos

La construcción de un sistema de navegación quirúrgico implica la fusión de múltiples componentes. En este apartado se recogen los principales sistemas, así como las diferentes metodologías empleadas en los prototipos estudiados. Se diferencia entre los que se aplican en cirugías abiertas, y los que se emplean en abordajes de mínima invasión. La tabla 1 recoge los principales resultados del estudio llevado a cabo en este trabajo.

Cirugía	Caso clínico	Artículo	Información preoperatoria	Información intraoperatoria	Tracking	Registro	Visualización
Abierta	Resección	Cash et al. (2007) [8]	TC o RM	Escáner láser	Óptico	Método ICP y marcadores	Modelo virtual y estudio
	Resección	Beller et al. (2007) [6]	No se utiliza	US	Óptico	No se realiza	US aumentado
	RFA	Maeda et al. (2009) [7]	RM	RM abierta y US	Óptico	Marcadores	RM aumentada
	Resección	Oldhafer et al. (2009) [9]	TC o RM	US	Óptico	Marcadores y US	Modelo virtual y US
	Resección y RFA	Vom. Berg et al. (2010) [10]	No se especifica	US	Óptico	Marcadores y US	Modelo virtual y US
CMI	Resección	Scheuering et al. (2003) [18]	TC con contraste	No se utiliza	No se realiza	Magnético y marcadores	Vídeo aumentado
	RFA	Krücker et al. (2005) [12]	TC	LUS	Magnético	Marcadores anatómicos	US aumentado con TC
	RFA	Bao et al. (2007) [11]	No se utiliza	LUS	Óptico	No se realiza	US aumentado
	Resección	Konishi et al. (2007) [14]	TC	LUS	Óptico - magnético	Marcadores	Vídeo aumentado y modelo virtual
	Resección	Feuerstein et al. (2008) [16]	TC con contraste	Brazo en C	Óptico móvil	Marcadores	Vídeo aumentado
	Resección	Hansen et al. (2008) [15]	TC con contraste o RM	LUS	Magnético	LUS	LUS y modelo virtual
	Resección	Lamata et al. (2008) [21]	TC con contraste	No se utiliza	No se utiliza	No se realiza	Modelo virtual
	Laparoscopia	Megali et al. (2008) [19]	TC con contraste	US	Óptico - magnético	Rígido	RA, estudio y modelo virtual
	Resección	Kleemann et al. (2008) [13]	TC o RM	LUS	Magnético	Marcadores	Modelo virtual, LUS y vídeo
	Laparoscopia	Matsuoka et al. (2010) [17]	RM	RM abierta	Bobina RF	Compensación respiración	Modelo virtual, IRM y vídeo
	Laparoscopia	Sugimoto et al. (2010) [20]	TC	No se utiliza	No se realiza	Marcadores anatómicos	RA, modelo virtual y vídeo

Tabla 1. *Comparativa entre los prototipos de navegación en cirugía hepática*

2.1. Cirugía abierta

En cirugía hepática abierta, los principales casos de aplicación de los sistemas de navegación propuestos en la literatura se centran en resecciones hepáticas y/o ablaciones por radiofrecuencia (RFA).

La información preoperatoria es un elemento que no todos los autores deciden incorporar en sus navegadores. Algunos prefieren representar la navegación sobre la información intraoperatoria, y de este modo asegurar la reproducción exacta de la situación del quirófano [6]. En cambio, los que sí que utilizan dicha información se basan en estudios de TC o RM principalmente [2].

Una vez en el quirófano, la mayoría emplea como fuente de imagen intraoperatoria equipos de US por su capacidad de mostrar la vascularización del hígado en tiempo real [6]. Otros complementan esta información con equipos de RM abierta [7], o con escáneres láser que digitalizan puntos del hígado con el objetivo de obtener la superficie de éste en el quirófano [8].

La tecnología de seguimiento más común es la óptica, empleada para obtener la localización tanto del instrumental quirúrgico como de la sonda del US a través de marcadores pasivos colocados en éstos [9].

El registro entre la información preoperatoria se realiza, en la mayoría de los casos, a través de marcadores autoadhesivos (de 4 a 8) [7] colocados sobre la piel del paciente. Éstos se sitúan tanto en el momento de la adquisición del estudio preoperatorio como en el quirófano. En algunos casos, los autores se decantan, para llevar a cabo el registro, por el empleo de imágenes médicas para la localización de los principales vasos hepáticos [8]-[10].

En todos los casos analizados, los resultados obtenidos se presentan al cirujano mediante un monitor con el que se puede interaccionar a través de un ratón convencional, un *spaceball* con 6 grados de libertad [9] o una pantalla táctil [9]. En cuanto a la forma de visualización, algunos se decantan por representar la navegación sobre el estudio preoperatorio [8], el modelo virtual [9][10], la imagen de US [6] o la imagen de RM aumentada con el modelo virtual [7].

2.2. Cirugía de mínima invasión

En CMI hepática, los sistemas de navegación propuestos abordan el caso clínico de la resección hepática y la RFA, extendiéndose en algunos casos su uso a la cirugía laparoscópica en general.

Todos los prototipos, salvo el expuesto en [11], incorporan la información preoperatoria proveniente del TC o la RM. En estos sistemas, es usual adquirir el estudio de TC con contraste para facilitar la construcción de los modelos virtuales de la vascularización del paciente.

Como fuente de información intraoperatoria, gran parte de los sistemas analizados adquieren imágenes de LUS [11]-[15]. Otros autores se decantan por utilizar un brazo en C [16] y así obtener información de TC sobre la deformación del hígado tras la aplicación del neumoperitoneo. Además, también se usa RM

intraoperatoria con una doble función [17]: tomar imágenes de mayor calidad respecto a las dadas por el LUS y realizar el seguimiento del instrumental al colocar una bobina de RF sobre el endoscopio.

A diferencia de los prototipos de cirugía abierta, sólo dos emplean sistemas basados en tecnología óptica para realizar el seguimiento de los objetos del escenario quirúrgico. Así, se utilizan para localizar tanto la sonda del LUS como la aguja de ablación [11], o para detectar tanto el instrumental como el brazo en C (diseñando sistemas propios con cuatro cámaras ópticas móviles, como en el caso de [16]). La mayoría de los equipos analizados emplean la tecnología magnética [13]. A diferencia de la tecnología óptica, estos dispositivos permiten el seguimiento del instrumental en el interior del cuerpo y poseen una buena precisión en el rango de 0.6 a 1.4 mm en cuanto a posición y de 0.4 a 0.8 grados en orientación [2]. Con el objetivo de aprovechar las ventajas que ofrece cada una de las tecnologías de tracking, algunos optan por utilizar una combinación óptica-magnética, localizándose la posición de los instrumentos rígidos mediante el dispositivo óptico y la de los flexibles mediante el magnético [14].

En los casos en los que se realiza el registro, los métodos empleados son variados. Vuelve a ser común utilizar marcadores autoadhesivos tanto sobre la piel del paciente como la superficie del órgano [16]. Para detectar la posición del marcador en el quirófano, algunos autores utilizan nuevamente un dispositivo de seguimiento [18]. Para mejorar la precisión, en ocasiones, dichos marcadores se complementan con marcas anatómicas como las lesiones internas [13]. Una vez obtenida la localización de los marcadores en la fase pre e intraoperatoria, se alinean mediante software específico [18]. En algunos prototipos, el registro se realiza de forma no invasiva proyectando el estudio del paciente sobre el cuerpo de éste y realizando la alineación mediante marcas naturales como el ombligo [19]. En todos los casos anteriores, el registro se realiza únicamente al comienzo de la intervención; sin embargo, otros incorporan en el navegador un módulo de registro más complejo, capaz de realizar la compensación del movimiento producido por la respiración del paciente, a través de un indicador de desplazamiento óptico [17].

La visualización del sistema se realiza comúnmente a través de una pantalla y en algunos casos también mediante sistemas de realidad aumentada (RA) sobre el cuerpo del paciente [18][19]. La interacción se produce a través de un ratón convencional, una pantalla táctil [13] o incluso a distancia mediante el mando de la Wii (Nintendo) [15]. La forma de representar la información es variada aunque cobran importancia los sistemas de RA: piel aumentada (para inserción de trócares) [20], US aumentado [11][12] o vídeo endoscópico aumentado con los modelos virtuales de las estructuras más importantes (tumores y vasos) [14]. En otras ocasiones se presenta la navegación sobre el estudio obtenido y los modelos virtuales. Por otra parte, todos los prototipos permiten la interacción con los modelos a través de funciones como el zoom, la rotación o el desplazamiento. Algunos autores permiten la modificación intraoperatoria del plano de resección [15] o la representación de las estructuras hepáticas correspondientes únicamente a la zona por donde se está llevando a cabo la resección [21].

3. Discusión

En el presente trabajo se ha llevado a cabo un estudio del estado del arte de sistemas de navegación quirúrgicos centrados en cirugías hepáticas. Se ha diferenciado los casos de cirugía abierta y CMI, por sus claras diferencias metodológicas.

La construcción de estos prototipos requiere la incorporación de nuevos equipos (sistemas de tracking, equipos de imagen, etc.) en el quirófano, que modifican el flujo de trabajo del cirujano. Así, tanto los sistemas de seguimiento como la colocación de las pantallas pueden modificar fuertemente la ergonomía del cirujano a lo largo de la intervención. Por otra parte hay que considerar la puesta a punto necesaria de estos sistemas, que puede llegar a oscilar entre los 2 y los 15 minutos [10][19].

Por otro lado, las tecnologías empleadas para el seguimiento del instrumental tienen sus desventajas: la óptica reduce el movimiento del cirujano y su aplicación en CMI es limitada, al ser necesaria una línea de visión directa entre la cámara y el sensor. Los sensores basados en tecnología electromagnética son especialmente vulnerables a los materiales ferromagnéticos del medio, por ello algunos autores incluyen en sus prototipos un módulo de corrección de la distorsión magnética que ofrece buenos resultados [14].

Como alternativa a estas soluciones, un navegador hepático puede consistir en una simple visualización intuitiva de la cartografía del plano de resección, donde es el cirujano el que mentalmente encuentra correspondencias entre la anatomía real y virtual del paciente [21]. Por otro lado, algunos investigadores fomentan la explotación del vídeo endoscópico con el fin de obtener toda la información relevante del escenario quirúrgico (tejidos, instrumental, etc.) [22]. Con ello, se elimina la necesidad de incorporar nuevos elementos en el quirófano, simplificando los flujos de trabajo de los cirujanos.

El estado de implantación de estos sistemas de navegación es escaso: todos los prototipos estudiados han sido validados en modelos de laboratorio [11][12], modelos porcinos [18] y en muy pocos casos en ensayos clínicos con pacientes [6, 21]. En estos estudios se concluye que estos sistemas mejoran la orientación y la confianza del cirujano en el quirófano [21], al permitirle ver estructuras que no sería posible ver [7]. En cuanto al beneficio para el paciente, se concluye que estos sistemas ayudan a respetar los márgenes del tumor [8], dejando libre al paciente de enfermedad residual.

4. Conclusiones

Los sistemas de navegación quirúrgica permiten guiar al cirujano durante la intervención, mejorando su orientación y precisión. Dadas las múltiples ventajas de su uso, estos sistemas se introducen en los quirófanos con el

objetivo de mejorar la seguridad del paciente. Estos equipos se emplean asiduamente en rutina clínica en disciplinas como la neurocirugía [2]. En cirugías de tejidos blandos, donde las complicaciones son mayores debidas a los desplazamientos y deformaciones de las estructuras anatómicas, todavía se está investigando cómo construir estos sistemas de tal forma que ofrezcan resultados fiables. Para ello, es necesario lograr cuantificar de forma precisa la deformación y el movimiento de los tejidos y estructuras críticas durante la intervención. Sólo así podrán introducirse estos sistemas en la práctica clínica diaria, aportando los mismos beneficios ya demostrados en la cirugía de tejidos rígidos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto intramural THEMIS del CIBER-BBN.

Referencias

[1] Cuschieri A. Laparoscopic surgery; current status, issues and futures developments. *The Surgeon*, vol 3, no 3, 2005, pp 125-138.

[2] Baumhauer M, Feuerstein M, Meinzer H, Rassweiler J. Navigation in endoscopic soft tissue surgery: perspectives and limitations. *Journal of Endourology*, vol 22, no 4, 2008, pp 1-16.

[3] Meinzer HP, Thorn M, Cárdenas CE. Computer planning of liver surgery – an overview. *Computers & Graphics*, vol 26, no 4, 2002, pp 569-576.

[4] Casanova D, Figueras J, Pardo F. Cirugía hepática. Guías clínicas de la AEC, vol 7, 2004, pp 26-43.

[5] Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirugía, Fundamentos biológicos de la práctica moderna. Cap 52. Elsevier, 2009. (ISBN: 9788480863711)

[6] Beller S, Hünerbein M, Eulenstein S, Lange T, Schlag P.M. Feasibility of navigated resection of liver tumors using multiplanar visualization of intraoperative 3-dimensional ultrasound data. *Annals of Surgery*, vol 246, no 2, 2007, pp 288-294.

[7] Maeda T, Hong J, Konishi k, Nakatsuji T, Yasunaga T, Yamashita Y.-I, Taketomi A, Kotoh , Enjoji M, Nakashima H, Tanoue K, Maehara Y, Hashizume M. Tumor ablation therapy of liver cancers with an open magnetic resonance imaging-based navigation system. *Surgical Endoscopy*, vol 23, no 5, 2009, pp 1048-1053.

[8] Cash M, Miga M.I, Glasgow S.C, Dawant B.M, Clements L.W, Cao Z., Galloway R.L., Chapman W.C. Concepts and preliminary data toward the realization of image-guided liver surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery,* vol 11, no 7, 2007, pp 844-859.

[9] Oldhafer KJ, Stavrou GA, Prause G, Peitgen HO, Lueth T.C, Weber S. How to operate a liver tumor you cannot see. *Langenbeck's Archives of Surgery,* vol. 394(3), 2009, pp 489-494.

[10] Vom Berg A, Candinas D, Inderbitzin D, Peterhans M, Weber S, Nolte L. Integration of computer assisted surgery and intraoperative navigation in complex liver surgery and tumorablation: First results after treatment of 10 patients. *International Journal of CARS,*vol.5(1), 2010, pp. 117-121.

[11] Bao P, Sinha T.K, Chen C.C, Warmath J.R., Galloway R.L, Herline A.J. A prototype ultrasound-guided laparoscopic radiofrequency ablation system. *Surgical Endoscopy*, vol 21, n. 1, 2007, pp 74-79.

[12] Krücker J, Viswanathan A, Borgert J, Glossop N, Yanga Y, Wood B.J. An electro-magnetically tracked laparoscopic ultrasound for multi-modality minimally invasive surgery. *CARS*, vol 1281, 2005, pp. 746-751.

[13] Kleemann M, Schlichting S, Besirevic A, Hildebrand P, Hansen C, Roblick U, Martens V, Schweikart A, Peitgen H.-O, Bruch H.-P. Intraoperative update of pre operative planning data in liver surgery—an animal approach. *International Journal of CARS*, vol 3, 2008, pp 599-604.

[14] Konishi K, Nakamoto M, Kakeji Y, Tanoue K, Kawanaka H, Yamaguchi S, Ieiri S, Sato Y, Maehara Y, Tamura S. A real-time navigation system for laparoscopic surgery based on three-dimensional ultrasound using magneto-optic hybrid tracking configuration. *International Journal of CARS*, vol 2, no 1, 2007, pp 1-10.

[15] Hansen C, Köhn A, Schlichting S, Weiler F, Zidowitz S, Kleemann M, Peitgen H.-O. Intraoperative modification of resection plans for liver surgery *International Journal of CARS*, vol 3, no 3, 2008, pp 291-297.

[16] Feuerstein M, Mussack T, Heining S.M., Navab N. Intraoperative laparoscope augmentation for port placement and resection planning in minimally invasive liver resection. *IEEE Transactions of Medical Imaging,* vol 27, no 3, 2008, pp 355-369.

[17] Matsuoka Y, Kumamoto E., Sugimoto M, Azuma T, Kuroda K. Integrated MR-laparoscopy system with respiratory synchronization for minimally invasive liver surgery. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences,* vol 17, no 5, 2010, pp 622-628.

[18] Scheuering M, Schenk A, Schneider A, Preim B, Greiner G. Intraoperative Augmented Reality for Minimally Invasive Liver Interventions. *Proceedings of SPIE*, vol 5029, 2003, pp 407-417.

[19] Megali G, Ferrari V, Freschi C, Morabito B, Cavallo F, Turini G, Troia E, Cappelli C, Pietrabissa A, Tonet O, Cuchieri A, Dario P, Mosca F. EndoCAS navigator platform: a common platform for computer and robotic assistance in minimally invasive surgery. *International Journal of Medical Robotics,* vol 4, no 3, 2008, pp 242-251.

[20] Sugimoto M, Yasuda H, Koda K, Suzuki M, Yamazaki M, Tezuka T, Kosugi C, Higuchi R, Watavo Y, Yagawa Y, Uemura S, Tsuchiya S., Azuma T. Image overlay navigation by markerless surface registration in gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic surgery. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences,* vol 17, no 5, 2010, pp. 629-636.

[21] Lamata P, Lamata F, Sojar V, Makowski P, Massoptier L, Casciaro S, Ali W, Stüdeli T, Declerck J, Elle OJ, Edwin B. Use of the Resection Map system as guidance during hepatectomy. *Surg Endosc*. vol. 24(9), 2010, pp. 2327-37.

[22] Sánchez-González P, Cano AM, Oropesa I, Sánchez-Margallo FM, del Pozo F, Lamata P, Gómez EJ. Laparoscopic Video Analysis for Training and Image Guided Surgery. *Minimally Invasive Theraphy & Allied Technologies (in press)*, 2011.

Selección y validación de parámetros de control glucémico para generar alarmas automáticas con un sistema de telemedicina

G. García-Sáez[1,2], M. Rigla Cros[3], I. Capel[3], A. de Leiva[4,1], E.J. Gómez Aguilera[2,1], M.E. Hernando Pérez[2,1]

[1] CIBER-BBN: Centro de Investigación en Red de Bioingenieria, Biomateriales y Nanomedicina, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

[2] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {ggarcia,egomez,elena}@gbt.tfo.upm.es

[3] Departamento de Endocrinología, Hospital de Sabadell, Barcelona, España, {mrigla,icapel}@tauli.cat

[4] Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, aleiva@santpau.cat

Resumen

La medida continua de glucosa proporciona información relativamente nueva para el cuidado del paciente con diabetes, mientras para el personal médico, el uso cada vez más frecuente de esta información supone un aumento importante de la cantidad de datos que tiene que procesar en cada consulta. Por ello, resulta esencial la utilización de nuevas herramientas de ayuda a la decisión que puedan ser empleadas en la práctica clínica para extraer la información almacenada en los perfiles de glucosa continua. En este trabajo, se ha seleccionado un conjunto de parámetros de medida del control glucémico, y se ha validado mediante cuestionarios basados en el criterio médico, estableciéndose los valores umbral que indican la necesidad de generar alarmas automáticas en un sistema de telemedicina. Con ello, se pretende detectar de forma anticipada los perfiles de glucosa que presentan un control glucémico deficiente y de este modo facilitar las tareas del médico.

1. Introducción

La medida continua de glucosa captura las fluctuaciones que se producen durante las 24 horas del día, abriendo un nuevo campo de estudio sobre el control metabólico del paciente con diabetes [1]. Los perfiles continuos de glucosa permiten determinar el riesgo metabólico presente en diferentes instantes del día o debido a distintos factores, como la presencia de un control glucémico deficiente o de altos niveles de variabilidad [2]. En cambio, la medida continua de glucosa supone una mayor complejidad en los procesos de cuidado de la diabetes, ya que existe una gran cantidad de información que es necesario procesar para determinar el estado metabólico del paciente.

En la práctica clínica, resulta de gran interés la utilización de los mejores métodos disponibles para evaluar el riesgo metabólico del paciente y proporcionar la realimentación más adecuada que sea capaz de mejorar el control glucémico. En este sentido, los sistemas de telemedicina se han revelado como una herramienta innovadora y eficiente para el tratamiento de los pacientes con diabetes al mejorar la comunicación entre el profesional médico y el paciente, y facilitar el análisis e interpretación de las diferentes variables de monitorización que afectan a la enfermedad [3-5].

En la literatura existe una gran cantidad de parámetros para determinar el riesgo metabólico del paciente a partir de la medida continua de glucosa [6]. Estos parámetros varían en la complejidad de cálculo y han sido diseñados con diferentes objetivos. Así, podemos agrupar los parámetros de medida del control glucémico entre los que valoran la presencia de hipoglucemias, los que valoran situaciones de hiperglucemia, o los parámetros de medida del control glucémico de forma global. La gran diversidad de parámetros existentes, supone una dificultad añadida a la hora de seleccionar el parámetro más adecuado para cada situación. Resulta necesario realizar una selección de los parámetros que proporcionan la información de forma más concreta, interpretar la información correctamente y determinar cuál es el umbral que indica una situación de descontrol glucémico, o la mejor combinación de parámetros para detectarla. Esta información, es clave para poder utilizar el conocimiento proporcionado por los parámetros de medida del riesgo metabólico en un escenario clínico.

Por ello, en este trabajo se plantea la seleccion y validación de acuerdo con el criterio médico de un conjunto de parámetros de medida del control glucémico basados en la medida continua de glucosa. El objetivo es seleccionar los parámetros más adecuados y establecer los límites que indican una situación de descontrol metabólico, utilizando esta información para generar alarmas automáticas mediante el sistema de telemedicina DIABTel [7].

2. Material y Métodos

Inicialmente, el procedimiento de selección de parámetros de medida del control glucémico se ha realizado a partir de los parámetros disponibles en la literatura. A continuación, tras consultar con un equipo de diabetólogos, se han estimado los límites para determinar

cuándo se pasa de una situación de normalidad a una de descontrol glucémico en un registro de medida continua de glucosa. Los umbrales definidos para cada parámetro se eligieron deliberadamente bajos para seleccionar todos los casos que podían representar situaciones de descontrol metabólico.

En una segunda etapa, se validaron los parámetros y los umbrales seleccionados con el objetivo de comprobar si la elección era adecuada y para establer los valores que determinan la generación de alarmas automáticas ante situaciones de descontrol glucémico. La validación se ha realizado de manera retrospectiva utilizado datos de perfiles de glucosa continua registrados en un estudio clínico [8]. Los perfiles de glucosa se registraron mediante un sensor continuo en tiempo real Guardian™ RT (Medtronic, Northridge, CA). Cada perfil de glucosa tiene una duración aproximada de 72 horas. Para la validación, se han utilizado 37 perfiles de glucosa.

Las diferentes etapas de selección y validación de parámetros se describen en detalle a continuación.

2.1. Selección de parámetros

Los parámetros seleccionados y los umbrales propuestos inicialmente para cada uno de ellos son los siguientes:

- *Alto riesgo metabólico.* Definido mediante el Índice de Riesgo (IR) de Kovatchev [9]. Se considera que en situaciones con IR > 15, el perfil de glucosa presenta mal control glucémico.
- *Cambios bruscos ascendentes o descendentes.* Se define un cambio brusco cuando se produce un aumento o decremento de más de 40 mg/dL. en 20 minutos. Este parámetro mide la presencia de un número elevado de oscilaciones rápidas en el perfil de glucosa. Se consideran tres situaciones:
  - *Cambios bruscos positivos*. Se considera que existe un control deficiente cuando la tendencia de los niveles de glucosa crece bruscamente en más de 8 ocasiones en el perfil completo.
  - *Cambios bruscos negativos*. Se considera que existe un control deficiente cuando la tendencia de los niveles de glucosa decrece bruscamente en más de 6 ocasiones en el perfil completo.
  - *Cambios totales*. Si la suma de cambios bruscos positivos y negativos es superior a 10, se considera que existe mal control glucémico.
- *Tiempo en un rango de valores.* Mide el tiempo en horas durante el que las medidas de glucosa se encuentran en un rango de valores. Se consideran dos opciones para este parámetro:
  - *Tiempo en hiperglucemia.* Se considera que hay mal control glucémico debido a un gran número de hiperglucemias (glucemia mayor que 180 mg/dL) si es superior, en media, a 10 horas diarias.
  - *Tiempo en hipoglucemia.* Si hay más de 2 horas diarias, en media, con valores inferiores a 70 mg/dL, existe una situación de descontrol por alto número de hipoglucemias.

Además de estos parámetros, seleccionados con ayuda del personal médico, se han elegido cuatro parámetros adicionales para completar la información sobre situaciones de descontrol glucémico. Estos parámetros se utilizarán en la selección de los límites que indican la necesidad de generar una alarma de forma automática.

- *Índice J de Wojcicki* [10]. Da una idea global del control glucémico que presenta un perfil de glucosa, considerando la media y la desviación estándar del perfil completo.
- *Porcentaje de tiempo en un rango de valores.* Indica el porcentaje de tiempo en el que el perfil se encuentra en un rango de valores, respecto a la duración total del registro. Aunque presenta información redundante con los parámetros de medida del tiempo en un rango de valores, se ha elegido para corroborar o eliminar casos que se encuentran próximos a los valores umbral. Se definen tres opciones para este parámetro:
  - *Porcentaje de tiempo en hiperglucemia.* Considera valores superiores a 180 mg/dL.
  - *Porcentaje de tiempo en hipoglucemia.* Considera valores inferiores a 70 mg/dL.
  - *Porcentaje de tiempo en normoglucemia.* Considera valores de glucosa en el rango de normalidad (entre 70 mg/dL y 180 mg/dL).

2.2. Validación de parámetros

El procedimiento de validación de los parámetros seleccionados incluye las siguientes etapas:

1) Cálculo de parámetros de medida

Inicialmente, se han calculado los parámetros de medida del control glucémico seleccionados para cada uno de los 37 perfiles de glucosa disponibles.

2) Selección previa de perfiles con control deficiente

A continuación se han utilizado los parámetros seleccionados inicialmente con ayuda del equipo médico y los límites que determinan situaciones de control glucémico deficiente, para realizar una selección previa de los perfiles que presentan situaciones de mal control glucémico.

3) Validación de control glucémico por el especialista

La validación se ha realizado mediante un cuestionario sencillo que ha sido completado por la diabetóloga que se ocupaba del cuidado de los pacientes. El cuestionario presentaba información visual de cada perfil de glucosa completo y de cada uno de los perfiles diarios, superpuestos en un intervalo temporal de 24 horas. Las preguntas del cuestionario, hacían referencia a la presencia de situaciones de mal control metabólico, de hipoglucemias o de hiperglucemias. Asimismo, se preguntaba sobre la necesidad de generar una notificación automática en caso de que el perfil presentara un control deficiente en alguna de estas tres situaciones.

2.3. Selección de límites de generación de alarmas

Por último, la información proporcionada por el médico se ha combinado con los diferentes parámetros propuestos, para determinar los límites que indican la presencia de situaciones de descontrol glucémico en las que sería necesario generar alarmas automáticas por medio del sistema de telemedicina. Se consideran tres casos: a) Mal control glucémico global; b) Descontrol por alto número de hiperglucemias; c) Descontrol por alto número de hipoglucemias.

3. Resultados y discusión

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en las diferentes etapas de análisis.

3.1. Cálculo de parámetros de descontrol glucémico.

La Figura 1 muestra los parámetros que superan los límites establecidos inicialmente para cada uno de los registros continuos. En total, se ha detectado la presencia de descontrol glucémico en 21 de los 37 registros de sensor continuo analizados: 1 registro (2,7%) presenta un índice de riesgo elevado (*RI > 15*); 14 registros (37,8%) presentan un número elevado de cambios bruscos de glucosa; 14 registros (37,8%) presentan cambios bruscos con tendencia positiva y 8 registros (21,6%) con tendencia negativa; 18 registros (48,6%) presentaban más de 10 horas de hiperglucemia y 8 registros presentaban más de 2 horas en hipoglucemia (27%).

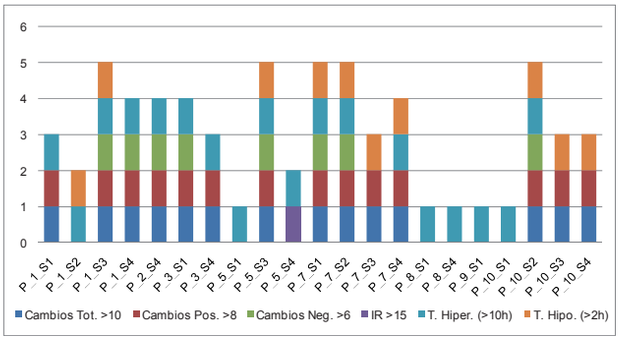


Figura 1.*Registros que presentaban mal control glucémico (P_X es el identificador de paciente y SX el nº de registro)*

Estos 21 registros han sido seleccionados para detectar situaciones en las que es necesario generar una notificación automática en el sistema.

3.2. Validación de control glucémico y selección de límites de generación de alarmas

Según el criterio del médico, obtenido mediante los cuestionarios, todos los perfiles seleccionados presentaban mal control glucémico.

Para realizar un ajuste más fino y determinar para qué perfiles de glucosa habría sido recomendable generar una notificación automática alertando al médico, se han analizado las siguientes situaciones:

a) Mal control glucémico global.

Se han considerado los siguientes parámetros: a) Índice de Riesgo; b) Número de cambios bruscos de tendencia; c) Índice J; y d) Porcentaje de Normoglucemia. La Figura 2 muestra los valores obtenidos para estos parámetros y los perfiles en los que sería recomendable generar una notificación automática, según el criterio médico. Comprobamos que de todos los parámetros analizados, el único que presenta valores elevados en todas las situaciones en las que habría sido necesario generar una alarma es el del número de cambios bruscos de tendencia. Cuando este parámetro es igual o superior a 24, sería necesario generar una alarma. El resto de parámetros no son capaces de capturar esta situación de forma diferenciada en los casos peor controlados.

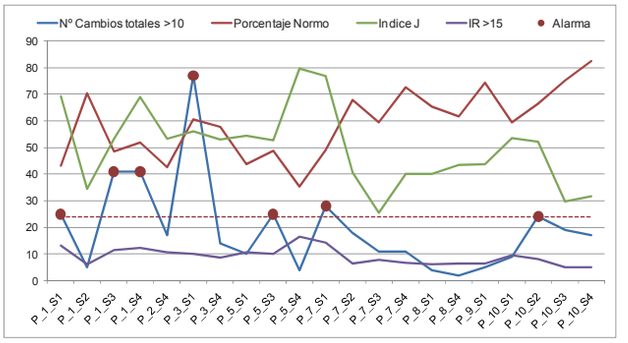


Figura 2.*Alarmas por control glucémico global deficiente*

b) Descontrol por alto número de hiperglucemias

Se han considerado los siguientes parámetros: a) Número de cambios bruscos de tendecia totales y positivos; b) Índice de Riesgo; c) Índice J; d) Tiempo en hiperglucemia; y e) Porcentaje de tiempo en hiperglucemia. La Figura 3 muestra los parámetros considerados y los perfiles de glucosa que requieren la generación de alarmas. Tres perfiles habrían requerido la generación de una alarma debido a un alto número de hiperglucemias.

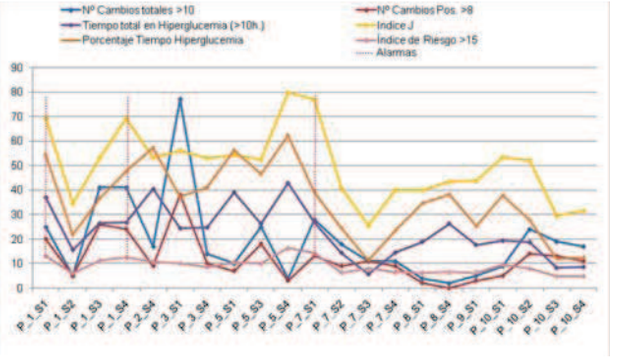


Figura 3.*Alarmas por alto número de hiperglucemias*

Según los perfiles que presentan un control glucémico deficiente por alto número de hiperglucemias y requiren la generación de una alarma, la condición para determinar la necesidad de generar una alarma es la siguiente:

"Si *((T_Hiper ≥ 26,8)* ***y*** *(Porcent_Hiper ≥ 39)* ***y*** *(Nº_cambios_Pos.≥ 13))* ***y*** *((Nº_cambios_Tot. ≥ 25)* ***o*** *(IR ≥ 12,4)* ***o*** *(IJ ≥ 69,1))"*

c) Descontrol por alto número de hipoglucemias

En este caso, seis perfiles de glucosa presentaban mal control por un alto número de hipoglucemias. Sin embargo, ninguno de los parámetros seleccionados

inicialmente son capaces de identificar todos los registros en los que habría sido necesario generar una alarma de acuerdo con el criterio médico. Una inspección visual de los registros identificados, ha permitido comprobar que dos de los registros presentaban situaciones puntuales de hipoglucemia prolongada que no pueden ser capturadas por los parámetros seleccionados inicialmente. En estos casos, será necesario analizar cada registro de glucosa en los diferentes intervalos del día y proponer nuevos parámetros de medida.

Por tanto, sólo cuatro de los registros presentaban situaciones de alto número de hipoglucemias que podían ser capturadas por los parámetros de medida seleccionados, es decir situaciones de hipoglucemia repetidas y/o prolongadas en el tiempo en el registro completo. Un análisis detallado de los parámetros que se dan en estos registros nos ha permitido determinar que tanto el parámetro *'Porcentaje de hipoglucemias'* como el de *'Tiempo en hipoglucemia'* son los más altos en estos registros (ver Figura 4). El punto de corte para determinar el envío de una notificación en el caso del porcentaje de tiempo en el rango de hipoglucemias, será del *11,9%* y de *8,2 horas* en el caso del parámetro de *Tiempo en hipoglucemia*. Estos valores son superiores a los fijados inicialmente para seleccionar perfiles que presentaban situaciones de descontrol por alto número de hipoglucemias.

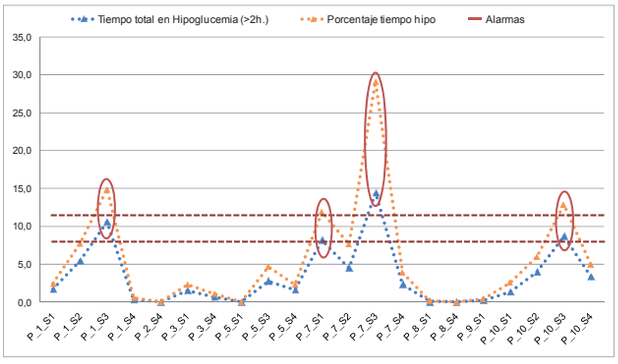


Figura 4. *Alarmas por hipoglucemia prolongada*

4. Conclusiones

La validación de los parámetros de medida del control glucémico seleccionados inicialmente mediante cuestionarios basados en el criterio médico ha mostrado que los límites fijados a priori para seleccionar los perfiles que presentaban mal control glucémico son adecuados ya que los resultados han sido corroborados por la opinión médica. Estos parámetros y los límites asociados a la medida del control glucémico pueden utilizarse en diferentes herramientas de visualización para facilitar el análisis de perfiles de glucosa que presentan mal control glucémico.

Por otro lado, la selección y validación de diferentes parámetros para medir tres tipos de situaciones de descontrol glucémico ha permitido establecer los parámetros y los umbrales más adecuados para generar alarmas automáticas en un sistema de telemedicina. En todos los casos, los límites de generación de alarmas seleccionados han sido aquellos que permiten determinar los casos claramente anómalos. Se pretende detectar circunstancias especiales y evitar el número de falsos positivos, ya que el envío demasiado frecuente de alarmas puede tener el efecto contrario del deseado si se convierte en algo habitual para el receptor.

Los comentarios proporcionados por el médico han mostrado que es necesario realizar un análisis más específico de los perfiles de glucosa para detectar situaciones especiales que también requieren la generación de alarmas, en concreto ante la presencia repetida de hipoglucemias puntuales o la presencia puntual de hipoglucemias prolongadas en un periodo concreto de tiempo.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto del Fondo de Investigaciones Sanitarias "SINEDIE" (PI10/01125).

Referencias

[1] Deiss, D., J. Bolinder, J. P. Riveline, T. Battelino et al. Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care, vol. 29, 12, 2006, pp 2730-2732.

[2] Rodbard, D. Interpretation of Continuous Glucose Monitoring Data: Glycemic Variability and Quality of Glycemic Control. Diabetes Technology & Therapeutics, vol. 11, s1, 2009, p S-55.

[3] Gómez, E. J., M. E. Hernando, A. García-Olaya, F. del Pozo et al. Telemedicine as a tool for intensive management of diabetes: the DIABTel experience. Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 69, 2, 2002, pp 163-77.

[4] Bellazzi, R., C. Larizza, S. Montani, A. Riva et al. A telemedicine support for diabetes management: the T-IDDM project. Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 69, 2, 2002, pp 147-61.

[5] Shea, S., R. S. Weinstock, J. Starren, J. Teresi et al. A Randomized Trial Comparing Telemedicine Case Management with Usual Care in Older, Ethnically Diverse, Medically Underserved Patients with Diabetes Mellitus. J Am Med Inform Assoc, vol. 13, 1, 2006, pp 40-51.

[6] Rodbard, D., T. Bailey, L. Jovanovic, H. Zisser et al. Improved Quality of Glycemic Control and Reduced Glycemic Variability with Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Technology & Therapeutics, vol. 11, 11, 2009, pp 717-23.

[7] García-Sáez, G., M. E. Hernando, I. Martinez-Sarriegui, M. Rigla et al. Architecture of a wireless Personal Assistant for telemedical diabetes care. International Journal of Medical Informatics, 78, 2009, pp 391-403.

[8] Rigla, M., M. E. Hernando, E. J. Gómez, E. Brugués et al. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Together with Telemedical Assistance Improves Glycemic Control and Glucose Stability in Pump-Treated Patients. Diabetes Technology & Therapeutics, vol. 10, 3, 2008, pp 194-99.

[9] Kovatchev, B. P., W. L. Clarke, M. Breton, K. Brayman et al. Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring: Mathematical Methods and Clinical Application. Diabetes Technology & Therapeutics, vol. 7, 6, 2005, pp 849-62.

[10] Wojcicki, J. M. J-index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. Horm. Metab Res, vol. 27, 1, 1995, pp 41-42.

Cuestionario Automatizado para la detección temprana de Exacerbaciones (CAEE) de EPOC

S. Astorga[2], D. Sánchez Morillo[1], M. Crespo[1], A. León[2], L.F. Crespo[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica y Telemedicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España, daniel.morillo@uca.es

[2] Servicio de Neumología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

Resumen

El diagnóstico de exacerbación de la EPOC (EEPOC) se establece en función de unos síntomas evaluados por un clínico. El objetivo de este trabajo fue el de evaluar la fiabilidad de un cuestionario basado en síntomas y pródromos para la detección temprana de las EEPOC para su aplicación tele-domiciliaria (CAEE). En una primera fase, el cuestionario fue lingüística y médicamente comprobado en busca de inconsistencias resultando un total de 15 ítems. Se seleccionó un grupo de 17 pacientes estables con historia de al menos una exacerbación previa. La fiabilidad fue estudiada mediante test-retest con espirometría forzada tras broncodilatación, evaluación clínica y cuestionarios estándares (CCQ, escala de disnea según MRC, LCADLS y CASIS) en dos visitas, separadas en un rango de 15-30 días. Los pacientes respondieron al CAEE empleando un dispositivo táctil con reconocimiento de voz.

La estabilidad se analizo mediante el test de suma de rangos de Wilcoxon y para el estudio de la fiabilidad de las escalas de medida en los distintos ítems se empleó el parámetro α de Cronbach.

El valor medio de FEV_1 en la primera sesión fue 42.6% (σ=16.7) y 41.2% (σ=17,5) en la segunda. CCQ no varió significativamente en el test-retest. Se confirmó que ni la puntuación total de CAEE ni la de cada elemento en particular mostraron diferencias estadísticamente significativas en los test-retest. La consistencia interna fue de 0,7. CAEE es por tanto comprensible, confiable, estable y consistente para los pacientes con EPOC.

1. Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una entidad caracterizada por la limitación progresiva al flujo aéreo que no es completamente reversible. Es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad, sobre todo en personas mayores. Los síntomas varían entre sujetos y, generalmente, incluyen disnea, cambios en el esputo y tos crónica. La exposición al humo del tabaco es el factor de riesgo más relevante en el desarrollo de la EPOC y está asociado a elevados niveles de morbilidad y mortalidad.

La evolución natural de la EPOC se caracteriza por el incremento agudo y episódico de los síntomas que se denomina agudización o exacerbación. En [1] se define una exacerbación como *"...cambio en la disnea basal del paciente, la tos y/o el esputo, por encima de las fluctuaciones diarias, que es agudo en su comienzo y conlleva una modificación de su tratamiento habitual"*. El diagnóstico de Exacerbación de la EPOC (EEPOC) se establece en función de unos síntomas referidos por el paciente y evaluados por un clínico.

1.1. Entrevista y cuestionarios médicos

El objetivo de una entrevista médica es obtener una serie de síntomas para diagnosticar al paciente. Durante la consulta, el médico pregunta sobre síntomas como tos, sensación de falta de aire, etc. que varía dependiendo de la enfermedad. Conforme la EPOC evoluciona, se produce un deterioro en el estado de salud, capacidad de realizar actividades y disminución de la calidad de vida. Los síntomas más frecuentes en la EPOC son la disnea, la producción excesiva de esputo y la tos crónica (OMS 2008).

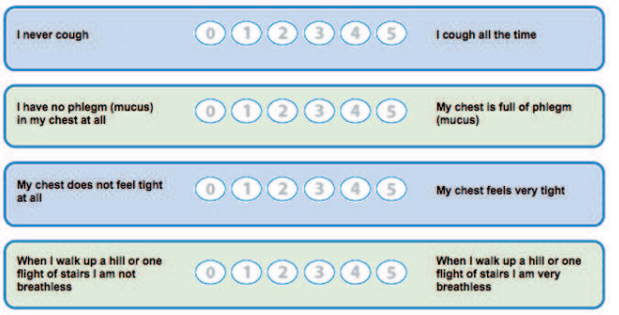


Figura 1. Extracto del cuestionario CAT.

La necesidad de instrumentos simples y validados para valorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC ha motivado el desarrollo de cuestionarios como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [2], the COPD Clinical Questionnaire (CCQ) [3], The COPD Assessment Test (CAT) [4], etc. B ásicamente estos cuestionarios preguntan sobre una serie de síntomas (por ejemplo tos, esputo, disnea, etc.) para ser cumplimentados por los pacientes. El listado de ítems para determinar el estado de salud varía de uno a otro cuestionario.

Las figuras 1 y 2 muestran un extracto de alguno de estos cuestionarios.

No existe, en la práctica clínica, un instrumento objetivo que permita predecir y detectar las EEPOC mediante la identificación de sus síntomas y signos. Las Tecnologías de la Información y Comunicación podrían permitir el desarrollo de un sistema automatizado para la detección precoz de EEPOC desde el propio domicilio del paciente. El objetivo del presente estudio ha sido la construcción de

un cuestionario médico para su inclusión en un dispositivo de telemonitorización q ue procure la detección precoz de las EEPOC.

On average, **during the past week**, how often did you feel:	never	hardly ever	a few times	several times
1. Short of breath **at rest**?	0	1	2	3
2. Short of breath **doing physical activities**?	0	1	2	3
3. **Concerned** about getting a cold or your breathing getting worse?	0	1	2	3

...

Figura 1. Estructura del CCQ [2].

2. CAEE

2.1. Objetivos del CAEE

El cuestionario CAEE, a diferencia de los mencionados previamente, no pretende evaluar el estado de salud de los pacientes con EPOC, sino detectar precozmente las exacerbaciones de la EPOC. Los objetivos marcados son los siguientes:

- **Detección precoz de las exacerbaciones de la EPOC.** La aparición de síntomas respiratorios agudos que deterioran el estado de salud del paciente es un suceso frecuente en la historia natural de la enfermedad.
  En ocasiones conlleva a hospitalizaciones y deterioro en la calidad de vida del paciente.
- **Valorar la severidad de la exacerbación.** La *disnea* (*sensación de falta de aire)* es uno de los síntomas más frecuentes en esta enfermedad y puede ser usado para establecer la severidad de la exacerbación.
- **Establecer una posible etiología bacteriana.** La infección es la causa más común de deterioro agudo y, generalmente, puede ser intuida por los cambios en la cantidad de esputo y su coloración.

El cuestionario incluye 15 ítems médicos diferentes divididos en tres categorías:

- 6 preguntas con respuestas en escala Likert de 5 puntos
- 8 preguntas dicotómicas
- Una prueba de motricidad-coordinación

La tabla 1 compara los items usados para medir la calidad de vida relacionada con la salud respiratoria en 2 de estos cuestionarios y aquellos usados en el CCE.

El cuestionario ha sido diseñado para su uso en papel o cualquier tipo de dispositivo electrónico (Asistente Digital Personal (PDA), computadoras, teléfonos móviles, tablet PCs, TDT, etc.).

Este cuestionario está diseñado para su cumplimentación diaria o con la periodicidad que determine su médico.

Ítems para cuantificar el estado de salud en EPOC		**Ítems para determinar la existencia de exacerbación**
CAT [3]	**CCQ [2]**	**CAEE 2010**
Escala Likert de 6 puntos: • Cantidad de energía • Calidad de sueño • Grado de limitación al realizar • actividades • Grado de disnea • Grado de opression en el pecho • Cantidad de mucosidad • Frecuencia de tos	*Escala Likert de 7 puntos:* • Frecuencia de: ○ ahogo en reposo ○ ahogo con ejercicio ○ miedo al deterioro ○ Depresión ○ Tos ○ Esputo • Grado de limitación en actividad física intensa • Grado de limitación en actividad física moderada • Grado de limitación en actividades diarias de la casa • Grado de limitación en actividades sociales.	*Escala Likert de 5 puntos:* • Estado de salud general • Frecuencia de tos • Grado de disnea (Si la pregunta sobre disnea es afirmativa) • Cantidad de esputo • Color del esputo *Respuestas Si/No:* • Disnea • Fiebre • Dolor de garganta • Resfriado nasal • Dolores musculares o malestar • Ruidos en tórax • Interrupciones en el sueño • Somnolencia durante el día • Uso de inhalador de rescate *Prueba diana:* • Coordinación/atención

Tabla 1. *Ítems en CAT[3], CCQ[2] y CAEE.*

3. Pacientes y métodos

3.1. Metodología

El estudio se desarrollo durante los meses comprendidos desde Agosto a D iciembre de 2010, en la Unidad de Neumología y Alergología del Hospital Universitario Puerta del Mar en Cádiz, en la consulta de pruebas funcionales respiratorias.

Durante la primera fase se elaboró un nuevo cuestionario médico, destinado a s er incluido en una aplicación informática para facilitar la detección precoz de las EEPOC, que resultó comprensible para los pacientes con EPOC, con elevada concordancia paciente-medico. Los ítems fueron elaborados por dos clínicos y un lingüista computacional realizó la revisión de todos los aspectos relacionados con su formalización lingüística, confeccionando un primer cuestionario de 14 preguntas. Este borrador se modificó testándolo en 67 pacientes con EPOC, que evaluaron su facilidad de interpretación y proporcionaban expresiones alternativas que posteriormente eran analizadas.

El borrador final fue cumplimentado por 17 pacientes distintos a los que colaboraron en el desarrollo inicial, todos diagnosticados de EPOC y con al menos una hospitalización por exacerbación grave. Estos pacientes puntuaron el nivel de comprensión de cada pregunta en una escala 1-5 tipo Likert, y se les pidió una explicación del significado de la pregunta. Dos observadores médicos valoraron si la explicación se correspondía con el concepto del ítem y puntuaron su grado de comprensión. Se tomaron los valores 4-5 como nuestro rango de aceptabilidad en la comprensión.

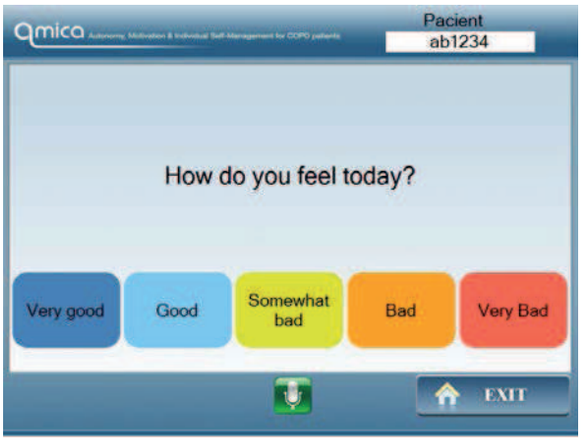


Figura 2. *Aspecto de un ítem del CAEE en el dispositivo empleado en el contexto del proyecto AMICA.*

Cada participante fue valorado por un médico en dos ocasiones distintas, separadas por un intervalo inferior a un mes y superior a dos semanas. La evaluación clínica consistió en:

- Entrevista clínica
- Exploración física
- Medida de SpO_2 y frecuencia cardíaca (FC)
- Espirometría forzada post-broncodilatación

Los pacientes respondieron al cuestionario a través de dispositivo informático con pantalla táctil y reconocimiento de voz (Figura 2).

3.2. Pacientes

Se seleccionaron 17 pacientes sobre un total de 22 elegibles de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EPOC
- Fase estable
- Antecedentes de una exacerbación grave
- Sin límites de edad
- Participación voluntaria

La tabla II ilustra características destacables del grupo de 17 pacientes participantes en el estudio.

Edad años [Media (DE)]	67 (10,2)
Género Hombre/Mujer (%)	94,1/5,9
Grado de EPOC:	
Leve (%)	0
Moderado (%)	23,5
Severo (%)	35,3
Muy severo (%)	41,2
IMC [Media (DE)]	26,92 (5,2)
ICAT [Media (DE)]	58 (29,4)
Insuficiencia respiratoria (%)	41,2

Tabla 2. *Algunas características del grupo de pacientes. IMC: Índice de masa corporal; ICAT: Índice de consumo acumulado de tabaco (paquetes/año)*

3.3. Cuestionarios

Se emplearon para el estudio los siguientes cuestionarios, además del CAEE:

- Cuestionario Clínico de la EPOC (CCQ: Clinical COPD Questionnarire) [3].
- Escala de disnea según MRC (Medical Research Council) [5].
- Escala de actividades de la vida diaria (LCADLS: London Chest Activity of Daily Living Scale) [6].
- Cuestionario sobre la Calidad del Sueño en Pacientes con Asma o EPOC (CASIS) [7].

3.4. Análisis estadístico

Para el estudio de la estabilidad test-retest del CAEE, así como de la estabilidad del resto de parámetros ($Sp0_2$, FC, FEV_1) y de los cuestionarios obtenidos en cada visita, se utilizó la prueba de Wilcoxon.

La consistencia interna del CAEE se estimó mediante el coeficiente alfa de Cronbach.

4. Resultados

Los ítems finales del CAEE fueron: estado general de salud (1 pregunta), tos (1 pregunta), disnea (3 preguntas), expectoración (2 preguntas), sueño (2 preguntas), sintomatología de resfriado (4 preguntas), ruidos respiratorios (1 pregunta) y grado de motricidad-coordinación (1 pregunta).

Los resultados obtenidos en cada visita y su reproducibilidad se ilustran en la tabla 3.

Parámetros y Cuestionarios	1ª Visita		2ª Visita		p*
	μ	σ	μ	σ	
SpO_2 (%)	93	3,4	93	2,9	0,75
FC	77	13	79	10,9	0,4
FEV_1 (% ref.)	42,6	16,7	41,2	17,5	0,13
CCQ	2	1,2	1,8	0,9	0,32
MRC	1,6	0,9	1,7	0,9	0,16
LCADL	20,1	14,5	20,8	15,6	0,5
CASIS	13,6	7,5	12,5	6,2	0,22
CAEE	7,8	3,9	8	4,1	0,48

Tabla 3. *Resultados relativos a los diferentes parámetros y cuestionarios aplicados en las dos visitas programadas. *Test de Wilconxon. SpO_2: Saturación de oxígeno; FC: Frecuencia cardíaca; FEV_1: Volumen respiratorio forzado en el primer segundo; CCQ: Clinical COPD Questionnarire; MRC: Índice de disnea del Medical Research Council; LCADL: escala London Chest Activity of Daily Living; CASIS: Cuestionario sobre la Calidad del Sueño en Pacientes con Asma o EPOC; AEE:Cuestionario Automatizado para las Exacerbaciones de la EPOC.*

Los datos relativos a la reproducibilidad de los 15 ítems del CAEE se muestran en la tabla 4.

El coeficiente alfa de Cronbach de las puntuaciones del CAEE, fue de 0,7.

5. Conclusiones

El cuestionario desarrollado para la detección precoz de las exacerbaciones de la EPOC es comprensible y su grado de concordancia en la interpretación de los ítems entre paciente con EPOC estable clínicamente y médico es elevado.

Este cuestionario podría ser empleado de forma domiciliaria para facilitar la teledetección temprana de exacerbaciones de EPOC.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado en el contexto del Proyecto Autonomy Motivation & Individual Self-Management for COPD Patients project (AMICA), financiado por fondos del Instituto de Salud Carlos III y la Unión Europea. Referencia AAL 2008-1-176.

CAEE	p*
Item 1	0,65
Item 2	1
Item 3	1
Item 4	0,06
Item 5	0,65
Item 6	0,16
Item 7	1
Item 8	0,56
Item 9	0,56
Item 10	0,08
Item 11	0,18
Item 12	0,32
Item 13	0,16
Item 14	1
Item 15	0,16

Tabla 4. *Reproducibilidad en el CAEE. *Test de Wilconxon*

Referencias

[1] Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update November 2008) http://www.goldcopd.org/

[2] PW Jones, FH Quirk and CM Baveystock, The St. George's Respiratory Questionnaire, *Respir Med* , vol. 85, sup B, 1991, pp. 25–31.

[3] Van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. , Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire, *Health Qual Life Outcomes,* 2003, pp. 1-13.

[4] Jones P et al. ,Development and first validation of the COPD Assessment Test, *Eur Respir J*, vol. 34, 2009, pp. 649-654.

[5] Bestall JC, Paul EA, Garrod R. et al, Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 1999, vol. 54, pp. 581-586.

[6] Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL), *Respir Med.*, 2000, vol. 94, sup. 6, pp. 589–596.

[7] Robin F Pokrzywinski, David M Meads, Stephen P McKenna, G Alistair Glendenning and Dennis A Revicki, Development and psychometric assessment of the COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS), *Health and Quality of Life Outcomes,* 2009, 7:98.

Herramienta de autoría de contenidos didácticos multimedia para entorno de formación colaborativo en cirugía de mínima invasión

A. Fernández Pérez[1,2], P. Sánchez-González[1,2], I. Oropesa García[1,2], J.F. Ortega-Morán[3], F.M. Sánchez-Margallo[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; {afernandez,psanchez,ioropesa,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, msanchez@ccmijesususon.com

Resumen

Dada la gran importancia de los contenidos para el éxito del proceso de formación es necesario desarrollar herramientas que permitan la creación de los mismos de una manera simple, eficaz y motivadora. Actualmente, su proceso de creación es largo y costoso, teniendo que llevarlo a cabo expertos cirujanos docentes en estrecha colaboración con técnicos especialistas en herramientas de edición y creación de contenidos multimedia. El presente trabajo de investigación presenta una nueva herramienta de autoría que permite la creación y edición de contenidos didácticos multimedia que son utilizados en el proceso de formación de los cirujanos. La herramienta incorpora un editor multimedia de vídeos laparoscópicos, capaz de realizar un procesamiento y agregar valor didáctico a los vídeos originales. La herramienta de autoría se incorpora en un entorno de formación web que permite crear, compartir y reutilizar contenidos didácticos basados en la edición de vídeo laparoscópico.

1. Motivación

Una de las mayores revoluciones que se ha producido en las últimas décadas en la práctica clínica ha sido la introducción y consolidación de la cirugía de mínima invasión (CMI) en la mayoría de las especialidades médicas debido a las múltiples ventajas que presentan. La reducción del trauma tisular y del dolor postoperatorio, la reducción de los riesgos de infecciones postoperatorias, la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica y mejoría en la respuesta inmunológica, y la disminución de la estancia hospitalaria con la consecuente reducción de los costes hospitalarios y listas de espera son las principales ventajas para el paciente [1]. Sin embargo, la implantación de las técnicas CMI implica un cambio de paradigma comparado con las técnicas tradicionales de cirugía abierta [2][3], debido a la manera en que los cirujanos deben ejercer su actividad en un nuevo entorno quirúrgico, y que implica: (1) un cambio del modo de visualización de la escena a través de un monitor (ausencia de visión directa y pérdida de la sensación de profundidad) y (2) un cambio del instrumental quirúrgico empleado (modificación de la percepción táctil e inversión de movimientos).

Por todo ello, es necesario adaptar los modelos formativos de los cirujanos de forma que la formación tradicional se vea complementada por nuevas metodologías que fomenten la participación activa de los cirujanos en las fases de aprendizaje (inicial y continuada). Se potencia así la reproducibilidad de las tareas, la compartición de conocimiento y la adaptación individual en la enseñanza con el objetivo de disminuir el tiempo empleado y mejorar la eficacia del proceso formativo [4]. En dicho proceso, el cirujano ha de adquirir un conjunto de habilidades que pueden ser clasificadas en [5]: habilidades cognitivas (referentes al conocimiento teórico), habilidades motoras (referentes a la adquisición de los gestos quirúrgicos necesarios para la realización de la intervención quirúrgica de forma correcta) y habilidades de juicio (relativas a la toma de decisiones durante la intervención en función del conocimiento teórico adquirido y la experiencia).

La utilización de tecnologías web en el proceso de adquisición de las habilidades cognitivas de los cirujanos puede ser una forma eficaz de optimizar los programas formativos combinado con la potencialidad didáctica de los vídeos laparoscópicos [4]. De esta manera, se consigue un acceso ubicuo y compartido de los contenidos, una superación de las barreras de tiempo, coste y distancia, así como una optimización de las curvas de aprendizaje de los profesionales.

El núcleo fundamental de estos portales de formación es el contenido didáctico presentado en ellos. Dada la gran importancia de los contenidos para el éxito del proceso de formación es necesario desarrollar herramientas que permitan la creación de los mismos de una manera simple, eficaz y motivadora. Actualmente, existen repositorios de vídeo online [6]-[9] que no integran dichas herramientas en sus entornos. Esto hace que sus usuarios, a excepción de los de [10], tengan que experimentar un proceso de creación largo y costoso, teniendo que llevarlo a cabo expertos cirujanos docentes en estrecha colaboración con técnicos especialistas en herramientas de edición y creación de contenidos multimedia.

El presente trabajo presenta una nueva herramienta de autoría (HA) de contenidos didácticos quirúrgicos que se incorpora en un entorno de formación web colaborativo [4][12]. Esta herramienta permite editar y procesar vídeos laparoscópicos para agregarles valor didáctico, así como

la creación de contenidos didácticos estructurados (*casos clínicos (CC)* y *unidades didácticas (UD)*) que complementan la información presente en los vídeos quirúrgicos.

2. Diseño de la herramienta de autoría

2.1. Especificaciones de diseño

La HA responde a un diseño centrado en usuario. Así, el diseño se caracteriza por estar guiado por las necesidades potenciales del usuario teniendo siempre en cuenta que no se le presupone una alta experiencia con entornos similares. Además, se han respetado en todo momento los criterios de usabilidad en el diseño de aplicaciones de usuario [13]. La facilidad de uso, la facilidad de aprendizaje, y la facilidad para recordar el funcionamiento de la misma, la tolerancia a errores del usuario intentando una afectación mínima en el funcionamiento de la herramienta, el eficiente y efectivo y el diseño atractivo y atrayente, son los principales pilares del diseño. Por otra parte, se ha de cumplir el criterio de simplicidad con una correcta disposición de los elementos y colores del interfaz.

La herramienta de autoría permite la creación de contenidos didácticos soportados por el entorno de formación. Éstos se dividen en [14]: (1) contenidos estructurados didácticos (casos clínicos y unidades didácticas) y (2) vídeos laparoscópicos (tabla 1). Las UD y los CC se construyen en base a un vídeo quirúrgico que puede ser editado por la HA.

Para la construcción de los contenidos previamente descritos, la herramienta de autoría está formada por dos entornos bien diferenciados: (1) entorno de descripción de los componentes que forman los contenidos estructurados y (2) el entorno para la edición y procesamiento de vídeos quirúrgicos. El primero de ellos consta de un editor de texto enriquecido para realizar la descripción del contenido estructurado concreto (CC o UD) y de una herramienta para adjuntar distintos tipos de recursos: (imágenes, documentos, vídeos, etc.) que complementen la información expuesta en el editor de texto. Para el diseño del editor de vídeo se ha optado por una estructura multicapa de forma que la información adicional al vídeo queda añadida de forma individual a la estructura de datos del entorno, permitiendo continuar con una edición anterior. Así, se han definido las siguientes capas de información: información textual, audio, seguimiento de estructuras y ejercicios asociados al vídeo.

2.2. Casos de uso

La HA tiene dos versiones dentro del entorno de formación: una versión descargable desde la plataforma (HA *offline*) para el procesado avanzado de vídeos y otra versión *online* que permite procesos de edición sencillos y que posibilita no tener que descargar contenidos desde el entorno a la máquina del usuario para realizar la edición de un determinado contenido ya publicado (HA *online*).

Las funcionalidades generales de la herramienta de autoría son: (1) creación de contenidos didácticos estructurados (CC y UD) compuestos por material multimedia y vídeos editados, (2) edición y procesamiento de vídeos quirúrgicos, (3) creación de ejercicios de evaluación utilizados para monitorizar y analizar el progreso de los alumnos, (4) conexión con el gestor de contenidos del entorno de formación para la inserción/descarga de contenidos y (5) conexión con el sistema de formación para la publicación/descarga de contenidos.

Entre las funcionalidades del editor de vídeo quirúrgico destacan: (1) la apertura de un vídeo almacenado en local para su edición, (2) el guardado de un vídeo, que permita almacenarlo así como la estructura de datos de edición (capas de información y documentación), (3) el guardado de una imagen en local del vídeo, (4) el recorte de un vídeo, que almacene en local una versión del vídeo recortado y lo cargue en la herramienta, (5) la inclusión de texto, que permita incorporar información textual en un cierto intervalo del vídeo para realizar comentarios, explicaciones, etc., (6) la inclusión de audio, para realizar una grabación de voz y adjuntarla al vídeo en cualquier instante del mismo, (7) la edición de las imágenes del vídeo quirúrgico, que permita realizar una mejora e intensificación sobre los fotogramas del mismo (ajuste de brillos, realce de bordes, y realce de estructuras), (8) la segmentación de estructuras del vídeo, que permita realizar

Contenido didáctico del entorno	Descripción	Elementos
Vídeos quirúrgicos	Vídeos quirúrgicos que pueden ser procesados y enriquecidos haciendo uso del editor de vídeo incorporado en la HA.	
Casos clínicos	Contenido didáctico estructurado que tiene una estructura definida y centrado en un paciente concreto.	Historia Clínica, Preoperatorio, Intervención (donde se podrá incorporar un vídeo laparoscópico editado y procesado), Postoperatorio y Evaluación (donde se pueden configurar distintos tipos de ejercicios asociados al CC concreto).
Unidades didácticas	Contenido más complejo del entorno de formación que presenta un enfoque más pedagógico y educativo, relacionándose con una formación quirúrgica reglada.	Descripción, Anatomía, Fisiología, Patología y Evaluación. Dentro de Patología, se encuentran los componentes de: Definición, Etiología, Diagnóstico, Factores de Riesgo, Tratamiento médico y Tratamiento Quirúrgico. A su vez este último componente está formado por los mismos componentes que forman un CC

Tabla 1 *Contenidos didácticos creados en la herramienta de autoría.*

un seguimiento de las mismas, en un cierto intervalo del vídeo, (9) la inclusión de ejercicios en ciertos instantes del vídeo, (10) la documentación del vídeo, que posibilita especificar datos administrativos, metadatos y palabras clave y (11), la creación de clips asociados al vídeo, almacenando dos punteros temporales para su visualización en el entorno así como su documentación.

3. Desarrollo de la herramienta de autoría

Las tecnologías que se han empleado para el desarrollo de la herramienta de autoría son: (1) C ++ para la implementación del motor lógico de la herramienta offline y PHP para la versión *online*, (2) Windows Forms para el desarrollo del interfaz de usuario de la versión offline, (3) OpenCV para el desarrollo de los algoritmos de procesado de vídeo, (4) C# para la construcción del editor de texto enriquecido que genera ficheros HTML interrelacionados para la publicación de contenidos en el entorno, (5) servicios web para la comunicación bidireccional de la HA offline con el gestor de contenidos y el entorno de formación, con un envío de datos sobre XML, por la versatilidad y sencillez del estándar.

La pantalla inicial de la herramienta permite acceder a la creación de un vídeo, CC o U D así como abrir un proyecto que está guardado en local o importar un contenido editado desde el entorno. Los dos entornos principales que componen la herramienta de autoría quedan recogidos en la Figura 1 (b y c). Fundamentalmente, todos los elementos que forman un CC o UD tienen una estructura similar: (1) menú para la navegación por los elementos del contenido didáctico, (2) editor de texto enriquecido HTML para realizar descripciones del elemento, (3) panel para adjuntar archivos que complementen la información proporcionada por el editor de texto, (4) panel de botones generales: ayuda, guardar proyecto y subir contenido al entorno y (5) ayuda interactiva contextual. Debido a la potencialidad didáctica de los vídeos quirúrgicos, desde el apartado *Intervención* existe una conexión directa con el editor de vídeo (Figura 1c). Puesto que el entorno de formación tiene como objetivo llevar a cabo una evaluación objetiva de las habilidades de los usuarios, se incluye además un apartado *Evaluación* (Figura 1d) donde es posible definir ejercicios para el CC o UD, especificando el enunciado y las posibles respuestas del mismo.

En relación al entorno de edición de vídeos laparoscópicos cabe destacar los siguientes elementos: (1) barra de herramientas, para el acceso a todas las funcionalidades del editor, (2) visor principal de vídeo, que permita observar los cambios realizados en la edición, (3) barra de controles de desplazamiento, para la navegación a lo largo de los fotogramas que forman el vídeo, (4) ayuda interactiva, mensajes contextuales que guíen al usuario en el uso de la herramienta, (5) visor auxiliar de vídeo, que permita la previsualización de los resultados de seguimiento y adición de información de texto y audio, (6) panel de menú de funcionalidad, agrupación de los menús para la configuración de todas las operaciones que se pueden realizar con la herramienta, (7) menú de controles generales, que permite acceder a los controles de deshacer operaciones y salir de la aplicación y (8) menú de controles generales, que permita enviar el resultado de la edición al entorno , así como guardar el proyecto y salir del mismo.

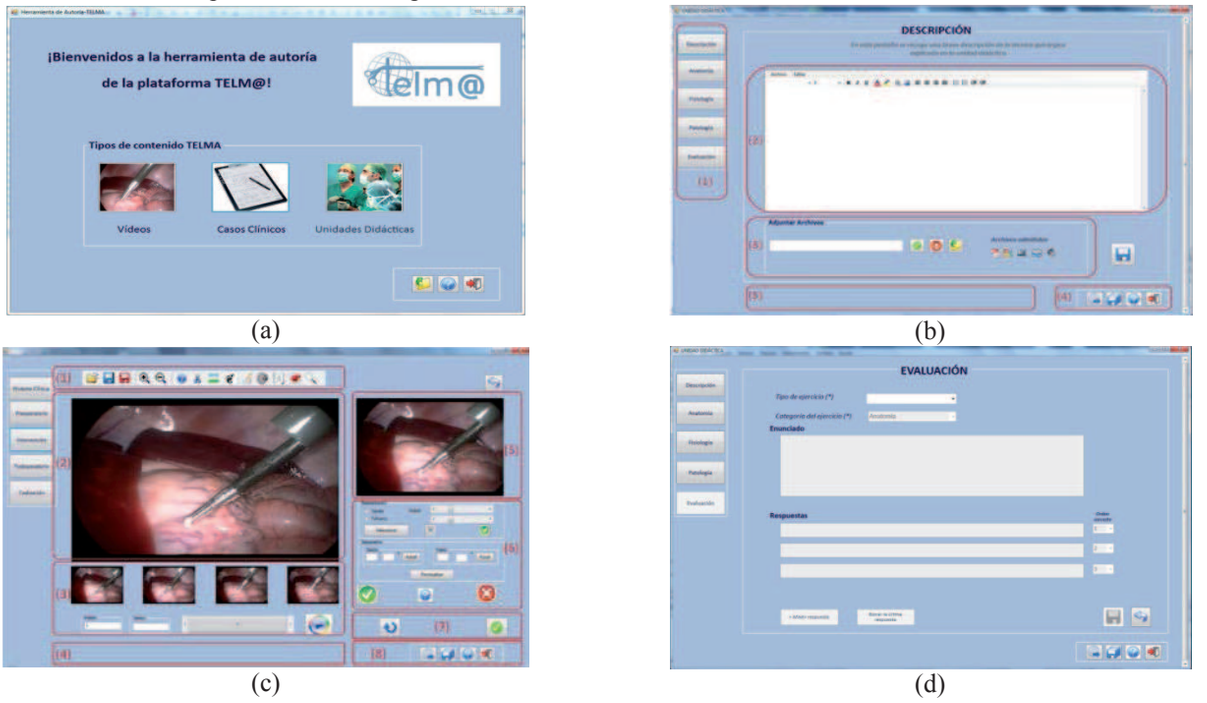


Figura 1. Herramienta de autoría de contenidos: (a) Pantalla inicial; (b) Entorno de contenidos didácticos estructurados (c) Entorno de edición de vídeos laparoscópicos y (d) Evaluación de contenido estructurado

4. Validación de la herramienta de autoría

Se han efectuado pruebas de verificación funcional específica a través de pruebas de funcionamiento, robustez y eficiencia. La verificación funcional de la herramienta de autoría se ha llevado a cabo mediante pruebas de laboratorio. Se ha comprobado la correcta generación de los archivos asociados a la descripción que se realiza en cada uno de los apartados de los contenidos didácticos estructurados, el funcionamiento de la subida de los archivos adjuntos, así como las comunicaciones vía servicios web con el entorno para la publicación de los contenidos de prueba generados. Además, se ha verificado la correcta descarga desde el entorno de todos los archivos que componen un contenido estructurado para llevar a cabo una edición desde la herramienta de autoría. Todas estas operaciones de publicación y descarga de contenidos se efectúan en tiempos razonables para una aplicación de esta tipología.

Una validación extensiva proporcionará nuevos datos que validen la aceptación de la herramienta por parte de la comunidad quirúrgica.

5. Discusión y conclusiones

Con el fin de que los recursos didácticos tengan un impacto en los periodos de formación de los alumnos, han de tener una alta calidad docente. Su creación actual lleva asociada largos, costosos y complejos procesos de elaboración. El diseño de herramientas de autoría que permitan la creación de los mismos de una manera simple, eficaz y motivadora es uno de los campos fundamentales de actuación.

El presente trabajo de investigación ha presentado una nueva herramienta de autoría que permite la creación y edición de contenidos didácticos multimedia que son utilizados en el proceso de formación formal e informal de los cirujanos. Con el fin de alcanzar una alta interacción con los vídeos quirúrgicos la herramienta de autoría contiene un editor de vídeo especializado, con el que se permite añadir información de utilidad didáctica a los vídeos quirúrgicos. Se crean así unidades educativas basadas en vídeos interactivos, donde el camino de formación depende de las acciones llevadas a cabo sobre el vídeo.

La herramienta de autoría se incorpora en un entorno de formación web que permite crear, compartir y reutilizar contenidos didácticos basados en la edición de vídeo laparoscópico.

Los entornos web de formación llevan empleándose para la formación cognitiva de cirujanos desde hace varios años con buena aceptación por parte de los cirujanos. Con la incorporación de herramientas que permitan la creación sencilla de contenidos didácticos y su rápida distribución al entorno, se pretende optimizar estos procesos, de tal forma que permitan involucrar a todos los participantes en la creación, edición y compartición de recursos.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación está parcialmente financiado por el proyecto TELMA, dentro del subprograma Avanza I+D (TSI-020110-2009-85).

Referencias

[1] Chekan EG, Pappas TN. General principles of minimally invasive surgery. *Basic Science and Clinical Evidence*, 2001, pp. 429-453.

[2] Informe de OPTI y FENIN. El futuro de la Cirugía Mínimamente Invasiva: Tendencias tecnológicas a medio y largo plazo. 2007.

[3] Cuschieri A. Laparoscopic surgery: current status, issues and future developments.Surgeon, 3(3), 2005,pp.125-138.

[4] Sánchez-González P, Oropesa I, Romero V, Fernández A, et. al. TELMA: Technology enhanced learning environment for Minimally Invasive Surgery. *Procedia Computer Science*, 3, 2011, pp. 316-321.

[5] Sánchez-González P, Lamata P, Gómez EJ. Estudio exploratorio de habilidades cognitivas laparoscópicas. *Actas del XXIV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB)*, 2006.

[6] Página web de World Electronic Book of Surgery (WebSurg) http://websurg.com (Consultada: Agosto 2011).

[7] Página web de WebOp http://www.webop.de/ (Consultada: Agosto 2011).

[8] Página web de Laptube http://laptube.net/ (Consultada: Agosto 2011).

[9] Página web de Videohemostasia http://www.videohemostasia.com/ (Consultada: Agosto 2011).

[10] Página web de Surgytec http://www.surgytec.com/ (Consultada: Agosto 2011).

[11] Sánchez-González P, Fernández A, Oropesa I, Noguera J, et. al. Herramienta de autoría de contenidos didácticos multimedia para entorno de formación colaborativo en Cirugía de Mínima Invasión . *Revista de Educación a Distancia (RED)*, 28, 2011, pp. 1-9.

[12] Sánchez-González P, Oropesa García I, Fernández Pérez A, Albacete A, et. al. TELMA: Entorno de formación personalizada online en Cirugía de Mínima Invasión. *Actas del XVIII Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB)*, 2010.

[13] Suttcliffe A. Human-Computer Interface Design. Springer, 1989 (ISBN: 0387913394).

[14] Sánchez-Peralta LF, Pagador JB, Pérez-Duarte F, Sánchez-González P, Noguera J, Sánchez-Margallo FM. E-MIS contents: multimedia contents for e-learning environments in Minimally Invasive Surgery. *International Journal of Computer Applications*, 2011. (In press).

Diseño de herramientas de seguimiento de instrumental laparoscópico basadas en vídeo para la evaluación de las habilidades quirúrgicas

J.A. Sánchez-Margallo[1], F.M. Sánchez-Margallo[2], J.B. Pagador Carrasco[1], J. Usón Gargallo[2], P. Bustos García de Castro[3], J. Moreno del Pozo[3]

[1] Unidad de Bioingeniería y Tecnologías Sanitarias, Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {jasanchez,jbpagador}@ccmijesususon.com

[2] Unidad de Laparoscopia, Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, msanchez@ccmijesususon.com

[3] Laboratorio de Robótica y Visión Artificial, Universidad de Extremadura, Cáceres, España, {pbustos, josemore}@unex.es

Resumen

La expansión de los abordajes mediante cirugía laparoscópica requiere la adquisición de nuevas habilidades quirúrgicas con respecto a la cirugía convencional. Sin embargo, los métodos tradicionales de formación se basan en criterios subjetivos para evaluar las destrezas de los cirujanos. Estos procedimientos carecen de precisión y pueden llegar a ser peligrosos para el paciente. Por consiguiente, es importante desarrollar nuevos métodos automáticos de evaluación objetiva para contribuir a la mejora del sistema de formación en cirugía laparoscópica. En este trabajo se proponen dos enfoques diferentes para desarrollar una herramienta que proporcione la información necesaria para llevar a cabo una evaluación objetiva y automática de las destrezas quirúrgicas, basada en el análisis de los movimientos del instrumental laparoscópico. Estas herramientas llevan a cabo el seguimiento del instrumental en tiempo real y durante el proceso de formación quirúrgica mediante dos tipos de técnicas: basada en un clasificador en cascada y mediante procedimientos estereoscópicos.

1. Introducción

La expansión de los abordajes mediante cirugía de mínima invasión (CMI) requiere la adquisición de nuevas destrezas quirúrgicas. A diferencia de la cirugía convencional, la CMI no permite al cirujano una visión directa de la intervención, ya que se hace uso de una cámara laparoscópica insertada en la cavidad abdominal del paciente para mostrar el área de trabajo. Por otro lado, el uso de nuevos instrumentales quirúrgicos junto con maniobras diferentes a la cirugía abierta hace que sea necesario el entrenamiento de nuevas habilidades quirúrgicas por parte del cirujano.

En CMI, los cirujanos habitualmente comienzan su formación quirúrgica observando a cirujanos con experiencia en quirófano. Posteriormente, se les permite contribuir a la intervención quirúrgica bajo la supervisión de un cirujano experto. Sin embargo, mediante este proceso de formación no es posible determinar de forma precisa las habilidades del cirujano, ya que se utilizan métodos de evaluación de las destrezas quirúrgicas basados en criterios subjetivos, lo cual puede llegar a ser peligroso para el paciente [1].

Aunque se han desarrollado varios métodos de evaluación objetiva de las habilidades laparoscópicas, la mayoría requieren de la intervención del cirujano. Por consiguiente, es importante desarrollar nuevos métodos automáticos de evaluación objetiva para la contribuir a la mejora del sistema de formación en la cirugía laparoscópica actual [2]. El uso de simuladores quirúrgicos durante los primeros estados del entrenamiento facilita el aprendizaje de nuevas destrezas sin la responsabilidad de poner en riesgo a un paciente. Sin embargo, hoy en día no hay un sistema automático de evaluación objetiva que haya sido establecido como un estándar [3].

Se ha demostrado que el análisis de los movimientos del instrumental es una herramienta efectiva de evaluación de las habilidades psicomotoras del cirujano [4]. Para llevar a cabo este procedimiento de evaluación es necesario identificar, registrar y analizar los movimientos del instrumental.

Para el registro de los movimientos del instrumental se han desarrollado diversas tecnologías: sistemas mecánicos, ópticos, electromagnéticos, basados en ultrasonidos o en vídeo. Algunos inconvenientes en la utilización de algunos de estos sistemas durante una intervención quirúrgica real o en un box-trainer [5], presentan a los sistemas de seguimiento intracorpóreos basados en vídeo como una solución adecuada para estos entornos.

Diversos enfoques se han mostrado en la literatura científica para llevar a cabo el seguimiento de instrumental laparoscópico basado en vídeo intracorpóreo. Estos sistemas se pueden dividir en dos grandes grupos: sistemas basados en marcas artificiales [6] y sistemas basados en características geométricas o de color del instrumental laparoscópico [7]. Sin embargo, es necesario seguir trabajando para mejorar las técnicas existentes y desarrollar sistemas de seguimiento más robustos, en tiempo real y bajo entornos tridimensionales.

2. Materiales y métodos

Para estandarizar el procedimiento de entrenamiento quirúrgico dentro de un entorno controlable y reproducible, se ha utilizado un simulador físico (SIMULAP-IC05; CCMIJU, Cáceres, España) para la formación de habilidades laparoscópicas.

A continuación se detallan dos procedimientos basados en vídeo para llevar a cabo el seguimiento de instrumental laparoscópico en tiempo real. Su objetivo principal es proporcionar la información necesaria para efectuar una evaluación objetiva de las habilidades psicomotoras del cirujano durante el proceso de formación laparoscópica.

2.1. Sistema basado en un clasificador en cascada

Como primera solución al problema de localización y seguimiento del instrumental laparoscópico se ha desarrollado sistema automático de clasificación, entrenado previamente, que permita identificar en tiempo real la localización de nuestro objeto de interés en un flujo de imágenes y nos pueda proporcionar tanto su posición como su tamaño. Como objeto de interés se ha establecido la punta del instrumental laparoscópico.

Para el desarrollo del clasificador se requieren llevar a cabo cuatro fases: adquisición de las imágenes, creación de la muestra de entrenamiento, entrenamiento del sistema y pruebas finales.

El primer paso es obtener las imágenes que van a ser utilizadas para entrenar al clasificador. Estas imágenes son de dos tipos: positivas y negativas. Las imágenes negativas son aquellas en las cuales no aparece el objeto de interés y son adquiridas de forma arbitraria del entorno de trabajo. Las imágenes positivas si contienen el objeto de interés, para el cual se debe indicar sus coordenadas y dimensiones en la imagen. En las imágenes positivas el objeto de interés debe aparecer de forma clara, con diferentes entornos, desde diferentes ángulos de visión y con condiciones lumínicas diversas. Tanto la adquisición de las imágenes positivas como negativas se ha restringido exclusivamente al interior del simulador de entrenamiento laparoscópico, que constituye nuestro área de trabajo. Para facilitar la tarea de selección de coordenadas y dimensiones de la punta del instrumental para cada imagen positiva registrada, se ha desarrollado una interfaz que permita al usuario llevar a cabo esta tarea de un modo más interactivo y rápido (Figura 1).

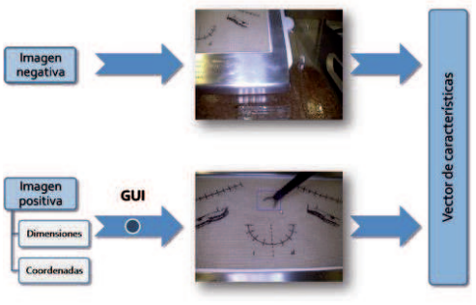


Figura 1. *Esquema de proceso de obtención del vector de características del clasificador a partir de un conjunto de imágenes negativas y positivas.*

Para llevar a cabo la muestra de entrenamiento, todas las imágenes son estandarizadas, convertidas a escala de grises y a las dimensiones apropiadas (640x480 pixeles).

El entrenamiento del clasificador es basado en el algoritmo AdaBoost (Adaptive Boosting) [8]. Ese algoritmo se fundamenta en dos aspectos principales: seleccionar las características principales del objeto de interés y entrenar el clasificador con una combinación lineal de las características más significativas.

Una vez el sistema ha sido entrenado correctamente, disponemos de un clasificador en cascada (Figura 2). Este clasificador es capaz de identificar de forma automática la punta del instrumental laparoscópico en la imagen de entrada. En el caso de que el clasificador devuelva una respuesta positiva, el sistema devolverá en tiempo real las coordenadas y dimensiones en la imagen de la punta del instrumental.

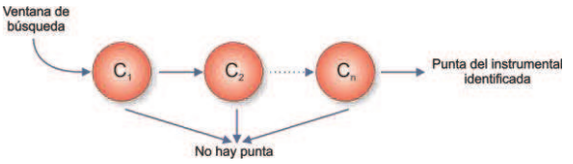


Figura 2.*Representación esquemática del clasificador en cascada. Después de la ejecución de varios estados del clasificador se incrementan las posibilidades de éxito.*

Para evaluar este sistema de seguimiento, se utilizaron tres secuencias de vídeo de 25 segundos correspondientes a una tarea básica de entrenamiento laparoscópico (corte en pletina). Para cada secuencia se variaron las condiciones de trabajo: en la secuencia 1 se incrementó la velocidad de movimiento del instrumental y se posicionó en regiones poco usuales de trabajo con la pletina de corte. En la secuencia 2 se ejecutó la tarea de formación de forma habitual. Y por último, en la secuencia 3 se empeoraron las condiciones de luz en la zona de trabajo. De cada secuencia se tomó un frame aleatorio por cada segundo (25 frames en total) y en cada uno de ellos se evaluó la eficacia del sistema de seguimiento respecto a la correcta identificación de la punta del instrumental.

2.2. Sistema basado en técnicas estereoscópicas

Para implementar este sistema se ha instalado un sistema de cámaras estéreo (Fire-i; Unibrain Inc., CA, USA) en el interior del simulador. Este sistema de cámaras se ha colocado en la parte posterior del simulador, de modo que dispongan de una visión amplia del área de trabajo y no interfieran en la ejecución de las actividades de entrenamiento (Figura 3).

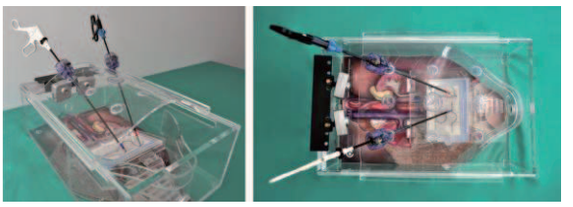


Figura 3. *Simulador físico de entrenamiento laparoscópico con el sistema estereoscópico de seguimiento de instrumental.*

Este sistema extrae la información geométrica tridimensional del entorno procesando dos imágenes tomadas desde diferentes ángulos de visión. Previo procesamiento de la información estéreo, se ha aplicado un método automático de corrección de la distorsión radial y tangencial causada por las lentes del sistema de cámaras [9]. Seguidamente, se procede a la alineación y rectificado las imágenes estéreo.

Para llevar a cabo el proceso de eliminación de la distorsión, alineación y rectificación del sistema estéreo, se tomaron 20 frames del patrón de calibración por medio del sistema de cámaras estéreo y desde diferentes puntos de vista y orientaciones (Figura 4). Para el procesado de cada imagen se definió una homografía $q_i = \lambda H p_i$ para proyectar los puntos del plano del patrón de calibración $p_i = (x_i, y_i, z_i, k_i)$ en el plano de imagen $p_i = (u_i, v_i, h_i)$, donde λ es el factor de escala y H presenta los parámetros para la transformación física y de proyección (1).

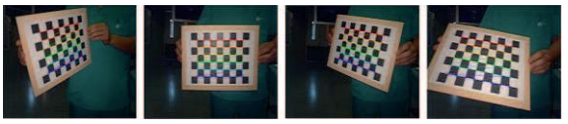


Figura 4. *Capturas del patrón de calibración desde diferentes puntos de vista.*

$$H = \lambda K \begin{bmatrix} r & t \end{bmatrix} = \lambda \begin{bmatrix} f_x & 0 & c_x \\ 0 & f_y & c_y \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r & t \end{bmatrix} \qquad (1)$$

Cada matriz de homografía es calculada mediante el método de Zhang [10] y de este modo resolver los parámetros de K. El modelo de distorsión geométrica fue calculado por el método de Brown [11] para eliminar las posibles distorsiones en el par de imágenes y, en consecuencia, relacionar de forma precisa las medidas realizadas mediante el sistema estéreo con las del espacio tridimensional.

Para obtener la posición tridimensional de un objeto en el espacio es necesario relacionar de forma geométrica (R,T) la información de ambas cámaras estéreo (Figura 5). Si $P = (x, y, z)$ es un punto en el espacio tridimensional, $P_l = R_l P + T_l$ y $P_r = R_r P + T_r$ son sus posiciones asociadas a la cámara izquierda y derecha, respectivamente. Ambas expresiones están relacionadas por $P_l = R^l(P_r - T)$, donde $R = R_r R_l^t$ y $T = T_r - R T_l$. Los valores promedio para (R,T) son calculados mediante todos los pares de imágenes adquiridas del patrón de calibración y su error es reducido mediante un algoritmo iterativo.

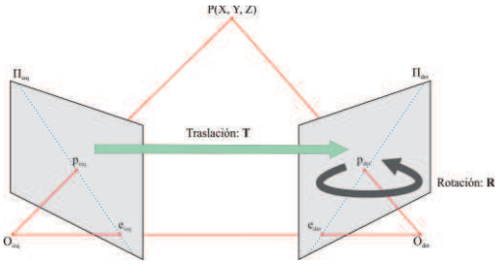


Figura 5. *Esquema del proceso de calibración de las imágenes estéreo.*

Ambas imágenes del sistema estéreo son alineadas por filas basándonos en el algoritmo de Bouguet [12], permitiendo una correspondencia entre ambas imágenes de un modo más fiable y eficiente a nivel computacional. Si (x_r, y) y (x_l, y) son las coordenadas de un punto en el plano de imagen de la cámara derecha e izquierda, la estimación del sus coordenadas tridimensionales viene dada por:

$$X = b\frac{\left(x_l - c_x^l\right)}{\left(c_x^l - c_x^r\right) - d} \qquad (2)$$

$$Y = b\frac{\left(y - c_x^l\right)}{\left(c_x^l - c_x^r\right) - d} \qquad (3)$$

$$Z = b\frac{f}{\left(c_x^l - c_x^r\right) - d} \qquad (4)$$

donde b es la distancia de separación entre cámaras y $d = x_l - x_r$.

Como punto de referencia en el sistema de seguimiento del instrumental, se ha adherido una marca artificial de color a la parte distal del vástago de la herramienta. Su color fue determinado mediante el análisis de imágenes aleatorias obtenidas de secuencias de vídeos de procedimientos de formación laparoscópica con simulador.

Se llevó a cabo un procedimiento de segmentación por color en tiempo real, haciendo uso del espacio de color H-S (*Hue-Saturation*) para minimizar los posibles problemas con los cambios bruscos de iluminación (Figura 6). Para mejorar los resultados, se aplicó un proceso de dilatación y erosión de la imagen segmentada. La posición tridimensional de la punta del instrumental es obtenida mediante el centro de la región de interés en ambas imágenes segmentadas (2) (3) y (4).

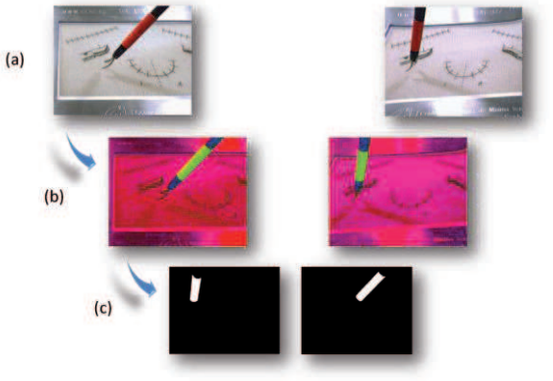


Figura 6. *Imágenes sin distorsión y rectificadas (a). Transformación de la imagen al espacio de color HSV (b). Segmentación por color de la región de interés (c).*

Para las pruebas experimentales se utilizó un patrón de medida de 6x7 cuadros de 30 mm de lado. La punta del instrumental laparoscópico fue posicionada en cada intersección del patrón de medida (30 medidas). Para cada una de las posiciones se registraron los valores tridimensionales de la punta, repitiéndose el procedimiento en tres ocasiones. Para asegurar la

estabilidad y verticalidad del instrumental en cada una de las mediciones, se utilizó un pequeño trípode junto con un puerto de acceso laparoscópico de 5 mm.

Para analizar la precisión de medida del sistema se evaluó el error en el cálculo de las distancias entre puntos del patrón de medida. Se calcularon las distancias Euclídeas entre las coordenadas de las posiciones de la primera fila del patrón $P(i,1),i=1,...,5$ con las del resto de filas $P(i,j),j=1,...,6$ (distancias acumuladas). Las distancias obtenidas fueron comparadas con las distancias reales en el patrón de medida.

3. Resultados

Para el sistema de seguimiento del instrumental laparoscópico basado en un clasificador en cascada (Figura 7), la menor tasa de errores (88% de aciertos) se ha obtenido durante la ejecución habitual de la tarea de corte (Secuencia 2). Por otro lado, El incremento en la velocidad del uso del instrumental y la localización de la punta en zonas poco usuales (Secuencia 1), como el soporte metálico de la platina de corte, presentan la tasa de fallos más elevada (72% de aciertos). La tasa de aciertos para la secuencia 3 fue de 76%.

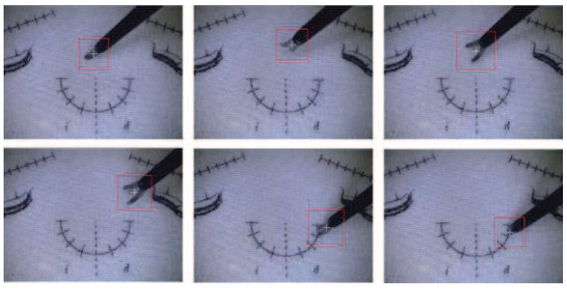


Figura 7. *Ejecución del sistema automático de localización del la punta del instrumental laparoscópico basado en un clasificador en cascada durante una tarea de corte en pletina.*

Respecto a los resultados obtenidos por el sistema basado en técnicas estereoscópicas (Figura 8), el incremento del error es proporcional a la distancia al sistema de cámaras. Se ha obtenido valor de error medio de 1.960±1.532 mm y un valor máximo de 5.750 mm a una distancia de 415 mm del sistema de cámaras estéreo.

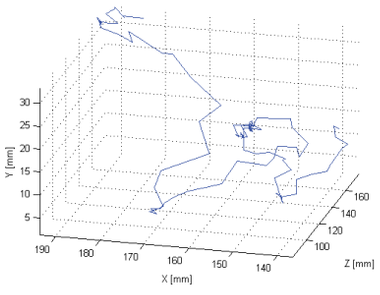


Figura 8. *Gráfica de los movimientos registrados del instrumental laparoscópico durante la tarea de anudado en un procedimiento de sutura laparoscópica.*

4. Conclusiones

En este trabajo se han presentado dos sistemas para llevar a cabo el seguimiento automático del instrumental laparoscópico. El objetivo principal es su utilización como herramienta principal para el desarrollo de métodos automáticos de evaluación objetiva de las habilidades técnicas del cirujano durante la formación laparoscópica.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Proyecto PRI07B132 del Plan Regional de Investigación, Consejería de Economía, Comercio e Innovación, Junta de Extremadura y el Fondo Social Europeo.

Referencias

[1] Fried GM, Feldman LS. Objective Assessment of Technical Performance. *World J Surg*, vol 32, sup 2, 2008, pp 156-60.

[2] Darzi A, Datta V, Mackay S. The challenge of objective assessment of surgical skill. *Am J Surg*. vol 181, 2001, pp 484-6.

[3] van Hove PD, Tuijthof GJM, Verdaasdonk EGG, Stassen LPS, Dankelman J. Objective assessment of technical surgical skills. *Br J Surg*. vol 97, sup 7, 2010, pp 972-87.

[4] Chmarra MK, Grimbergen CA, Dankelman J. Systems for tracking minimally invasive instruments. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. vol 16, 2007, pp 328–340.

[5] Perrin DP, Vasilyev NV, Novotny P, Stoll J, Howe RD, Dupont PE et al. Image guided surgical interventions. *Curr Probl Surg*. vol 46, sup 9, 2009, pp 730-66.

[6] Bouarfa L, Akman O, Schneider A, Jonker PP, Dankelman J. In-vivo real-time tracking of surgical instruments in endoscopic video. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2011. [Epub ahead of print]

[7] Voros S, Long JA, Cinquin P. Automatic detection of instruments in laparoscopic images: A rst step towards high-level command of robotic endoscopic holders. *Int J Rob Res*. vol 26, 2007, pp 1173-90.

[8] Freund Y, Schapire RE. A Decision-Theoretic Generaliztion of On-Line Learning and an Application to Boosting. *J Comput Syst Sci*. vol 55, 1997, pp 119–39.

[9] Sánchez-Margallo JA, Sánchez-Margallo FM, Pagador JB, Sánchez-González P, Oropesa I, Gómez-Aguilera EJ. Procedimiento automático para el calibrado de cámaras: Estudio comparativo de la distorsión en diferentes combinaciones de cámaras y ópticas laparoscópicas. *CASEIB*, Madrid, 2010, p 113.

[10] Zhang Z. A flexible new technique for camera calibration. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. vol 22, sup 11, 2000, pp 1330-4.

[11] Brown DC. Close-range camera calibration. *Photogramm Eng*. vol 37, 1971, pp 855-66.

[12] Camera Calibration Toolbox for Matlab - Calibrating a stereo system, stereo image rectification and 3D stereo triangulation, http://www.vision.caltech.edu/bouguetj/calib_doc/htmls/example5.html (Consultada: Agosto 2011).

Efectos de la radiación de telefonía móvil GSM en la actividad alfa de pacientes hipersensibles a los campos EM y controles mediante magnetoencefalografía (MEG)

R. Bruña Fernández, A. Nevado, C. Maestú Unturbe, F. Maestú Unturbe, F. del Pozo Guerrero

Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España,
{ricardo.bruna,angel.nevado,ceferino.maestu,fernando.maestu,francisco.delpozo}@ctb.upm.es

Resumen

El presente estudio ha analizado los efectos de la radiación GSM (Global System for Mobile Communications) sobre la actividad magnética cerebral. Para ello, se ha calculado la potencia alfa relativa de registros magnetoencefalográficos (MEG) de tres sujetos con hipersensibilidad electromagnética y tres sujetos de control, obtenidas antes y después de mantener una conversación a través de un terminal móvil. Los resultados muestran un incremento significativo en la actividad alfa promedio tras una conversación por el terminal GSM. Tras un análisis por regiones, estos efectos se localizaron específicamente en ambas regiones temporales y la región occipital. Estos resultados sugieren que existe un efecto no térmico de las radiaciones emitidas por un terminal GSM sobre la actividad cerebral frente al estado pre-estímulo. No obstante, es necesario un estudio con una muestra mayor para extraer resultados significativos.

1. Introducción

En los últimos años, debido a la extensión de las comunicaciones sin cables, y especialmente la telefonía móvil, ha surgido cierta preocupación acerca de los posibles efectos sobre la salud de las radiaciones electromagnéticas. Se ha establecido que existe un cierto riesgo debido a la absorción por parte de los tejidos biológicos de la energía contenida en la radiación electromagnética debida al efecto térmico, de forma que la legislación limita los niveles de inmisión [1]. No obstante, en esta legislación no se considera la posible existencia de los llamados efectos no térmicos, según los cuales el tejido biológico que recibe esta radiación actuaría como un receptor sintonizado, comportándose de una forma determinada ante un campo electromagnético [2].

La existencia de estos efectos no térmicos es un punto controvertido en la comunidad científica, existiendo estudios cuyos resultados parecen probarla tanto en animales [3] como en personas [4],[5],[6],[7] y estudios cuyos resultados descartan la existencia de tales efectos [8],[9]. Quienes apoyan la existencia de estos efectos explican la discrepancia en los resultados a partir de la naturaleza no lineal de la interacción. En este sentido, los resultados serían dependientes del estado anterior del sujeto, lo que complicaría la replicabilidad del experimento y explicaría por qué no aparecen en todos los sujetos analizados [2],[10].

Un punto importante a favor de la existencia de efectos no térmicos de las radiaciones electromagnéticas es la aparición de ciertas personas afectadas por el síndrome denominado de hipersensibilidad a los campos electromagnéticos (HEM). Este síndrome está caracterizado por una serie de síntomas fisiológicos (dolor, picor, enrojecimiento cutáneo) y neurológicos (molestias, dolor de cabeza, mareos, pérdida de orientación, etc.) que aparecen cuando los afectados se ven expuestos a un campo electromagnético, aun a intensidades a las cuales es imposible una interacción por efectos térmicos [11].

Esta controversia se ha visto avivada recientemente tras un informe de la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, en el que se clasificaban las radiaciones electromagnéticas de microondas como posibles carcinógenos [12]. Estas radiaciones incluyen las emisiones de televisión comercial, telefonía móvil y redes informáticas sin cable. La decisión de la IARC está fundamentada en varios estudios epidemiológicos [13] según los cuales parece existir una correlación entre el número de tumores y su posición y el uso habitual del teléfono móvil, aun cuando la radiación emitida por los terminales está limitada de forma que no aparezcan efectos térmicos apreciables [1].

Ciertos investigadores han apuntado a que los efectos causados por las radiaciones emitidas por los aparatos de telefonía móvil GSM (*Global System for Mobile Communications*) no estarían causados directamente por la señal de radiofrecuencia. La propia estructura del protocolo GSM crea una frecuencia de repetición multi-trama de 8.34 Hz, generada por la emisión de una trama de silencio tras 25 tramas de 4.6 ms [2]. Esta frecuencia se solapa con una de las bandas principales de la actividad cerebral, denominada banda alfa, y que comprende los ritmos cerebrales generados en región en torno a 10 Hz [2]. Es posible, por tanto, plantear la hipótesis de que, si existen efectos no térmicos, en que el organismo receptor de la radiación actúa como un receptor sintonizado, la presencia de un campo magnético en una frecuencia empleada por el cerebro podría modificar el

comportamiento electrofisiológico de éste. Así, esta modificación se vería reflejada en los registros de actividad cerebral.

Varios trabajos han estudiado, a través del electroencefalograma (EEG), los efectos de la radiación emitida por un terminal de telefonía móvil. Estos estudios han observado un aumento en la potencia registrada de la actividad cerebral en sujetos despiertos [6],[14], especialmente en la banda alfa [5],[15], y ciertas alteraciones en los ritmos del sueño [7],[16]. No obstante, no existen estudios similares analizando los efectos en la actividad electrofisiológica de la señal GSM empleando la magnetoencefalografía (MEG). Por ello, en el presente trabajo se han analizado los registros MEG de varios sujetos antes y después de utilizar un terminal GSM, y se ha estudiado su actividad cerebral, especialmente en la banda alfa, haciendo uso de la potencia alfa relativa.

2. Materiales y métodos

2.1. Sujetos y registros MEG

En el presente estudio participaron 6 s ujetos (todos hombres, con una edad media de 36.5 y una desviación estándar de 8.6), 3 de los cuales se consideraban a sí mismos como HEM, y coincidían con los criterios de inclusión típicos para esta dolencia [11][17]. Los sujetos no consumieron ninguna sustancia que pudiera afectar a al sistema nervioso central en las horas anteriores al experimento. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Los registros se realizaron con los sujetos relajados, sentados y evitando movimientos que pudieran introducir artefactos. Se tomaron registros de 5 minutos, con los sujetos en reposo, con los ojos abiertos y cerrados, antes y después de usar el terminal GSM. El estímulo generado con este terminal consistió en una conversación de 5 minutos, colocando el terminal durante 2.5 minutos en cada uno de los oídos con el fin de homogeneizar la radiación recibida por el cerebro. Este proceso se indica de forma gráfica en la Figura 1.

Las señales MEG fueron adquiridas mediante un magnetoencefalógrafo digital Elekta Neuromag® de 306 canales (102 magnetómetros y 204 gradiómetros planares) situado en el Centro de Tecnología Biomédica de Madrid. Los registros fueron procesados con un filtro *hardware* paso banda entre 0.1 y 66 3.96 Hz y digitalizados con una frecuencia de muestreo de 2012 Hz. Posteriormente se aplicó sobre los registros el algoritmo de eliminación de ruido SSS del sistema [18] y se aplicó un filtro anti-solapamiento para submuestrear la señal por un factor 8. Los registros fueron sometidos a un análisis visual para detectar artefactos, y los fragmentos contaminados fueron marcados como no válidos y excluidos del análisis. Únicamente los registros adquiridos con los ojos cerrados fueron empleados en este trabajo.

Antes de aplicar los análisis espectrales se aplicó un filtrado paso banda entre 0.5 y 30 Hz mediante un filtro paso-alto tipo IIR (*Infinite Impulse Response*) de Butterwoth de orden 15 y un filtro paso-bajo tipo FIR (*Finite Impulse Response*) de orden 500 con ventana de Hamming.

2.2. Análisis espectral y estadístico

Las señales obtenidas a partir de los cinco minutos de registro fueron divididas en segmentos de 4 segundos libres de artefactos, y para cada segmento se calculó la distribución espectral de potencia (PSD, *Power Spectral Density*) como la transformada de Fourier de la función de autocorrelación. Posteriormente se promediaron las PSD de todos los segmentos correspondientes a cad a canal, obteniendo una única PSD por canal y sujeto.

Los canales se dividieron en función de si procedían de magnetómetros o g radiómetros, y se agruparon en las regiones definidas por el *software* de control de Elekta (frontal, parietal, temporal derecha, temporal izquierda y occipital). Se promediaron por separado los canales correspondientes a los magnetómetros y los gradiómetros en cada región, obteniendo una única PSD por región y tipo de sensor para cada sujeto. Por último, se calculó la potencia alfa relativa como la potencia de señal en la banda alfa, definida entre 8 y 12 Hz, respecto a l a potencia total de la señal, para cada una de estas PSD promediadas.

El posterior análisis estadístico se realizó mediante una prueba T para dos muestras relacionadas, donde los dos estados considerados fueron la potencia relativa de la banda alfa antes y después de emplear el terminal GSM. Debido al reducido tamaño del grupo muestral los resultados de la prueba T no son completamente fiables, existiendo una alta probabilidad de falsos negativos. Para suplir esta deficiencia, este análisis estadístico se completó con un e studio de permutación, en que se emplearon como subrogadas réplicas de los datos cambiando el orden de adquisición de los datos de alguno de los sujetos.

Debido al reducido tamaño muestral, no resultó posible realizar un análisis estadístico en busca de diferencias entre sujetos con HEM y controles.

Todos los análisis matemáticos y estadísticos se llevaron a cabo con el *software* Matlab (versión 7.4; The Mathworks Inc., Natick, MA).

3. Resultados y discusión

La PSD calculada para cada segmento libre de artefactos fue promediada para cada canal, y los canales fueron

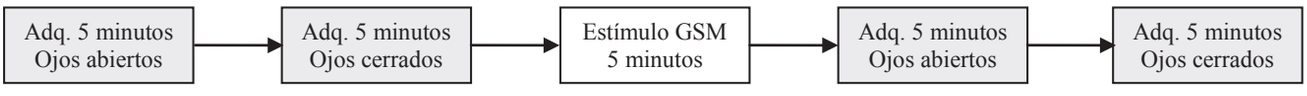


Figura 1. Procedimiento seguido durante la adquisición de los registros MEG.

Región	Gradiómetros		Magnetómetros		Combinado	
	p-valor	*p*-valor$_{perm}$	*p*-valor	*p*-valor$_{perm}$	*p*-valor	*p*-valor$_{perm}$
Frontal	0.06514	0.12500	0.06471	0.12500	0.06305	0.12500
Parietal	0.07196	0.12500	0.09213	0.12500	0.07860	0.12500
Temporal derecha	**0.04532**	**0.03125**	0.10418	0.09375	0.06622	**0.03125**
Temporal izquierda	**0.04238**	0.06250	0.13638	0.12500	0.07815	0.06250
Occipital	0.07971	**0.03125**	0.10144	0.06250	0.08696	**0.03125**
Total	0.06401	**0.03125**	0.09353	0.09375	0.05134	**0.03125**

Tabla 1. Resultados de los análisis estadísticos en cada región cerebral. p-valor define el p-valor obtenido aplicando la prueba T de dos muestras relacionadas. p-valorperm define el p-valor obtenido tras aplicar la prueba de permutaciones. Los p-valores significativos se marcan en negrita.

promediados por zonas, cada una correspondiente a un lóbulo cerebral, tal y como estaban definidos en el *software* del aparato. El análisis estadístico se realizó comparando los resultados antes y después de emplear el terminal GSM, mediante una prueba T para dos muestras relacionadas. Los resultados de este análisis, así como los de la prueba de permutaciones efectuada para comprobar los resultados, se muestran en la Tabla 1.

Los resultados parecen indicar que existen diferencias significativas entre la actividad electrofisiológica cerebral antes y después de mantener una conversación a través de un terminal GSM, que se observan en las regiones temporales. Las diferencias únicamente pueden ser observadas en los gradiómetros planares, que muestran una relación señal a ruido superior a la de los magnetómetros.

Esta localización tiene sentido, puesto que el terminal se situó durante 2.5 minutos en cada uno de los oídos, de forma que las regiones que han recibido una mayor intensidad de radiación se corresponden con los lóbulos temporales. Estudios similares basados en EEG encuentran los mismos resultados, mostrando un incremento significativo en la potencia en la banda alfa en los sensores situados en las regiones más próximas a donde se situó el terminal [19].

Aplicando la prueba de permutaciones aparecen diferencias significativas también en la región occipital y

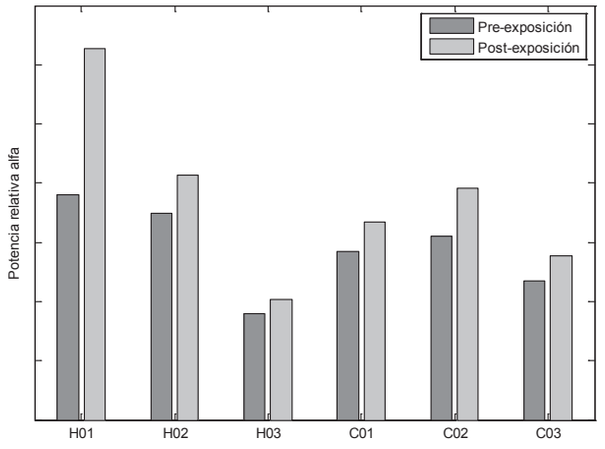


Figura 2. Potencia alfa relativa para cada sujeto antes y después de la exposición promediando todos los sensores. Los sujetos H01 a H03 son los sujetos con HEM, y los sujetos C01 a C03 son los controles.

en el promedio de toda la cabeza, tanto empleando únicamente los gradiómetros planares como empleando ambos tipos de sensores de forma combinada. La Figura 2 muestra la potencia alfa relativa promedio para cada sujeto, empleando tanto los magnetómetros como los gradiómetros planares. Tras la exposición, la potencia alfa relativa de todos los sujetos aumentó con respecto a los niveles anteriores al estímulo.

La mayor parte de los estudios similares basados en EEG [5][15][16][10][19][20] han obtenido resultados muy similares a los de este trabajo. Todos estos estudios coinciden en identificar la banda alfa como la más afectada por los efectos de las radiaciones electromagnéticas, lo cual coincide con el modelo descrito por GJ Hyland para GSM [2], según el cual existiría una frecuencia residual de pulsación de 8 Hz. Estudios similares, en los que se ha empleado un terminal UMTS, en el cual no existe esta frecuencia residual, en lugar de un terminal GSM, obtienen resultados diferentes [5]. Esto parece indicar que el campo electromagnético de 8 Hz generado por la conmutación del sistema GSM tiene un efecto no térmico sobre la actividad cerebral.

Es importante resaltar las limitaciones de este estudio. En primer lugar, el reducido número de sujetos dificulta el análisis estadístico, aumentando la probabilidad de un falso negativo. Aunque las pruebas de permutaciones han sido empleadas en la literatura para suplir esta limitación, pero se hace necesario aumentar el tamaño muestral. Además, sería interesante ampliar la muestra y crear dos grupos diferenciados entre sujetos sanos y enfermos con HEM, con el fin de comparar la reacción de cada grupo al estímulo. Por último, sería interesante observar los resultados de un análisis de fuentes, con el fin de definir las regiones cerebrales más afectadas por las radiaciones electromagnéticas del terminal.

4. Conclusiones

El presente trabajo ha analizado la actividad alfa cerebral en sujetos con hipersensibilidad electromagnética y sujetos sanos antes y después de mantener una conversación a través de un terminal GSM. Los resultados obtenidos parecen indicar que existe un efecto significativo en la actividad magnética cerebral causado de algún modo por el estímulo. Este efecto consiste en un aumento de la potencia alfa relativa, y se hace patente en las regiones temporales y la región occipital.

No obstante, puesto que el experimento no se ha contrastado frente a placebo, no es posible establecer definitivamente si el efecto es causado por la radiación emitida por el terminal, la conversación mantenida o algún otro efecto. Actualmente se encuentra en marcha un estudio frente a placebo cuyo objetivo es paliar esta limitación.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los miembros de la Asociación Española de Afectados por Hipersensibilidad Electromagnética y a los sujetos que actuaron como controles la participación desinteresada en este trabajo.

Referencias

[1] Guidelines for limiting exposure to time varying electric, magnetic and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys*, 74:494–522; 1998.

[2] Hyland GJ. Physics and biology of mobile telephony. *Lancet*, 356(9244):1833-6; 2000.

[3] Weisbrot D, Lin H, Ye L, Blank M, Goodman R. Effects of mobile phone radiation on reproduction and development in Drosophila melanogaster. *J Cell Biochem*, 89(1):48-55; 2003.

[4] Croft RJ, McKenzie RJ, Inyang I, Benke GP, Anderson V, Abramson MJ. Mobile phones and brain tumours: a review of epidemiological research. *Australas Phys Eng Sci Med*, 31(4):255-67; 2008.

[5] Croft RJ, Leung S, McKenzie RJ, Loughran SP, Iskra S, Hamblin DL, Cooper NR. Effects of 2G and 3G mobile phones on human alpha rhythms: Resting EEG in adolescents, young adults, and the elderly. *Bioelectromagnetics*, 31(6):434-44; 2010.

[6] Krause CM, Björnberg CH, Pesonen M, Hulten A, Liesivuori T, Koivisto M, Revonsuo A, Laine M, Hämäläinen H. Mobile phone effects on children's event-related oscillatory EEG during an auditory memory task. *Int J Radiat Biol*, 82(6):443-50; 2006.

[7] Lowden A, Akerstedt T, Ingre M, Wiholm C, Hillert L, Kuster N, Nilsson JP, Arnetz B. Sleep after mobile phone exposure in subjects with mobile phone-related symptoms. *Bioelectromagnetics*, 32(1):4-14; 2011.

[8] Cinel C, Boldini A, Fox E, Russo R. Does the use of mobile phones affect human short-term memory or attention? *Appl Cogn Psychol*, 22(8):1113–25; 2008.

[9] Kleinlogel H, Dierks T, Koenig T, Lehmann H, Minder A, Berz R. Effects of weak mobile phone - electromagnetic fields (GSM, UMTS) on well-being and resting EEG. *Bioelectromagnetics*, 29(6):479-87; 2008.

[10] Krause CM, Haarala C, Sillanmäki L, Koivisto M, Alanko K, Revonsuo A, Laine M, Hämäläinen H. Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during an auditory memory task: a double blind replication study. *Bioelectromagnetics*, 25(1):33-40; 2004.

[11] Johansson O. Electrohypersensitivity: state-of-the-art of a functional impairment. *Electromagn Biol Med*, 25(4):245-58; 2006

[12] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 102. Non-ionizing radiation, part II: radiofrequency electromagnetic fields. Lyon: International Agency for Research on Cancer (pendiente de publicación).

[13] Cardis E, Deltour I, Vrijheid M. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: Results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol*, 39(3):675-94; 2010.

[14] Perentos N, Croft RJ, McKenzie RJ, Cvetkovic D, Cosic I. The effect of GSM-like ELF radiation on the alpha band of the human resting EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008*, 2008:5680-3; 2008

[15] Curcio G, Ferrara M, Moroni F, D'Inzeo G, Bertini M, De Gennaro L. Is the brain influenced by a phone call? An EEG study of resting wakefulness. *Neurosci Res*. 53(3):265-70; 2005.

[16] Mann K, Röschke J. Sleep under exposure to high-frequency electromagnetic fields. *Sleep Med Rev*, 8(2):95-107; 2004.

[17] Hietanen M, Hämäläinen AM, Husman T. Hypersensitivity symptoms associated with exposure to cellular telephones: no causal link. Bioelectromagnetics, 23(4):264-70; 2002.

[18] Taulu S, Kajola M. Presentation of electromagnetic multichannel data: The signal space separation method. *J Appl Phys*, 97(12):124905-10; 2005.

[19] Reiser H, Dimpfel W, Schrober F. The influence of electromagnetic fields on human brain activity. *Eur J Med Res*, 1(1):27–32; 1995.

[20] Huber R, Graf T, Cote K, Wittmann L, Gallmann E, Mather D, Schuderer J, Kuster N, Borbely A, Achermann P. Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. *Neuroreport*, 11(15):3321–3325; 2000.

Detección y Cancelación de Actividad Ventricular Ectópica en Registros de Fibrilación Auricular Mediante Análisis de Componentes Principales

A. Martínez Rodrigo[1], R. Alcaraz Martínez[1], JJ. Rieta Ibáñez[2]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla La Mancha, España, arturo.martinez@uclm.es

[2] Biomedical Synergy , Dpto. Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia, España, jjrieta@upv.es

Resumen

Los latidos ectópicos presentan una morfología muy diferente a los normales, la cual puede provocar importantes perturbaciones en el análisis del electrocardiograma (ECG). Su aparición es frecuente en registros de fibrilación auricular (FA), dificultando considerablemente el proceso de extracción de la actividad auricular (AA) desde el ECG de superficie mediante técnicas basadas en la sustracción del complejo promedio. Dado que la caracterización de la AA es fundamental para el estudio de esta arritmia, en este trabajo se propone un método de cancelación de ectópicos como un paso previo a la extracción de dicha señal. En primer lugar, el algoritmo es capaz de diferenciar entre latidos normales y ectópicos con una precisión mayor del 99%. Posteriormente, mediante análisis de componentes principales, se obtiene la matriz de autovectores del conjunto de N ectópicos más parecidos al que se pretende cancelar en cada momento. Por último, el autovector de mayor varianza se emplea como plantilla de cancelación del ectópico bajo estudio. Para evaluar el rendimiento del método, se definió un índice capaz de medir la tasa de reducción del ectópico cancelado (TRE) y se analizaron valores de N de 5, 10, 20, 40 y 80 latidos. Los mejores resultados de cancelación se obtuvieron para un valor de N igual a 5 ectópicos, ya que en este caso se observó la mayor TRE (5,5). Además, también se apreció una tendencia decreciente en este índice a medida que aumentaba el valor de N. Consecuentemente, se puede concluir que el método propuesto presenta un comportamiento robusto para la cancelación de ectópicos, facilitando notablemente la posterior disociación entre actividad auricular y ventricular no ectópica.

1. Introducción

La aparición de latidos ectópicos ventriculares en el electrocardiograma (ECG) es un signo de alteración del proceso de despolarización cardiaco, que precede, en muchas ocasiones, la aparición de arritmias [1]. Aunque la cuantificación de esta alteración del ciclo cardiaco es útil para el estudio de algunas arritmias peligrosas, como la fibrilación o la taquicardia ventricular [2], su presencia normalmente dificulta el estudio desde el ECG de otras enfermedades. Éste es el caso del análisis de la fibrilación auricular (FA), que es la arritmia supraventricular más frecuentemente encontrada en la práctica clínica diaria [3]. Dicho estudio requiere la extracción de la actividad auricular (AA) en las mejores condiciones posibles. Sin embargo, puesto que para esta tarea no se puede emplear filtrado lineal, ya que la actividad auricular y ventricular se encuentran espectralmente solapadas en el ECG [3], la técnica más extendida, especialmente cuando se dispone de registros con un número limitado de derivaciones, es la basada en la sustracción del complejo QRST promedio. Dado que este método asume la hipótesis de que el complejo promedio puede representar de forma fiable cada latido individual [3], habitualmente aparecen pequeños residuos ventriculares en la señal de AA, debidos a los cambios morfológicos que provocan en los latidos la respiración y los movimientos del paciente [4]. Del mismo modo, la presencia de ectópicos ventriculares, los cuales presentan morfologías muy diferentes a los latidos normales, provocan residuos importantes en la señal de AA, que dificultan notablemente su caracterización. Para solucionar este problema, en la literatura se pueden encontrar variantes del método de sustracción del complejo promedio que proponen la creación de una plantilla de cancelación por cada morfología diferente que se encuentre en el ECG [5] e incluso la generación de una plantilla para cada uno de los latidos a cancelar [6]. Sin embargo, ninguna de estas alternativas presta atención al estudio individualizado de los ectópicos, los cuales normalmente se originan por un mecanismo muy diferente al de los latidos normales.

Así pues, en este trabajo, se presenta un método para la cancelación de latidos ectópicos en registros de FA de una sola derivación, el cual se puede considerar como un paso previo a la extración de la AA con cualquiera de los métodos existentes para tal fin. En dicho método la plantilla de cancelación se obtiene explotando la información redundante que existe en el conjunto de ectópicos más parecidos al que se pretende cancelar en cada momento haciendo uso de un análisis de componentes principales. Este algoritmo requiere la discriminación entre latidos normales y ectópicos, la cual se consigue en base a una caracterización morfológica del complejo QRST. Por último, hay que indicar que se realiza un estudio preliminar para encontrar el número de ectópicos que permite conseguir la mejor cancelación posible.

2. Método

2.1. Base de datos y preprocesado

La base de datos analizada estuvo compuesta de 20 ECGs de FA con una duración de 10 horas y un alta densidad de ectópicos ventriculares, obtenidos desde 15 y 5 pacientes de FA paroxística y persistente, respectivamente. Para el

estudio únicamente se empleó la derivación V1, la cual se remuestreó a 1kHz y se filtró paso alto, paso banda y banda eliminada para eliminar la deriva de la línea base, el ruido de alta frecuencia y la interferencia de la red eléctrica.

2.2. Detección de latidos ectópicos.

En primer lugar, cada pico R presente en el ECG, denominado como *y(n)*, se detectó mediante un método basado en la transformada Fasorial [7], etiquetándose como r_i. Después, en torno a éste, se delimitaron los puntos con un 30% de su amplitud y se denominaron γ_{iQRS-} y γ_{iQRS+} y se estableció una ventana temporal de 15 ms de duración para la búsqueda de un mínimo local, que se llamó r'_i. Alrededor de este punto se establecieron dos nuevos límites, ρ_{iQRS-} y ρ_{iQRS+}, siguiendo el mismo procedimiento que para delimitar γ_{iQRS-} y γ_{iQRS+}, ver la Figura 1.

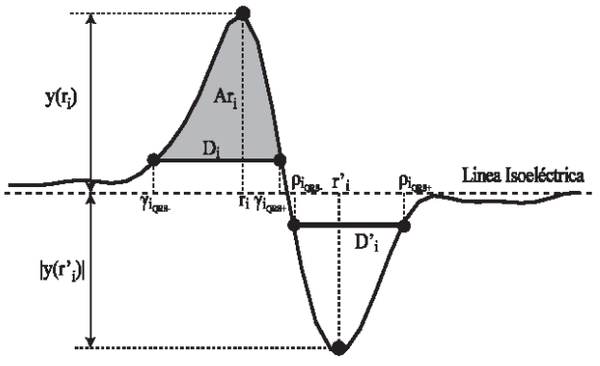


Figura 1. Representación gráfica de los descriptores usados para caractereizar morfológicamente los latidos y discriminar entre normales y ectópicos.

Una vez obtenidos estos límites, se definieron 5 descriptores morfológicos para caracterizar cada latido detectado. Estos fueron los siguientes:

- Área del complejo QRS (Ar_i), definida como la suma de la amplitud de las muestras entre los límites establecidos como γ_{iQRS-} y γ_{iQRS+}: $Ar_i = \sum_{\gamma_{iQRS+}}^{\gamma_{iQRS-}} y(k)$
- Numero de muestras entre γ_{iQRS-} y γ_{iQRS+}, (D_i), es decir, $D_i = \gamma_{iQRS+} - \gamma_{iQRS-}$.
- Numero de muestras entre ρ_{iQRS-} y ρ_{iQRS+}, (D'_i), es decir, $D'_i = \rho_{iQRS+} - \rho_{iQRS-}$.
- Amplitud del pico R, es decir, $y(r_i)$.
- Valor absoluto de la amplitud del mínimo local encontrado después del pico R, es decir, $|y(r'_i)|$.

Para clasificar un latido como normal o ectópico ventricular, sus descriptores se compararon con los correspondientes a los cinco latidos inmediatamente anteriores clasificados como normales. Además, se diseñó un esquema basado en cinco reglas de decisión, de manera que un latido se clasifica como normal cuando ninguna de ellas se cumple, ver Figura 2. Por contra, el latido se identifica como ectópico cuando, al menos, se satisface una de dichas reglas. Éstas se obtuvieron de forma experimental y se pueden expresar de forma matemática como las siguientes desigualdades:

- Regla 1: $Ar_i \geq 1.8 \cdot \overline{Ar}$,
- Regla 2: $D_i \geq 2 \cdot \overline{D}$,
- Regla 3: $D'_i \geq 2 \cdot \overline{D'}$,
- Regla 4: $y(r_i) \geq 2.5 \cdot \overline{y(r)}$,
- Regla 5: $|y(r'_i)| \geq 2.5 \cdot \overline{|y(r)|}$,

siendo $\overline{Ar}$, $\overline{D}$, $\overline{D'}$, $\overline{y(r)}$ y $\overline{|y(r')|}$ el valor medio de los descriptores correspondientes a los cinco latidos normales con los que se realiza la comparación. Obviamente, el método requiere, como punto de partida, la selección manual de 5 latidos normales, tal como ocurre en otros métodos publicados anteriormente para el mismo propósito [8].

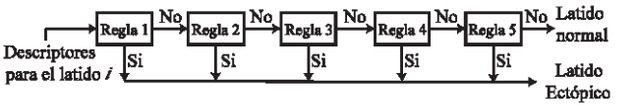


Figura 2. Esquema de las reglas de decisión empleadas para clasificar un latido como normal o ectópico.

2.3. Cancelación de latidos ectópicos.

Una vez detectados los ectópicos presentes en el ECG, se delinearon haciendo uso de la transformada Fasorial [7] y se limitaron a la longitud del más pequeño para facilitar su posterior sustracción. De esta forma, cada ectópico se puede representar por un vector columna tal como

$$x_i = [x_i(1) \quad x_i(2) \quad \dots \quad x_i(L-1) \quad x_i(L)]^T, \qquad (1$$

donde L es el número de muestras.

Tal como se ha comentado anteriormente, para generar la plantilla de cancelación de cada ectópico, únicamente se consideraron los N latidos más parecidos a él. La similitud entre ectópicos se obtuvo utilizando el coeficiente de correlación de Pearson (κ), el cual se puede obtener para los latidos i-ésimo y j-ésimo como

$$\kappa = \frac{E[x_i \tilde{x}_j]}{\sigma_i \sigma_j}, \qquad (2$$

siendo $E[\cdot]$ la esperanza y σ_i y σ_j la desviación estándar de ambos ectópicos. No obstante, cabe resaltar que el ectópico j-ésimo se adaptó en amplitud al ectópico i-ésimo para una mejor comparación morfológica de ambos latidos, de tal forma que

$$\tilde{x}_j = \frac{y(r_i) - y(r'_i)}{y(r_j) - y(r'_j)} x_j. \qquad (3$$

Por otro lado, la redundancia temporal del conjunto de N ectópicos se explotó mediante el análisis de sus componentes principales. Así, para el i-ésimo ectópico, los N ectópicos más parecidos se agruparon en la matriz $X_i \in R^{LxN}$, de tal forma que (4

$$X_i = [x_{i1}, x_{i2}, \ldots, x_{iN}].$$

Las componentes principales de esta matriz se obtuvieron por descomposición de valores singulares, tal que

$$X_i = U_i S_i V_i^T, \quad (5$$

donde $U_i \in R^{LxN}$ es una matriz unitaria que cumple que $U_i U_i^T = I$, siendo I la matriz identidad, $S_i \in R^{NxN}$ es una matriz diagonal, y $V_i \in R^{NxN}$ cumple que $V_i V_i^T = I$. La matriz $U_i = [u_{i1}, u_{i2}, \ldots, u_{iN}]$ contiene las N componentes principales normalizadas de X_i, siendo sus coeficientes de correlación cruzada nulos. Los autovalores, es decir, los coeficientes de amplitud correspondientes a las componentes principales, se corresponden con la diagonal de S_i. Teniendo en cuenta que la primera componente principal u_{i1}, es decir, el autovector con mayor varianza, podría ser considerado como la representación madre del ectópico i-ésimo [6], este vector se consideró como la plantilla de cancelación del ectópico bajo estudio. Así, la eliminación de este ectópico se obtuvo como

$$\hat{y}_i = x_i - \tilde{u}_{i1}, \quad (6$$

siendo $\tilde{u}_{i1}$ el vector u_{i1} adaptado en amplitud, siguiendo el procedimiento indicado en la ecuación (3).

2.4. Evaluación del rendimiento.

El rendimiento del detector de ectópicos propuesto se comparó con otras dos técnicas publicadas previamente por los autores Krasteva & Jekova [8] y Acar et al [9], las cuales se implementaron a partir de la información encontrada en los artículos referenciados. Dado que la base de datos utilizada en este estudio no contenía anotaciones, cada latido fue clasificado como normal o ectópico por tres cardiólogos. Cabe destacar que se descartaron aquellos latidos en los que hubo discrepancia en su clasificación. Estas anotaciones se utilizaron para evaluar la precisión de la detección de ectópicos de cada uno de los métodos analizados. Así para cada uno de ellos se calculó su sensibilidad (S_e) y su predictividad positiva (P^+) como

$$S_e = \frac{VP}{VP + FN}, \quad (7$$

$$P^+ = \frac{VP}{VP + FP}, \quad (8$$

siendo VP el número de verdaderos positivos (ectópicos clasificados correctamente), FN el numero de falsos negativos (ectópicos clasificados incorrectamente) y FP el número de falsos positivos (latidos normales clasificados incorrectamente).

Respecto a la extracción de la AA desde registros reales de ECG, la única prueba que indica una buena cancelación de un latido, es la ausencia de residuo ventricular después de la sustracción de su plantilla [6]. Desafortunadamente, en la literatura todavía no se ha publicado un parámetro capaz de cuantificar de forma robusta este residuo ventricular. Por este motivo, se propone un nuevo índice para estimar la tasa de reducción del ectópico (TRE) después de su cancelación. Así, para el complejo i-ésimo, dicho parámetro se define como:

$$TRE_i = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{L} y(k)^2}{\sum_{k=1}^{L} \hat{y}(k)^2}} \quad (9$$

La Figura 3 muestra visualmente el comportamiento de este índice, pudiéndose observar que cuanto mayor es el residuo ventricular después de la cancelación, menor es su valor.

3. Resultados

El funcionamiento del detector de ectópicos propuesto en este trabajo, así como el del método de Krasteva & Jecova [8] y el de Acar et al [9], en términos de sensibilidad y predictividad positiva, se muestra en la Tabla 1. Como se puede observar, el aquí propuesto consigue un mejor rendimiento que los otros dos, ya que clasificó correctamente el 99,88% de los latidos analizados, siendo la capacidad diagnóstica de los otros dos bastante más reducida. Cabe destacar que el número total de latidos analizados fue de 997.387, de los cuales los cardiólogos clasificaron 32.294 como ectópicos.

Método	VP	FP	FN	S_e (%)	P^+ (%)
Este trabajo	31848	696	446	98.62	97.86
Krasteva & Jekova	30327	29714	1967	93.91	50.51
Acar et al	10153	8303	22141	31.44	55.01

Tabla 1. *Funcionamiento de los detectores de ectópicos analizados en este trabajo.*

Por otro lado, con el fin de obtener una primera aproximación al valor de N que conseguirá la mejor cancelación de ectópicos posible, cada uno de ellos se canceló con la plantilla ventricular generada desde sus 5, 10, 20, 40 y 80 complejos más parecidos. Así, en la Tabla 2, se presenta la TRE, en valor medio para todas las señales analizadas, conseguida por el método de cancelación propuesto para cada valor de N. Como se puede apreciar, la mejor cancelación se obtuvo cuando se empleó un valor de N igual a 5 ectópicos, ya que en este

caso se observa la mayor tasa de reducción ectópica. De hecho, se puede ver una tendencia decreciente en dicha tasa de reducción a medida que aumenta N. Como un ejemplo gráfico, la Figura 3 muestra un segmento de ECG después de la cancelación de todos los ectópicos con N = 5, 20 y 80 latidos, pudiéndose observar también que el residuo ventricular aumenta cuando aumenta N.

N	5	10	20	40	80
Media	5.55	5.23	4.77	3.88	2.95
std	1.21	1.06	0.92	0.95	0.96

Tabla 2. *Funcionamiento de la cancelación de ectópicos, en términos de la TRE, con distintos valares de N.*

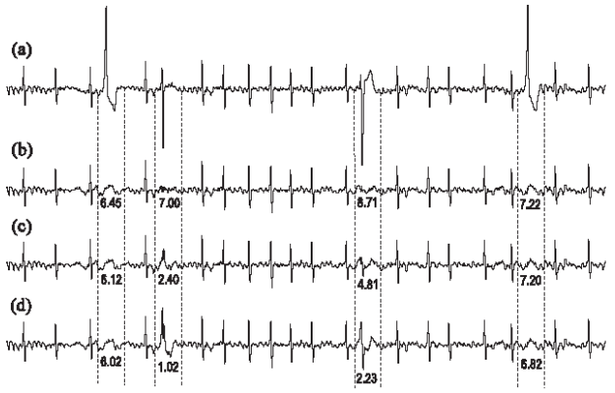


Figura 3. *Ejemplo de cancelación de ectópicos en un ECG real (a) haciendo uso de la plantilla generada desde los (b) 5, (c) 20 y (d) 80 latidos más parecido a aquel bajo estudio.*

4. Discusión y conclusiones

El método propuesto de cancelación de ectópicos requiere una identificación previa de este tipo de latidos. Aunque en la literatura se pueden encontrar algoritmos para tal propósito, como el de Krasteva & Jecova [8] o el de Acar et al [9], estos no se han diseñado específicamente para tratar con las peculiaridades que presentan los registros de FA. De hecho, una parte importante de estos algoritmos se basa en estudiar la regularidad de la serie RR, cuyo uso resulta inapropiado en FA debido a la elevada irregularidad ventricular durante esta arritmia [4]. Esto podría justificar el contraste entre los buenos resultados mostrados por ambos métodos en su publicación inicial y los notablemente malos obtenidos en este trabajo, ya que la bases de datos con las que se validaron inicialmente (MIT-BIH Arrythmia Database [10]) solo contenían un 9% de registros de FA. Consecuentemente, se puede concluir que se ha propuesto un método capaz de diferenciar de forma robusta entre latidos normales y ectópicos en registros de FA.

Por otro lado, un estudio previo sobre la cancelación de latidos normales ha mostrado que la extracción de la AA con el menor residuo ventricular posible se consigue cuando la plantilla de cancelación se genera desde los latidos que más se parecen a aquel bajo análisis [6]. Por este motivo, en este trabajo, la plantilla de cancelación de cada ectópico también se obtuvo desde los complejos que más se parecían a él. Sin embargo, en este caso, a diferencia de lo que ocurría para latidos normales donde el número óptimo de latidos resultó estar entre 25 y 30 [6], la mejor cancelación se obtuvo con 5 ectópicos. Además, también en contraste de lo que sucedía para latidos normales, a medida que aumentaba el número de ectópicos considerados para generar la plantilla de cancelación, también aumentaba el residuo ventricular en la AA. Por tanto, se puede concluir que aunque existe mayor variabilidad en la morfología de latidos ectópicos que en la de latidos normales, el uso del autovector de mayor varianza del conjunto de complejos más similares a aquel bajo estudio como plantilla ventricular permite obtener una cancelación de ectópicos de calidad. No obstante, es importante resaltar que este trabajo sólo presenta resultados preliminares, que deben completarse con estudios más detallados.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos de investigación TEC2010-20633 del Ministerio de Ciencia e Innovación, y PII11-0194-8121 y PII1C09-0036-3237 de la Junta de Comunidades de Castilla la Mancha.

Referencias

[1] G.A. Ng, "Treating patients with ventricular ectopic beats," Heart, vol. 92, no. 11, pp. 1707–12, Nov 2006.

[2] H.J. Wellens, A.P. Gorgels, and H. Munter, "Cardiac arrest outside of a hospital: how can we improve results of resuscitation?" Circulation, vol. 107, no. 15, pp. 1948–50, 2003.

[3] L. Sörnmo, M. Stridh, D. Husser, A. Bollmann, and S. B. Olsson, "Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management," Philos Transact A Math Phys Eng Sci, vol. 367, no. 1887, pp. 235–53, Jan 2009.

[4] S. Petrutiu, J. Ng, G.M. Nijm, H. Al-Angari, S. Swiryn, and A.V. Sahakian, "Atrial fibrillation and waveform characterization. a time domain perspective in the surface ECG," IEEE Eng Med Biol Mag, vol. 25, no. 6, pp. 24-30, 2006.

[5] M. Lemay, J.-M. Vesin, A. van Oosterom, V. Jacquemet, and L. Kappenberger, "Cancellation of ventricular activity in the ecg: evaluation of novel and existing methods," IEEE Trans Biomed Eng, vol. 54, no. 3, pp. 542–6, Mar 2007.

[6] R. Alcaraz and J. J. Rieta, "Adaptive singular value cancelation of ventricular activity in single-lead atrial fibrillation electrocardiograms," Physiol Meas, vol. 29, no. 12, pp. 1351–69, Dec 2008.

[7] A. Martínez, R. Alcaraz, and J. J. Rieta, "Application of the phasor transform for automatic delineation of single-lead ecg fiducial points," Physiol Meas, vol. 31, no. 11, pp. 1467–85, Nov 2010.

[8] V. Krasteva and I. Jekova, "Qrs template matching for recognition of ventricular ectopic beats," Ann Biomed Eng, vol. 35, no. 12, pp. 2065–76, Dec 2007.

[9] B. Acar, I. Savelieva, H. Hemingway, and M. Malik, "Automatic ectopic beat elimination in short-term heart rate variability measurement," Comput Methods Programs Biomed, vol. 63, no. 2, pp. 123–31, Oct 2000.

[10] G. B. Moody and R. G. Mark, "The MIT-BIH arrhythmia database on CD-ROM and software for use with it," Computers in Cardiology, vol. 17, pp. 185–188, 1990.

Métodos de segmentación y seguimiento de estructuras para vídeo laparoscópico

P. Sánchez-González[1,2], M. Luna Serrano[1,2], A. Fernández Pérez[1,2], I. Oropesa García[1,2], J.A. Sánchez Margallo[3], F.M. Sánchez Margallo[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, España, {psanchez,mluna,afernandez,ioropesa,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, {jasanchez,msanchez}@ccmijesususon.com

Resumen

En este artículo se presenta el diseño, implementación y evaluación de tres métodos que permiten realizar la detección y el seguimiento de estructuras de interés seleccionadas por el usuario a lo largo de un conjunto de fotogramas de vídeo quirúrgico. El objetivo de estos métodos es la extracción de la información relativa a las estructuras presentes en una determinada escena quirúrgica en entornos de formación o durante los procedimientos de mínima invasión. Los resultados muestran su directa aplicabilidad a entornos didácticos, por ser técnicas semiautomáticas en las que se requiere interacción del usuario.

1. Introducción

La introducción en rutina clínica de la cirugía de mínima invasión (CMI) ha llevado consigo la necesidad de adquisición de nuevas habilidades quirúrgicas, y con ella, el desarrollo de nuevos métodos, algoritmos y dispositivos de formación [1] [2]. Por otra parte, los sistemas de navegación y cirugía guiada por imagen proporcionan al cirujano información necesaria sobre las estructuras que se deben intervenir o preservar y los márgenes de seguridad que se deben respetar durante las intervenciones. Una novedosa investigación aboga por potenciar el empleo del vídeo quirúrgico tanto fuera como dentro del quirófano, precisándose el desarrollo de métodos y algoritmos para analizar y procesar las imágenes que son capturadas por el endoscopio [3].

Un objetivo de este análisis de imágenes de laparoscopia es alcanzar la detección y el seguimiento de los objetos de interés de la escena quirúrgica (fundamentalmente instrumental y estructuras anatómicas) [4][5]. Este análisis puede realizarse con dos objetivos principales: realizar el seguimiento de un determinado órgano y del instrumental durante una intervención quirúrgica o facilitar la docencia de estas técnicas mediante el análisis de los movimientos del instrumental, tanto en entornos de formación (simuladores físicos) como de quirófano [3].

El diseño, desarrollo e implementación de métodos de segmentación de estructuras anatómicas es un campo de alto interés para la investigación en CMI. En función del tiempo de ejecución y otros parámetros que evalúan la precisión y la exactitud de la segmentación, estos métodos podrán ser utilizados para el tratamiento de las imágenes en tiempo real (cirugía guiada por imagen) o para el tratamiento de imágenes con fines educativos.

En este trabajo se han diseñado, implementado y evaluado tres algoritmos de segmentación semiautomáticos de estructuras anatómicas. Estos algoritmos requieren de la interacción con el usuario para realizar una estimación inicial del área a segmentar, por lo que se plantea su uso fundamental para aplicaciones que no requieran de procesado automático en tiempo real. En ese sentido, los algoritmos se incluyen en entornos de formación de nuevos cirujanos, integrándolos en herramientas de autoría que permitan la edición de los vídeos quirúrgicos con fines didácticos [6].

2. Metodología

En el presente trabajo de investigación se han diseñado y desarrollado tres métodos semiautomáticos que permiten segmentar y seguir la estructura anatómica seleccionada por el usuario. Para la implementación de estos métodos se ha empleado la librería OpenCV que utiliza el lenguaje de programación C++.

La validación se ha llevado a cabo en un ordenador Intel Core2 Duo a 3GHz, 4 GB de RAM y Windows 7 Professional 32 bit. Para su realización, se ha optado por una metodología basada en una segmentación manual de la estructura anatómica de interés sobre todos los fotogramas. Con el fin de obtener resultados comparables, se emplea la misma base de vídeos quirúrgicos para evaluar todos los métodos desarrollados. Se han utilizado 5 secuencias de vídeo obtenidas por laparotomía sobre un modelo porcino, que recojan gran parte de la variabilidad de las condiciones de las imágenes quirúrgicas: diferentes entornos con zoom, iluminaciones variables, diferentes estructuras anatómicas, etc. Todos tienen una duración aproximada de 1,5 segundos y constan de 36 fotogramas.

Los parámetros que se van a utilizar para evaluar los métodos implementados, descritos en [9] y [10], incluyen: tiempo de ejecución (s), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Para realizar la evaluación se van a utilizar 5 secuencias de video que se describen a continuación:

- Secuencia 1: se visualiza el hígado, la vesícula biliar, parte del intestino y la pinza laparoscópica. El objetivo de la segmentación en este video es la vesícula biliar.
- Secuencia 2: se visualizan varios lóbulos del hígado y parte del intestino. Se va a segmentar uno de los lóbulos del hígado.
- Secuencia 3: se visualiza el hígado, la vesícula biliar y parte de la pared abdominal. La vesícula biliar es el objetivo de realizar la segmentación en el video.
- Secuencia 4: se visualizan dos lóbulos del hígado, bazo y el intestino delgado. Se va a segmentar uno de los lóbulos del hígado.
- Secuencia 5: se visualiza el hígado, el bazo, el intestino, la pared abdominal y la pinza laparoscópica. El objetivo de la segmentación en este video es el hígado.

A continuación se describen cada uno de los tres métodos que han sido diseñados e implementados.

2.1. Método basado en el ratio del histograma.

Este método, histo-ratio, explota la información extraída del histograma y el cálculo de un ratio del mismo con la finalidad de ajustar todo lo posible la región de la imagen donde se va a realizar la búsqueda de la estructura seleccionada por el usuario.

En primer lugar, se realiza un suavizado de la imagen para eliminar el ruido originado por los medios de adquisición de la imagen. A continuación se calcula el histograma de la imagen completa (*bin_hist_imagen_completa*) y el histograma de la región de interés (*bin_hist_roi*). El ratio del histograma se calcula según lo marcado por la siguiente expresión:

$$ratio = \frac{bin_hist_imagen_completa}{bin_hist_roi}$$

El ratio del histograma permite eliminar de la imagen los colores de la estructura presentes en el resto de la escena quirúrgica. Finalmente, esta información se utiliza para aplicar el algoritmo CAMSHIFT (*Continously Adaptive Mean Shift*) [7], que calcula la región más probable del nuevo fotograma en la que se puede encontrar la estructura anatómica seleccionada por el usuario.

2.2. Método basado en los espacios de la imagen.

Este método se fundamenta en la recopilación de la distinta información que se obtiene en cada uno de los espacios de imagen. En concreto, se obtiene información de los espacios RGB, GRAY y HSV. A continuación, se obtiene tanto la media (*mean*) como la desviación típica (*stddev*) del valor de la intensidad en la región de interés y se calcula el umbral máximo (*max*) y mínimo (*min*) que determinan las regiones de los siguientes fotogramas que pueden resultar de interés:

$$\min = mean - 1.5 * stddev$$
$$\max = mean + 1.5 * stddev$$

En el caso de que exista una región en el siguiente fotograma cuyos parámetros se encuentran dentro de esos umbrales, se tomará como región de interés y se resaltará en la imagen con un rectángulo o con el contorno de esa región en función de la elección del usuario.

2.3. Método basado en la detección de la forma.

El diseño de este método de segmentación de estructuras se basa en el algoritmo "*Template-Matching*" [8]. En primer lugar, se extrae de la imagen la semilla seleccionada por el usuario. Esta semilla se utilizará como patrón, por lo que será utilizada para buscar en los sucesivos fotogramas información similar a la contenida en ella. Esta semilla define en cada fotograma una región de interés. La posición de esa región dentro de la imagen se calcula en cada fotograma y se obtiene un conjunto de puntos denominados de interés. Estos puntos indican la localización en la imagen de la estructura anatómica seleccionada. El modelo de visualización empleado incluye el marcado del área detectada con un rectángulo.

3. Resultados y Discusión

En este apartado se va a realizar una descripción de los resultados obtenidos al comparar la segmentación obtenida por cada uno de los métodos con una segmentación manual, empleada como *gold* estándar. A continuación se discute cada uno ellos y se analiza su adecuación a los entornos propuestos.

En la Figura 1 se observa el resultado de la segmentación manual en uno de los fotogramas de los 5 videos utilizados.

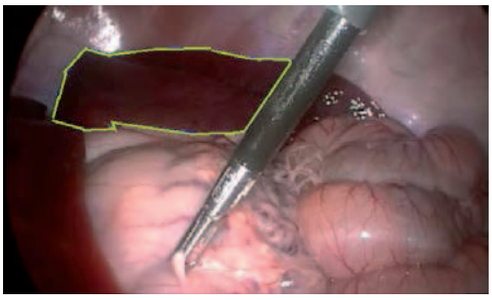


Figura 1. *Resultado de realizar la segmentación manual.*

3.1. Método histo-ratio.

En la Tabla 1 se puede observar la evolución del valor de cada uno de los parámetros de evaluación en función de la secuencia de vídeo.

Vídeos	S	E	VPP	VPN
1	21,1%	99,9%	66,5%	99,8%
2	45,0%	90,4%	36,8%	99,7%
3	30,7%	99,9%	46,1%	99,8%
4	20,2%	95,4%	32,3%	74,5%
5	91,5%	99,2%	91,1%	99,2%
Promedio	42,2%	97,0%	48,6%	94,7%

Tabla 1 *Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del método histo-ratio.*

El tiempo de ejecución de este método ha sido de 10,32 segundos en promedio. La sensibilidad presenta unos

valores constantes y próximos al 45%, con un valor medio de 42,2%. El valor predictivo positivo tiene un valor medio del 48,6% fluctuando los valores entre el 33% y el 91%. Se puede afirmar que a pesar de que los valores no superen el 50%, la estructura segmentada en todos los casos se aproxima correctamente a la estructura de interés en todos los casos. El motivo de que en algunos casos estos valores sean relativamente bajos se debe principalmente a que la superficie de la segmentación no cumbre la totalidad de la estructura de interés.

La especificidad media es del 97%, con lo que este método descarta correctamente aquellos píxeles que no corresponden a la estructura anatómica de interés. En cuanto al valor predictivo negativo, el método alcanza unos valores en torno al 100%.

El resultado visual en uno de los vídeos queda recogido en la Figura 2. Al compararlo con la Figura 1, se puede comprobar cómo el área segmentada por el método se ajusta con bastante precisión a l a zona segmentada de manera manual.

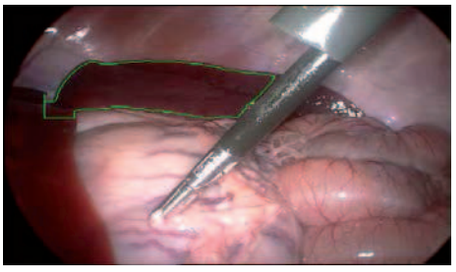


Figura 2. *Resultado al aplicar el método histo-ratio.*

3.2. Método espacios imagen

La Tabla 2 recoge los resultados obtenidos para cada uno de los vídeos empleados en la validación de los métodos.

Vídeos	S	E	VPP	VPN
1	10%	99,7%	20%	99,8%
2	12%	90,7%	20%	99,5%
3	17%	99,5%	13,5%	99,2%
4	22%	67,0%	27%	63,7%
5	68%	98,4%	80,3%	97,2%
Promedio	24%	93,0%	32,0%	91,7%

Tabla 2 *Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del método espacios-imagen*

El tiempo medio de ejecución de este método para las secuencias de vídeo empleadas es de 1,07 segundos. La sensibilidad oscila entre los valores del 10% al 68%, tomando un v alor medio del 24%. El valor predictivo positivo fluctúa entre el 20% y el 81%, tomando un valor medio del 32%. La oscilación de estos valores se debe a la estructura anatómica que va a ser segmentada.

La especificidad tiene unos valores muy altos, entre el 67% y el 100%. Su valor medio es de 93%. El valor predictivo negativo tiene un valor medio del 91,7% y fluctúa entre el 64% y el 100%. Los datos obtenidos de estos dos últimos parámetros muestran la eficacia del método, que descarta correctamente los píxeles que no corresponden a la estructura anatómica de interés.

En la Figura 3 se pueden observar los resultados obtenidos en una de las secuencias de video. Para ello se resalta la estructura detectada con un rectángulo:

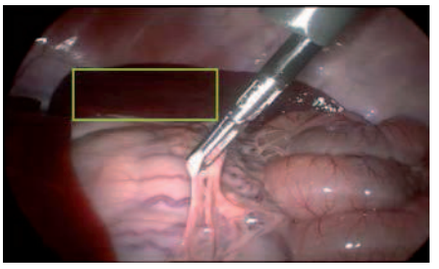


Figura 3. *Resultado al aplicar el método espacios imagen.*

3.3. Método basado en la detección de la forma.

En la Tabla 3 se puede observar la evolución de los parámetros de evaluación en función de la secuencia de video.

Vídeos	S	E	VPP	VPN
1	31%	99,7%	70%	99,8%
2	23%	99,2%	59%	99,7%
3	35%	99,7%	28,7%	99,8%
4	17%	99,2%	50%	74,5%
5	91%	99,2%	91,3%	99,2%
Promedio	39%	99,5%	59,4%	94,6%

Tabla 3 *Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del método basado en la forma*

El tiempo medio de ejecución de este método es de 5,34 segundos. La sensibilidad toma valores entre el 17% y el 91%, teniendo un valor medio del 39%. El valor predictivo positivo medio es del 59,4%. A pesar de la alta variabilidad de estos parámetros, se observa por tanto que la segmentación cubre el área de la estructura anatómica de interés.

La especificidad presenta valores estables, con un valor medio del 99,5% y el valor predictivo negativo medio es del 94,6%. Con estos valores se puede afirmar que el algoritmo descarta correctamente aquellos píxeles que no corresponden a la región de interés en las secuencias de video analizadas.

A modo de ejemplo, la Figura 4 muestra los resultados obtenidos en una de las secuencias de vídeo:

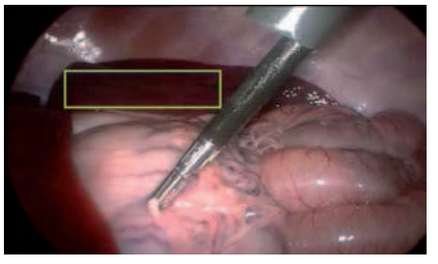


Figura 4. *Resultado al aplicar el método basado en la detección de la forma.*

La Tabla 4 recoge los valores medios de cada uno de los parámetros de evaluación en los tres métodos implementados. Como se observa los valores de estos parámetros varían en función de la estructura de interés

segmentada. Los mejores valores se han obtenido en las secuencias en las que se ha segmentado el hígado. Esto es debido a que el hígado presenta en todas las secuencias unas características concretas que le diferencian significativamente del entorno anatómico en el que se encuentra, no ocurriendo lo mismo en el caso de la vesícula biliar.

Método	S	E	VPP	VPN	Tiempo ejecución
Histo-ratio	42,2%	97,0%	48,6%	94,7%	10,32 s
Espacios - imagen	24%	93,0%	32,0%	91,7%	1,07 s
Basado en la forma	39%	99,5%	59,4%	94,6%	5,34 s

Tabla 4 *Parámetros de evaluación de los métodos desarrollados.*

El valor de la especificidad y del VPN se aproxima a valores del 100% en los tres métodos por lo que se puede afirmar que descartan correctamente los píxeles que no pertenecen a la estructura anatómica de interés. Por lo tanto, la estructura anatómica de interés seleccionada no afecta a estos dos parámetros.

En los parámetros relativos a la sensibilidad y al VPP se aprecian las mayores diferencias entre secuencias. Esto se debe principalmente a dos motivos: el primero es el tipo de recuadro que se emplea. En el caso de usar el contorno de la estructura de interés los resultados mejoran en comparación con el rectángulo sobre el área de interés. Esto se debe a que el área cubierta por el contorno es mayor que en el caso del rectángulo y por tanto el número de píxeles que se incluyen dentro de la región de interés es mayor.

A pesar de la variabilidad comentada anteriormente, la región segmentada se ajusta correctamente a la estructura anatómica de interés. Como se puede observar es el método del histo-ratio y el método basado en la forma los que obtienen valores más altos, en torno al 90%.

En cuanto al tiempo de ejecución, el método histo-ratio presenta los valores más elevados, mientras que los otros dos métodos tiene un tiempo de ejecución similar. Estos últimos presentan un coste computacional que los hace viables para su integración en entornos de formación quirúrgicos.

Al ser semiautomáticos, todos los métodos se encuentran condicionados por la semilla introducida por el usuario. Esta influencia es mayor en el método de detección de la forma ya que este método toma las características iniciales de la semilla y no lleva a cabo una actualización del patrón de búsqueda a lo largo del algoritmo.

4. Conclusiones

La incorporación de las técnicas de CMI en rutina clínica lleva asociada la necesidad de desarrollar nuevas metodologías de formación de nuevos cirujanos y de sistemas de navegación quirúrgicos que aporten información relevante durante la propia intervención. El análisis de la imagen captada por el endoscopio permite proporcionar al cirujano información de utilidad acerca de la escena quirúrgica de manera no intrusiva. Así, su procesamiento permite llevar a cabo la localización y seguimiento de los elementos de interés del escenario.

En este trabajo se han diseñado, implementado y evaluado tres métodos semiautomáticos que permiten detectar y seguir la estructura de interés seleccionada por el usuario. Los tres métodos desarrollados ofrecen buenos resultados para entornos de formación quirúrgicos, aunque para su completa validación es necesaria la realización de un estudio más completo que haga uso de un mayor número de secuencias de vídeo quirúrgicas de distinta naturaleza y duración. La elección final de uso de los métodos deberá hacerse en función del compromiso entre tiempo de ejecución, exactitud, precisión y robustez deseada.

Agradecimientos

El trabajo de investigación ha sido parcialmente financiado por el proyecto intramural del CIBER-BBN THEMIS.

Referencias

[1] Chekan EG., Pappas .N. General principles of minimally invasive surgery. *Basic Science and Clinical Evidence*, 2001, pp. 429-453.

[2] Cuschieri A. Laparoscopic surgery: current status, issuesand future developments. *Surgeon*, 3(3), 2005, pp125-138.

[3] Sánchez-González P, Cano AM, Oropesa I, Sánchez-Margallo FM, del Pozo F, Lamata P, Gómez EJ. Laparoscopic Video Analysis for Training and Image Guided Surgery. *Minimally Invasive Theraphy & Allied Technologies* (in press), 2011.

[4] Cano AM, Vara I, Sánchez-González P, Gómez, EJ. Laparoscopic image analysis for automatic tracking of surgical tools. *Proceedings of Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2008),* vol.3 suppl. 1, 2008, pp. S279.

[5] Sánchez-González P, Gayá F, Cano AM, Gómez, EJ. Segmentation and 3D reconstruction approaches for the design of laparoscopic augmented reality environments. *Lecture Notes in Computer Science*, 2008, pp.127-134.

[6] Sánchez-González P, Fernández A, Oropesa I, Noguera J, Sánchez-Margallo FM, Burgos D, Gómez EJ. Herramienta de autoría de contenidos didácticos multimedia para entorno de formación colaborativo en Cirugía de Mínima Invasión. *Revista de Educación a Distancia (RED)*, vol. 28, 2011, pp. 1-9.

[7] Bradski GR. Computer vision face tracking as a component of a perceptual user interface. *In Workshop on Applications of Computer Vision*, 1998, pp. 214–219

[8] Zhao L, Davis LS. Closely coupled object detection and segmentation. *Computer Vision,* vol. 1, *2005,* pp. 454-461,

[9] Pérez Rodríguez R et al. Segmentación y seguimiento de estructuras en imágenes laparoscópicas. Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB2008), 2008, pp.108-111.

[10] Gil Rodríguez JL. Evaluación de calidad en la segmentación de imágenes. Reporte Técnico: Reconocimiento de patrones. ISSN: 2072-6287

La relevancia de las métricas de movimiento en la evaluación objetiva de habilidades motoras en cirugía laparoscópica

I. Oropesa García[1,2], M.K. Chmarra[3], P. Sánchez-González[1,2], P. Lamata de la Orden[1], F.M. Sánchez-Margallo[4], F.W. Jansen[3,5], J. Dankelman[3], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; {ioropesa,psanchez,lamata,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Zaragoza, España

[3] Department of BioMechanical Engineering. Faculty of Mechanical, Maritime and Materials Engineering (3mE), Delft University of Technology, Delft, Países Bajos; {m.k.chmarra,j.dankelman}@tudelft.nl

[4] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España, msanchez@ccmijesususon.com

[5] Department of Gynecology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos, f.w.jansen@lumc.nl

Resumen

El presente trabajo investiga la relevancia de las métricas de movimiento en la evaluación objetiva de habilidades laparoscópicas, así como su correlación directa a dichas habilidades. Se ha realizado una validación de construcción de tres nuevas tareas para la evaluación de cirujanos. Para registrar los movimientos, se ha empleado el sistema de tracking TrEndo. 42 voluntarios (16 noveles, 22 residentes y 4 expertos) participaron en el experimento. Los resultados muestran que tiempo, camino recorrido y profundidad son métricas de evaluación válidas para un amplio espectro de habilidades. Otras métricas como la brusquedad de movimientos o el tiempo muerto demuestran validez en tareas bi-manuales. Métricas como la brusquedad o la velocidad media muestran un alto grado de independencia con respecto a los objetivos de la tarea a realizar. Se verifica la utilidad de este tipo de métricas, si bien son necesarios nuevos estudios que corroboren los resultados alcanzados.

1. Introducción

La importancia que ha cobrado la cirugía laparoscópica en las últimas décadas se ve reflejada en el continuo aumento de procedimientos que se abordan mediante este tipo de técnicas quirúrgicas. Las múltiples ventajas que suponen para el paciente (menor trauma tisular, menor morbilidad, menor estancia hospitalaria y recuperación más rápida) justifican el cambio en el entorno quirúrgico, donde se imponen ciertas limitaciones al cirujano debido a la manipulación indirecta de los órganos a través de un monitor bidimensional que muestra la señal captada por el endoscopio [1].

La formación y acreditación de nuevos cirujanos versados en este tipo de técnicas está siendo objeto de un cambio de paradigma en los últimos años, de un modelo basado en tutelas maestro-aprendiz hacia programas formativos objetivos y estructurados [2][3]. Estos modelos abogan por retrasar el momento en que los residentes se involucren activamente en una cirugía real hasta el momento en que hayan adquirido las habilidades motoras necesarias. En consecuencia, las primeras etapas de formación se llevan a cabo en entornos de laboratorio, mediante el uso de simuladores físicos y virtuales [2].

El desarrollo de sistemas de seguimiento de objetos junto con los avances en tecnología software, han permitido refinar los métodos de entrenamiento y evaluación empleados. Entre ellos, podemos encontrar (1) simuladores físicos aumentados con tracking del instrumental quirúrgico, como ICSAD [4] o TrEndo [5]; y (2) simuladores de realidad virtual como LapMentor [6], o SINERGIA [7]. Generalmente, los sistemas de seguimiento emplean tecnologías de sensores, que modifican la ergonomía del instrumental y los hacen poco prácticos para entornos de quirófano [8]. Como alternativa, se propone la posibilidad de construir un sistema basado en la localización espacial del instrumental laparoscópico mediante el análisis del vídeo del endoscopio [9].

Ligados a estos sistemas, existen una serie de métricas de evaluación recurrentes relacionadas con el movimiento del instrumental, que es necesario conocer bien de cara al diseño de un sistema de evaluación basado en vídeo. Sin embargo, en general la validez de construcción (la capacidad de la métrica de distinguir entre cirujanos de distinta experiencia) de muchas de ellas no está claramente establecida [10]. Además, estas métricas se suelen considerar independientemente de la tarea que se lleva a cabo y la habilidad que se evalúa. En consecuencia, la evaluación de la pericia se supedita a la elección de parámetros ofrecidos por el sistema empleado, independientemente de su utilidad real [11].

El propósito de este estudio es profundizar en la relevancia de las métricas de evaluación relacionadas con el movimiento del instrumental quirúrgico. En concreto, se pretenden establecer relaciones entre métricas válidas y habilidades quirúrgicas concretas. Para tal fin, se han diseñado y construido tres tareas específicas de simulador físico para la evaluación de habilidades quirúrgicas, en colaboración con expertos docentes de cirugía laparoscópica. Posteriormente, se plantea un experimento de validación combinando seguimiento de instrumental quirúrgico y análisis estadístico de los resultados.

2. Materiales y métodos

2.1. Tareas empleadas

Las tres tareas de evaluación diseñadas para este experimento se han realizado con el propósito de cubrir y combinar las habilidades motoras básicas en el aprendizaje de un cirujano [1] (Fig. 1):

1. *Grasp and Place* (GP): Ejercicio para realizar con la mano dominante. El objetivo consiste en recoger y colocar secuencialmente en sus orificios una serie de objetos esféricos (garbanzos). El escenario consta de bloques a distintas alturas y orientaciones, así como zonas de oclusión visuales. Las habilidades evaluadas son la coordinación ojo-mano, la percepción espacial y el prensado.
2. *Coordinated Pulling* (CP): El objetivo del ejercicio es la manipulación bi-manual de tres bandas elásticas con el fin de fijar cada una en sus respectivos postes. Cada pareja de postes difiere en altura y orientación respecto a la cámara. Las habilidades evaluadas son la coordinación ojo-mano, la coordinación bi-manual, el prensado y la percepción háptica de fuerzas.
3. *Grasp and Transfer* (GT): En esta tarea, el cirujano debe transferir un objeto cilíndrico a lo largo de un circuito de anillas a diferentes alturas y ángulos haciendo uso de dos pinzas laparoscópicas. Las habilidades evaluadas son la coordinación bi-manual, la percepción espacial, el prensado y algunas habilidades relacionadas con la sutura.

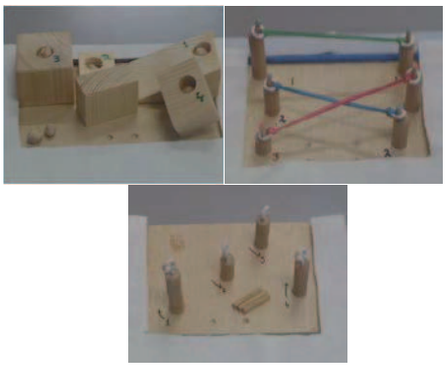


Figura 1. *Tareas empleadas: Superior, izda: Grasp and Place; dcha: Coordinated Pulling. Inferior: Grasp and Transfer*

2.2. Instalaciones y participantes

El experimento se llevó a cabo en los laboratorios de aprendizaje del Leiden University Medical Centre (LUMC, Leiden, Países Bajos). Un total de 42 participantes realizaron las tres tareas. Al no existir un estándar de clasificación predeterminado, se determinaron cuatro categorías en base a la experiencia: 16 noveles sin experiencia laparoscópica previa (N); 22 residentes, de los cuales 8 constaban de experiencia laparoscópica baja (RB, menos de 10 intervenciones realizadas) y 14 alta (RA, 11-100 intervenciones realizadas; y 4 expertos (E, más de 100 intervenciones realizadas). En una categorización superior, se considera a los N y RB como no expertos (NEx) y a los RA y E como expertos (Ex). Tres de los participantes eran zurdos.

2.3. Validación de construcción

Todos los participantes realizaron las tres tareas en el mismo orden. Puesto que su propósito era la validación como elemento de evaluación de habilidades, no de entrenamiento, a los participantes no se les permitió practicar antes del ensayo. Previo a su realización, cada uno recibió una breve explicación del objetivo de cada tarea, de tal forma que cada uno debía razonar la mejor estrategia para abordarlas.

Para asegurar la igualdad de condiciones, la posición de las tareas, la cámara y los puntos de incisión de la cámara e instrumentos se mantuvieron fijos para todos los participantes. Además, se prefijaron para cada tarea las posiciones iniciales y finales del instrumental quirúrgico y el orden de las maniobras a llevar a cabo.

Para el seguimiento del instrumental quirúrgico se empleó el sistema TrEndo (TUDELFT, Delft, Países Bajos). Este sistema permite medir en tiempo real los movimientos del instrumental quirúrgico en entornos de entrenamiento, mediante tres sensores ópticos [5].

Las métricas analizadas en este estudio han sido las siguientes [5][11]:

- Tiempo: Tiempo empleado para completar una tarea (s).
- Camino recorrido: Camino total recorrido por el instrumental laparoscópico, medido en la punta (m).
- Profundidad: Camino total recorrido en la dirección del eje del instrumental (m).
- Velocidad media: Tasa de cambio de la posición del instrumental por segundo. (mm/s).
- Tiempo muerto: Porcentaje de tiempo en el que el instrumental quirúrgico se mantiene parado. Se estableció un umbral de velocidad menor o igual a 5mm/s. (%).
- Brusquedad de movimientos: Cambios abruptos en la aceleración, que reflejan movimientos bruscos del instrumental (m/s^3).
- Área angular: Área entre las posiciones más lejanas ocupadas por la punta del instrumental al realizar una tarea (rad^2).
- Volumen angular: Volumen de un elipsoide 3D en función de la desviación estándar de los movimientos del instrumental (m).
- Área de superficie: Área máxima abarcada por el instrumental en el plano definido por la superficie de la tarea, calculada como: [Max (x) - Min (x)] * [Max (z)- Min (z)] (cm^2).
- Volumen total: Volumen máximo cubierto por el instrumental dentro del simulador físico, calculado como: Área de superficie*[Max (y) - Min (y)] (cm^3).

2.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante SPSS v. 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Para establecer la validación de construcción de una métrica, es preciso que ésta muestre diferencias significativas en sus resultados

para los distintos grupos de experiencia considerados. Para tal fin se ha empleado el test de Mann-Whitney, considerando que existe significancia a $P<0.05$.

Para analizar la dependencia de las métricas a las tareas empleadas, se realizó el test de Cronbach para elementos estandarizados. Un valor alto para este test ($\alpha>0.7$) implica que la métrica es independiente de los objetivos de la tarea, y por extensión, de las habilidades evaluadas.

3. Resultados

Los resultados de significancia e independencia se resumen en la Tabla 1. Sólo dos participantes no fueron capaces de terminar alguna tarea: un RB no completó la tarea CP, y un N la tarea GT. Puesto que el objetivo es el análisis de las métricas de movimiento (no directamente relacionados con el resultado final de la tarea) se decidió incluir sus métricas en el análisis.

3.1. Significancia de las métricas

La tarea GP presenta diferencias significativas entre expertos y no expertos para tiempo, camino recorrido, profundidad, velocidad media y tiempo muerto. En general, las diferencias entre grupos se dan sobre todo entre noveles y el resto de los grupos.

CP presenta diferencias significativas para tiempo, camino recorrido, profundidad, velocidad media y brusquedad de movimientos. Entre los distintos grupos predominan las diferencias entre noveles y (a) residentes con alta experiencia, (b) expertos.

GT presenta las mayores diferencias significativas para la mano no dominante (velocidad media, tiempo muerto, brusquedad de movimientos, área angular, área de superficie). Las diferencias entre grupos son mayores que para el resto de tareas, y se encuentran diferencias entre residentes de baja y alta experiencia, así como entre residentes de alta experiencia y expertos.

Métricas	**Significancia (Ex - NEx)**			**Significancia (N – RB – RA - E)**			**Independencia**
	1.GP	**2.CP**	**3.GT**	**1.GP**	**2.CP**	**3.GT**	
Tiempo	x	x	x	N-RB, N-RA, N-E	N-RA, N-E, RB-RA	N-E, RB-E, RA-E	0.675
Mano Dominante	**1.GP**	**2.CP**	**3.GT**	**1.GP**	**2.CP**	**3.GT**	
Camino recorrido	x	x		N-RA, N-E	N-RA, N-E	N-E, RA-E	0.638
Profundidad	x	x		N-E	N-RA	N-E, RA-E	0.542
Velocidad media	x	x	x	N-RA	N-RA		0.738
Tiempo muerto	x			N-RA			0.254
Brusquedad							0,738
Área angular				N-RB, N-RA		N-E, RB-E, RA-E	0.269
Volumen angular						N-E	0.071
Área de superficie				N-RB			0.423
Volumen total							0.448
Mano No Dominante	**-**	**2.CP**	**3.GT**	**-**	**2.CP**	**3.GT**	
Camino recorrido		x			N-RA	N-E, RA-E	0.647
Profundidad		x			N-RA	N-E, RA-E	0.517
Velocidad media		x	x		N-RA, N-E	N-RB, N-RA, N-E, RB-E	0.768
Tiempo muerto						N-RB, N-E	0.42
Brusquedad		x	x			N-RA, RB-RA	0.802
Área angular			x				0.38
Volumen angular							0
Área de superficie			x			N-RB	0.174
Volumen total						N-RB	0.321

Tabla 1. *Significancia e independencia de las métricas para distintos grupos y tareas. El análisis se realiza por separado para la mano dominante y la no dominante. La significancia entre Ex y NEx (2 grupos) se señalan mediante una x. La significancia entre N, RB, RA y E (4grupos) se expresa por parejas de grupos*

3.2. Independencia de las métricas

El análisis de la dependencia revela que área angular, volumen angular, área de superficie y tiempo muerto presentan bajos valores de α, por lo que se pueden considerar más dependientes de cada tarea que el resto. Sólo brusquedad de movimientos y velocidad media para la mano no dominante cumplen la condición de independencia. Otras, como tiempo, camino recorrido o velocidad media para la mano dominante presentan

valores cercanos al umbral, y por tanto se puede establecer un grado considerable de independencia frente a las tareas y habilidades evaluadas.

4. Discusión y conclusiones

El presente trabajo resalta la importancia de las métricas de movimiento en los actuales entornos de formación en cirugía laparoscópica, aumentados mediante tracking de instrumental quirúrgico. La validación de las tareas emprendida ha permitido, por un lado, confirmar algunas de las hipótesis ya planteadas en la literatura acerca de la validez general de métricas, como el tiempo o el camino recorrido; y por otro, plantear nuevas vías de investigación en el campo de las métricas.

La principal motivación de este trabajo viene propiciada a partir de la metodología para la evaluación objetiva de cirujanos propuesta en [12], que divide el problema en tres fases: clínico, técnológico y analítico. Este trabajo se corresponde con la búsqueda de métricas expuesta en el problema clínico de dicha metodología. La búsqueda se ha enfocado en las métricas de movimiento de cara a explorar, en el problema técnológico, la posibilidad de realizar el seguimiento del instrumental quirúrgico a partir del análisis del vídeo laparoscópico [9].

En un estudio previo, se realizó una correlación entre métricas de evaluación y habilidades entrenadas en cirugía laparoscópica, basada en la literatura de validación [8]. En él, se observaba como en general, métricas como tiempo, camino recorrido o profundidad, presentan un alto grado de validez e independencia. Esto ha sido verificado en el presente trabajo, tal y como muestran los resultados. Otra métrica como es la brusquedad de movimientos también muestra buenos resultados para tareas bi-manuales, en especial sobre la mano no dominante. De especial interés resulta el análisis de la velocidad media. Esta métrica, poco explotada en los sistemas actuales [8], muestra resultados significativos en todas las tareas, así como una alta independencia sobre ellas.

El tiempo muerto muestra diferencias significativas en las tareas GP y GT. Puesto que éstas requieren de una aproximación táctica al problema de transportar un objeto, es posible que la métrica refleje hasta cierto punto el tiempo de planificación de estrategia requerido por el cirujano. Los resultados respecto a esta métrica son muy preliminares, y deben ser verificados en futuros estudios.

Finalmente, el estudio refleja las importantes diferencias entre la mano dominante y la no dominante. En general, el análisis de las métricas para la mano no dominante muestra mayores diferencias entre los grupos considerados, además de una consistencia interna mayor.

Es importante no obstante, verificar en detalle las conclusiones obtenidas en este trabajo mediante nuevos estudios. Además, es necesario que el proceso de evaluación global no se base sólo en este tipo de métricas, sino que tenga en cuenta tanto el uso de parámetros de calidad (resultado final de la tarea, errores cometidos), como un análisis de las habilidades de juicio del alumno por parte del evaluador.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha sido financiado por el programa FPU del Ministerio de Ciencia e Innovación. Los autores agradecen su colaboración a todos los participantes del LUMC y del CCMIJU.

Referencias

[1] Usón J, Sánchez-Margallo FM, Pascual S, Climent S. Formación en Cirugía Laparoscópica Paso a Paso. 4th ed. Minimally Invasive Surgery Centre Jesús Usón eds, 2010.

[2] Aggarwal R, Moorthy K, Darzi A. Laparoscopic skills training and assessment. *British Journal of Surgery*, vol 91, 2004, pp 1549-58.

[3] Harden RM, Stevenson M, Downie WW, Wilson GM. Assessment of clinical competence using objective structured examination. *British Medical Journal*, vol 1, 1975, pp 447-51.

[4] Datta V, Mackay S, Mandalia M, Darzi A. The use of electromagnetic motion tracking analysis to objectively measure open surgical skill in the laboratory-based model. *Journal of the American College of Surgeons,* vol 193, 2001; pp 479-85.

[5] Chmarra MK, Klein S, de Winter JCF, Jansen FW, Dankelman J. Objective classification of residents based on their psychomotor laparoscopic skills. *Surgical Endoscopy* vol 24, 2010, pp 1031-1039.

[6] LAP Mentor laparoscopic surgery simulator for general surgery, gynaecology and urology http://www.simbionix.com/LAP_Mentor.html (Consultada: Julio 2011).

[7] Lamata P, Gómez EJ, Sánchez-Margallo FM, López Ó, Monserrat C, García V, Alberola C, Rodríguez Florido MÁ, Ruiz J, Usón J. SINERGIA laparoscopic virtual reality simulator: Didactic design and technical development. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 85, 2007, pp 273-283.

[8] Oropesa I, Sánchez-González P, Lamata P, Chmarra MK, Pagador JB, Sánchez-Margallo JA, Sánchez-Margallo FM, Gómez EJ. Methods and tools for objective assessment of psychomotor skills in laparoscopic surgery. *Journal of Surgical Research*, 2011 (In press).

[9] Sánchez-González P, Cano AM, Oropesa I, Sánchez-Margallo FM, del Pozo F, Lamata P, Gómez EJ. Laparoscopic Video Analysis for Training and Image Guided Surgery. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies*, 2010 (In press).

[10] van Hove PD, Tuijthof GJM, Verdaasdonk EGG, Stassen LPS, Dankelman J. Objective assessment of technical surgical skills. *British Journal of Surgery*, vol 97, 2010, pp 972-987.

[11] Cotin S, Stylopoulos N, Ottensmeyer M, et al. Metrics for Laparoscopic Skills Trainers: The Weakest Link! Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2002. Berlin / Heidelberg: Springer, 2002, pp 35-43.

[12] Oropesa I, Sánchez-González P, Cano AM, Lamata P, Sánchez-Margallo FM, Gómez EJ. Objective evaluation methodology for surgical motor skills assessment. *Minimally Invasive Therapies and Allied Technologies*, vol 10, 2010, pp 55-56.

Augmented Reality Books: software educational tool for surgeons in training.

P. Manzano Gómez [1], A. Hidalgo Paniagua[1], J. Moreno del Pozo[2]

[1] Computer and Communications Technology Department, Universidad de Extremadura, Cáceres, Spain, {pablo.manzano.gomez,ahidalgopaniagua}@gmail.com

[2] Robotics and Artificial Vision Laboratory, Universidad de Extremadura, Cáceres, Spain, josemore@unex.es

Summary

With this work we have made an approach to the use of Augmented Reality (AR) as a free software educational tool for surgeons in training. In this paper we show how this technology can be used for creating "augmented books", which would enrich the learning experience of surgeons in training by displaying complex 3D models, such as representations of real organs or surgery tools, sound and video directly over the book pages.

1. Augmented Reality

Augmented Reality (AR) is a technology based on combining computer generated graphics with images of the real world taken with a camera, in such a way that the virtual graphics adapt to the real world geometry. The main goal of the AR is creating the feeling that the virtual objects are completely immersed in the real world, not just overlayed.

AR is not a new technology, but due to hardware limitations, it has not been possible to develop real applications until recently. The AR was first conceived by Ivan Sutherland in 1968[1], but it was not really implemented until 1993, when the term "Augmented Reality" was first used[2]. In 1999 Hirokazu Kato created ARToolKit [3], a software library that makes developing AR applications an easier task. The current development of high performance graphics cards and faster processors for normal computers make it possible to use this technology with 3D representations of better quality and faster displayed

This technology also involves a new paradigm in the human-machine interaction, the Tangible User Interface (TUI)[4][5]. The current way of communicating with a computer consists in typing on a keyboard or pointing with a mouse. Using AR, the user can employ his own hands to show the computer what he wants it to display and how he wants it.

There are three requirements that any application should fulfill to be considered a real AR application [6]:

- It should combine real images with computer generated graphics.
- The synthetic graphics must fit the real world geometry (so it has to registry the world's 3D).
- All the processing should be done in real time.

The first and third requirements are dependent processing speed of the hardware the application is running on, so the most important task to achieve the AR effect is to registry correctly the 3Ds. This task can be achieved by two main ways, finding three-dimensional planes or known shapes in the images by image analysis techniques, or using some kind of marker to provide the three-dimensional information needed. We have used the latter for developing this application, because it is more reliable, needs less computer resources and adapts better to the AR-book concept.

One of the highlights of the AR technique that we have chosen is that it uses simple printed markers to achieve the real world integration. This makes it possible to include the AR within any book, just by printing the marker in the required pages, extending hugely the possibilities and the contents of the book with little modification and costs.

Basically, the markers used by the AR are black and white printed squares of a known size with a picture inside of them. When the camera sees the marker, the AR software uses the size of the marker to calculate how far from the camera it is and the picture to determine the orientation. Once the position and orientation of the marker are known, the computer generated graphics can be correctly positioned to fit the world.

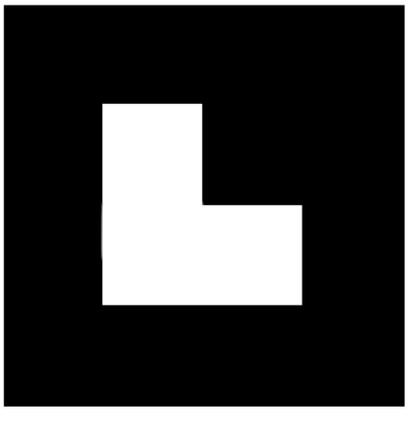


Fig. 1: A typical AR marker

Fig. 2: A customized AR marker

Although AR can be considered a new technology, a huge number of commercial applications based on i t have appeared in recent years. Most of them are aimed as entertainment tools[7], though there are also some projects in the medical environment with really ambitious goals[8][9][10][11].

2. Free software

The application that we have done makes an extensive use of free software, dramatically reducing the development costs, which enabled us to create AR books without employing big funds.

Free software, *software libre* or *libre software* is software that can be used, studied and modified without restriction, and which can be copied and redistributed in modified or unmodified form either without restriction, or with restrictions that only ensure that the further recipients can also do these things and that manufacturers of consumer-facing hardware allow user modifications to their hardware. Free software is generally available without charge, but can have a fee, such as in the form of charging for CDs or other distribution medium ~~among other ways~~.

Any software should fulfill four requirements to be considered free software:

- The software can be run for any purpose.
- It should be possible to study how the software works and to modify it to make it work in a different way.
- The software can be copied and redistributed freely.
- The software can be improved and published so anyone could benefit from that improvement.

3. Learning with Augmented Reality

As we said above, the AR can be used for enhancing the learning experience of surgeons in training when it is used in a surgery book. Typically, normal surgery books show pictures or drawings of different organs or sequences of drawings to show phases of an operation. These drawings can be really instructive, but they could hide some zones the trainee is curious about or, in the case of the sequences of drawings, they could be hard to understand. By using an AR book, these drawings will become 3D models that can be manipulated freely by the surgeon (moving the AR marker) and observed from any angle, which will help him to gain a better understanding of the real morphology of the object.

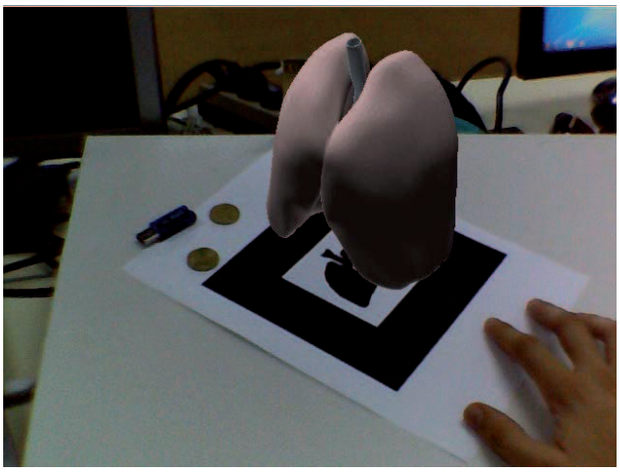


Fig. 3: 3D model of breathing lungs shown over an AR marker

It is also possible to display animated 3D models (for example, breathing lungs) or virtual screens, embedded in the pages, where a video or animation can be played.

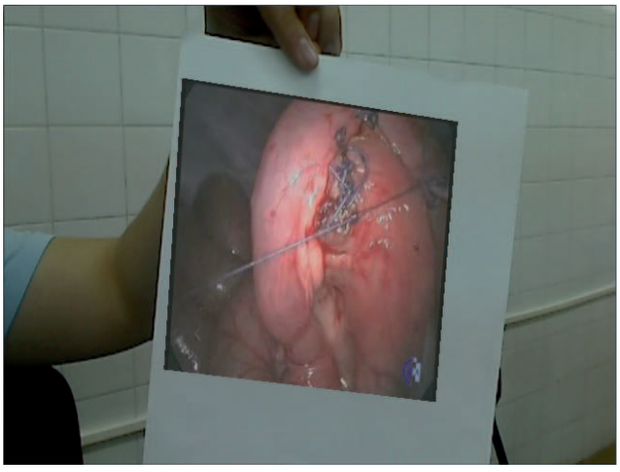


Fig. 4: Virtual screen showing a surgery video

Viewing is our natural way of learning and that is why books showing complex concepts usually include drawings. Incorporating AR to the books allows the student to interact in a direct way with the object he is learning with, letting him to manipulate it and to rotate it in order to watch it from whichever point of view the user prefers. Interaction with the object is also possible using the keyboard or showing special markers to the camera. A good example could be a heart model that would be normally static but would start beating or would disassemble (so the user could see it inside parts) when a marker was shown to the camera.

It should not be forgotten that the application is not intended to be a typical, seldom used book-attached CD.

It is part of the book and should be used during its study to complement and clarify the exposed ideas, just like the usual drawings. Its use is also easy for the trainee, because once the application is running he does not have to look for the information he wants inside the application, it is enough to move the camera so it can see the AR markers printed on the pages.

Although in this paper we are supposing that a single person is using the application individually, the AR can also fit inside a presentation, a class or a work party. It is also possible to project the computer screen over a large screen so the audience can see what the speaker is showing them with his hands. It is also possible, in a meeting where everyone has a computer, to hand out AR markers to those present and let them experiment with the model while the speaker is explaining something about it. It should not be forgotten that AR is not only good for learning, but it also projects an innovative image of any meeting.

As said above, this technology is easy to incorporate to any book, because the only physical requirement is a book with printed markers. It could happen that the student already owned a regular book with no AR markers in it. This could be solved by creating a set of stickers with all the AR markers needed for the book, so the trainee could "update" his book.

4. Discussion

In this paper we have proposed a free software augmented reality tool for creating "augmented books" for surgeons in training. We have discussed the benefits for the learning experience and the affordability of creating books using this technology.

This application needs a camera to acquire the real world images and a computer to show the results. This could be improved using a head mounted display with a camera or a see-through display to allow the user to look directly at the book. However, the cost of this kind of hardware is still too high to be afforded by the common user.

Although the marker-based interaction is quite innovative compared with the keyboard/mouse paradigm, a more natural interaction could be achieved by including hand tracking and gestures recognition, which would allow the application to show the user virtual buttons that he could touch, or to understand basic gestures in order to start or stop animations or disable the AR (in a head mounted display case).

Acknowledgments

We would like to thank the Minimally Invasive Surgery Center Jesús Usón for providing us with the 3D models and videos used in this application.

We would also like to thank the Robotics and Artificial Vision Laboratory of the University of Extremadura (ROBOLAB) for the technical help provided.

References

[1] Sutherland, I. Sketchpad: A man-machine graphical communication system. Massachusetts Institute of Technology. 1963

[2] Feiner, S., MacIntyre, B. and Seligmann, D. Knowledge-based augmented reality. Communications of the ACM, 36(7), July 1993, 52-62.

[3] Kato, H., Billinghurst, M. Marker tracking and hmd calibration for a video-based augmented reality conferencing system. In Proceedings of the 2nd IEEE and ACM International Workshop on Augmented Reality (IWAR) 1999

[4] Sinclair, P. and K. Martinez. Adapting Information Through Tangible Augmented Reality Interfaces 2004

[5] Kim, J.-S. Tangible User Interface for CAVE based on Augmented Reality Technique. 2005

[6] Azuma, R. A Survey of Augmented Reality. Presence: Teleoperators and Virtual Environments Vol. 6, No.4, pp. 355-385. 1997

[7] Grasset R., Dünser A., Billinghurst M. Edutainment with a Mixed Reality Book: A visually augmented illustrative childrens' book. HIT Lab NZ, University of Canterbury.

[8] Chien-Huan C., Chien-Hsu C., Tay-Sheng J. An Interactive Augmented Reality System for Learning Anatomy Structure. Proceedings of the International Multiconference of Engineers and Computer Scientists 2010 Vol. 1 2010

[9] Sielhorst T., Obst T., Burgkart R., Riener R., and Navab N. An Augmented Reality Delivery Simulator for Medical Training.

[10] Kawamata, T., Iseki, H., Shibasaki, T., Tomokatsu H. Endoscopic Augmented Reality Navigation System for Endonasal Transsphenoidal Surgery to Treat Pituitary Tumors: Technical Note.

[11] Fuchs H., Livingston M. A., Raskar R., Colucci D., Keller K., State A., Crawford J. R., Rademacher P., Drake S. H.,and Meyer A. A. Augmented Reality Visualization for Laparoscopic Surgery.

Un nuevo algoritmo para el análisis de studios de nutrimetabolómica basados en LC-MS

F. Fernández Albert[1,2], C. Andrés-Lacueva[3,4], R. Llorach Asunción[3,4], A. Perera-Lluna[1,2]

[1] Dpt. ESAII, Centre for Biomedical Engineering Research, UPC, Barcelona, Spain.

[2] CIBERbbn, Spain

[3] Nutrition and Food Science Department, XaRTA, INSA, Pharmacy Faculty, University of Barcelona, Spain.

[4] INGENIO-CONSOLIDER Program, Fun-c-food CSD2007-063, Ministry of Science and Innovation, Barcelona, Spain, alexandre.perera@upc.edu

Resumen

Este trabajo propone un nuevo flujo de trabajo para el procesado y análisis estadístico de datos en metabolómica. El flujo de trabajo incluye de forma opcional una factorización no negativa sobre un conjunto de datos provenientes de un dispositivo experimental de cromatografía líquida-espectrometría de masas con el objetivo de reducir la dimensionalidad de los datos, reducir así la simplicidad del modelado y conseguir una mayor generalización en la predicción de clases

1. Introducción

La metabolómica es una ciencia cuyo desarrollo ha aumentado considerablemente en los recientes años debido al desarrollo de herramientas bioinformáticas orientadas al análisis de datos con un alto número de variables. El análisis de muestras biológicas mediante los dispositivos experimentales utilizados para su estudio en metabolómica tales como la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) conduce generalmente a conjuntos de datos con una dimensionalidad elevada[1]. En estos dispositivos experimentales, cada metabolito presente en la muestra se puede fragmentar en varios fragmentos obteniendo así un c onjunto de picos de intensidades para distintas masas con un determinado tiempo de retención[1]. El patrón de fragmentación de los metabolitos en estos dispositivos es altamente dependiente del voltaje y de la polarización de la fuente de ionización pero propio de cada espectro[1].

El procesado de datos en los estudios de metabolómica está centrado en la identificación de metabolitos estadísticamente significativos entre grupos de muestras. Con la finalidad de acelerar y mejorar el proceso de análisis estadístico e identificación de metabolitos, algunos algoritmos y herramientas han sido propuestos recientemente[2,3,4]. Aún así, no e xiste un tratamiento estandarizado de los datos, optándose muchas veces por aplicar técnicas multivariantes con todas las intensidades de los picos o técnicas univariantes (ANOVA predominantemente) sobre cada pico individualizadamente, para encontrar los metabolitos diferenciales entre las distintas clases en estudio.

La voluntad de este trabajo es introducir un nuevo flujo de trabajo, codificado en lenguaje GNU R, que nos permita hacer el análisis estadístico y la identificación de metabolitos de una forma automatizada. Dicho algoritmo está especialmente diseñado para identificar polifenoles en instrumentación LCMS, y reducir el ruido biológico y experimental mediante una factorización no negativa.

2. Materiales y métodos

En la figura 1 se muestran todos los pasos de los que consta el algoritmo.

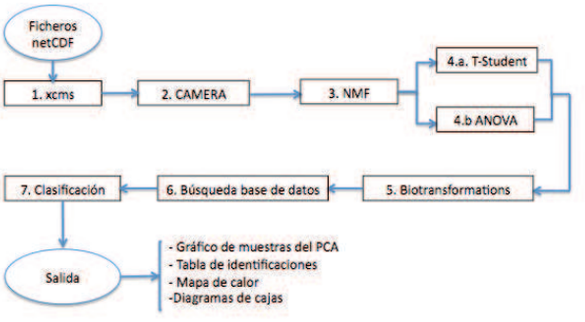


Figura 1. *Esquema de los pasos del algoritmo*

1) Filtrado de datos y detección de picos

Inicialmente la señal de entrada, proveniente del dispositivo experimental, debe ser filtrada para reducir la cantidad de ruido presente en la señal y poder detectar de manera efectiva los picos presentes. Cada pico es, potencialmente, un posible fragmento de metabolito que es detectado por algoritmos de detección de picos . Estos detectores generalmente presentan un número de parámetros a a justar por el usuario[3]. Estos parámetros dependen esencialmente de la configuración experimental utilizada y del tipo de muestras a analizar[3]. Usualmente el modo de ajustar estos parámetros es partir de unos predefinidos por el proveedor del software e i r ajustándolos a modo de prueba y error. El flujo de trabajo propuesto realiza esta parte del procesado mediante la utilización del paquete de R, xcms [3,4].

2) Anotación de picos y construcción de espectros.

Para poder identificar qué metabolitos hay presentes en las muestras, es esencial poder anotar los distintos picos. Para ello se deben construir los espectros de cada metabolito potencial agrupando los picos detectados. El paquete de R CAMERA, construye los espectros utilizando una ventana de tiempo de retención y utiliza un valor umbral de la correlación entre picos del mismo espectro y de los mismos picos entre muestras para verificar las agrupaciones[5]. Proporcionando una tabla de anotación de aductos o fragmentos, el algoritmo también realiza la anotación de los picos en cada espectro.

3) Factorización no negativa (NMF): Partiendo de una matriz de datos X, tal que sus elementos son tales que $x_{ij} \geq 0$, aplicando la NMF se obtienen dos matrices H y W tales que sus coeficientes son no negativos y cumplen que [6]:

$$X = WH + \varepsilon \qquad (1)$$

Siendo ε el error de ajuste del modelo. Suponiendo que la dimensión de X sea de n filas x m columnas, entonces las dimensiones de las matrices W y H serán n x r y r x m, donde r es el orden de la descomposición no-negativa. La matriz W se conoce como matriz de cargas (loadings en inglés) mientras que la matriz H como scores. Usando el paquete de R, NMF[7], cada espectro es factorizado de forma no negativa para reducir la dimensionalidad de los datos y disminuir el ruido.

Para la obtención de las matrices W y H, se ha utilizado como criterio, la minimización del problema de optimización (2)

$$\min_{w,H \geq 0} [D(X, WH) + R(W, H)] \qquad (2)$$

donde D es la función de pérdida. La función de pérdida utilizada es la distancia de Kullback-Leibner[8]. La NMF se realiza sobre cada espectro con más de dos picos, imponiendo el valor r=2. El primer vector de la matriz de proyecciones de los datos (H) es utilizado como vector representativo del espectro factorizado. Debido a la imposibilidad de factorizar una matriz con rango inferior a 3, si un espectro consiste sólo de un pico, éste no se modifica mientras que si el espectro tuviera dos picos, se sustituye por su media. Una nueva matriz de datos se construye, donde cada fila es un espectro, y cada columna una muestra. Definimos espectro como aquel conjunto de picos que son fragmentos del mismo metabolito. De esta forma se pasa de trabajar con picos a trabajar con espectros, disminuyendo el número de variables de las muestras.

En el ejemplo que se mostrará posteriormente, se verá como el uso de la NMF ayuda a mejorar significativamente la clasificación de las muestras, disminuyendo el ruido de los datos.

4 a,b) Obtención de espectros diferenciales

A fin de encontrar los espectros significativos entre dos o más clases distintas de muestras, el algoritmo realiza un T de Student (si hay dos clases en los datos) o un Anova (si hay más de dos clases en los datos) para cada espectro. Para corregir el posible efecto de muestra finita que pueda haber, también se puede aplicar una corrección por Bonferroni a elección del usuario sobre los p-valores obtenidos. Para cada espectro significativo obtenido por el ANOVA, es necesario saber qué clases son distintas entre sí. El algoritmo también permite aplicar un test de mínima diferencia significativa (siglas LSD en inglés) de Fisher para determinar la diferenciación entre los grupos para cada espectro.

5) Obtención de las biotransformaciones

El algoritmo está especialmente orientado a la identificación de polifenoles. Para ello es importante detectar en los espectros significativos las llamadas biotransformaciones. Las biotransformaciones son pérdidas neutrales muy características de algunos polifenoles durante el proceso experimental. Por ejemplo el espectro del metabolito valerolactona consta de los picos de masas 385,11 Da y 209,08 Da. Éstos están relacionados mediante una biotransformación llamada glucurónido.

Para cada espectro significativo, el algoritmo en este paso busca que espectros son susceptibles de tener una biotransformación comparando las diferencias entre las masas de los picos que lo componen, con las pérdidas neutrales tabuladas, teniendo en cuenta una cierta tolerancia definida por el usuario.

6) Identificación de metabolitos

Con los espectros significativos encontrados y anotados, y las biotransformaciones detectadas, el siguiente paso realiza la identificación de metabolitos. Para ello el algoritmo dispone de una base de datos propia, especialmente orientada a la detección de polifenoles. Se realiza una búsqueda de cada pico significativo de cada espectro. El resultado es una tabla con las distintas posibilidades de identificación para cada espectro, además de la masa y tiempo de retención de los picos y de la intensidad de éstos en cada muestra. También se muestran los p-valores obtenidos por el ANOVA y los resultados del test LSD de Fisher.

7) Clasificación

Finalmente, para cuantificar todo el procesado y análisis de datos, el algoritmo realiza la clasificación de las muestras mediante dos métodos distintos. Proyección a estructuras latentes con un análisis de discriminante (PLSDA con las siglas en inglés) *y máquinas de soporte vectorial* (SVM con las siglas en inglés). Para ello, se escoge el tamaño deseado del grupo de entrenamiento y, mediante validación cruzada, se realiza una predicción sobre el grupo restante de validación. El porcentaje de acierto en la clasificación se pondera dependiendo del número de elementos en cada clase. Así para un mismo número de aciertos en dos clases con tamaño de muestra distinto, el acierto se cuantifica mayor para aquella clase con menor número de muestras. Este proceso de

clasificación se realiza un número de veces definido por el usuario, de tal forma que la salida de la función es una tabla con el valor promedio y una estimación del error para cada uno de los tres clasificadores. De esta forma podemos cuantificar el grado en que los espectros significativos diferencian las distintas clases en las que las muestras están distribuidas.

El algoritmo genera un conjunto de 5 mapas de intensidad donde se muestran las intensidades de los espectros significativos para distintos p-valores. Los p-valores son 0,05; 0,01; 0,001; 10^{-4} y 10^{-5}. A elección del usuario, estos p-valores pueden ser los del ANOVA o ya corregidos por Bonferroni, limitando así el número de espectros significativos. También se genera un gráfico de cajas para cada uno de los espectros significativo.

Realizar una NMF de los datos conlleva una reducción de la dimensionalidad y realiza la definición de espectros de metabolitos promedio en vez de picos. Se ha realizado una estadística comparativa de los tres métodos de clasificación y el efecto de la factorización sobre el poder de generalización de cada algoritmo.

Se aplicó el algoritmo sobre un conjunto de muestras a modo de ejemplo. Las muestras de orina utilizadas se obtuvieron de 20 voluntarios que siguieron una dieta tal como la mostrada en la Figura 2. Tres muestras de orina fueron tomadas para cada paciente, en tres dietas diferentes: en el instante inicial T0, después de ingerir la dieta A y después de ingerir la dieta B. Así pues el conjunto de muestras a analizar consta de 60 análisis de orina.

Para analizar las muestras de orina se utilizó un dispositivo LCMS con QToF (Qstar XL ,AB) en modo *full scan* durante 15 minutos en modo de polarización positiva. Para cada una de las 60 muestras se obtuvo un archivo .netCDF que se utilizó como entrada del algoritmo presentado.

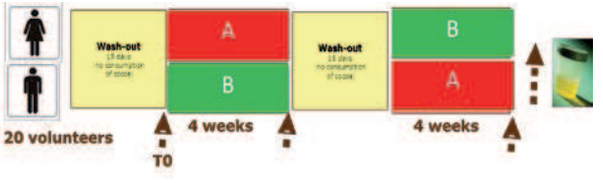


Figura 2. *Diagrama mostrando la dieta seguida por los 20 voluntarios. Primero hubo un proceso de lavado de 15 sin consumo de cacao, luego la mitad de los pacientes tomaron la dieta A y la otra mitad, la dieta B. Luego de otro proceso de lavado de 15 días, los voluntarios que habían tomado la dieta A al principio, tomaron la dieta B y viceversa. Las tres flechas marcan las recogidas de orina para cada paciente*

3. Resultados

En la detección de picos del algoritmo, se detectaron un total de 184906 picos, que corresponde a unos 3082 picos por muestra en promedio. Posteriormente, en el paso de creación de espectros y de anotación de picos, se obtuvieron 1152 espectros con un valor umbral de correlación de 0,7. 127 de estos espectros tuvieron un p-valor igual o inferior a 0,05 utilizando el test de ANOVA corrigiendo por Bonferroni.

La Figura 3 muestra un mapa de las intensidades de las muestras escaladas. En esta figura se puede observar como hay una clase (A) muy diferenciada de las otras dos (B y T0). Los espectros de los metabolitos asociados a la clase A son claramente observables. Esta situación también se verifica cuando se observa la Figura 4, donde se muestra un gráfico de las proyecciones de las muestras sobre las dos primeras componentes principales (PC) de los datos en un a nálisis de componentes principales (PCA) también generado automáticamente por el algoritmo. Se puede observar como las clases B y T0 son distinguibles de la clase A.

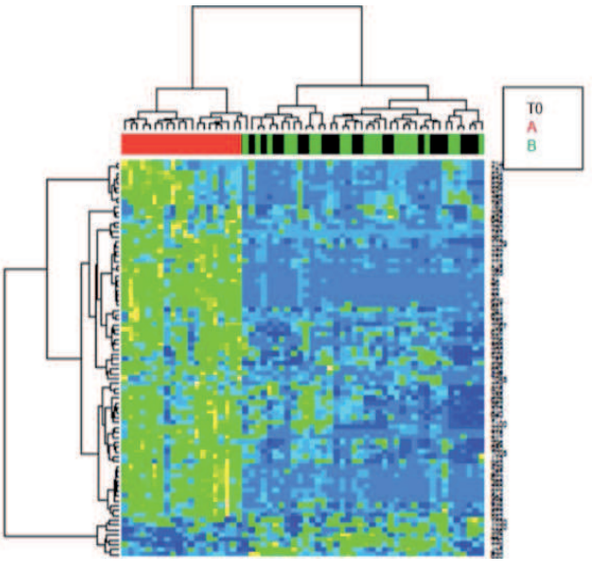


Figura 3. *Mapa de intensidad obtenido para los espectros significativos con un p-valor igual o inferior a 0,01 en el ANOVA. La agrupación de los dendrogramas está hecho con Ward y la distancia utilizada es la correlación de Pearson.*

La tabla de marcadores y los diagramas de cajas generados por el algoritmo permiten obtener rápidamente que metabolitos potenciales distintivos hay entre las tres clases. Comparando la tabla de identificación de metabolitos creada por el algoritmo con los metabolitos encontrados en otros estudios con muestras de cacao [10,11], se comprueba como el algoritmo detecta e identifica biomarcadores de dicho alimento para la clase A. Así pues, utilizando el algoritmo, se pueden encontrar fácilmente y de forma automatizada metabolitos diferencialmente distintos entre clases, entre los cuales potencialmente estarán los biomarcadores de determinados alimentos.

En la Figura 5 se muestran los resultados de clasificar las muestras con y sin factorización no-negativa. Si se aplica un test estadístico para cada clasificador, los dos casos obtienen un p-valor inferior a 10^{-10}. Como consecuencia, las diferencias entre utilizar la NMF y no utilizarla son

estadísticamente significativas. La mejora en este caso particular de utilizar la NMF es de alrededor del 20%.

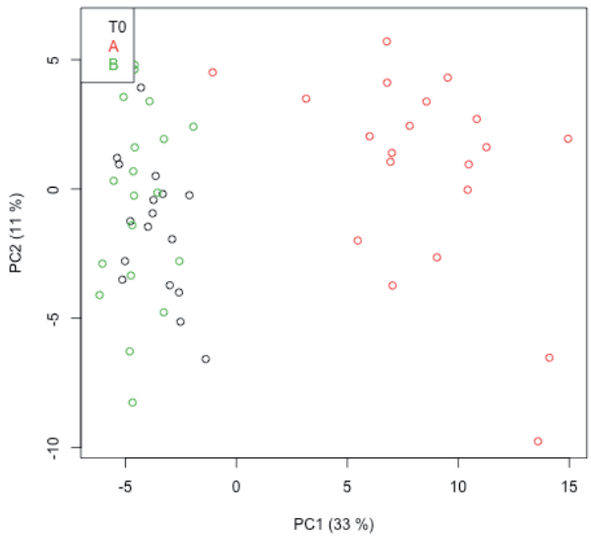


Figura 4. *Proyección de los espectros significativos con p-valor inferior o igual a 0,05, corregidos por Bonferroni, sobre las dos primeras componentes principales de un PCA.*

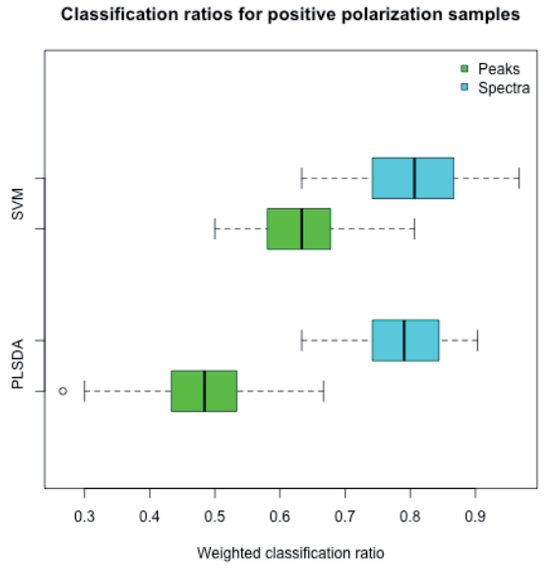


Figura 5. *Comparativa entre utilizar la NMF o no en la clasificación de las muestras utilizando 50 grupos de entrenamiento distintos. El eje vertical hace referencia al tipo de clasificador usado: PLSDA y SVM. El eje horizontal es el porcentaje de aciertos en la clasificación ponderado por el número de muestras en cada clase. En los dos casos al aplicar un test t de Welsch, se obtiene un p-valor inferior a* 10^{-10}

Conclusiones

El algoritmo propuesto proporciona un m étodo automatizado de extraer información diferencial de muestras de LCMS en metabolómica. El algoritmo proporciona una tabla con los posibles metabolitos identificados, su anotación, masa, tiempo de retención y p-valor obtenido del ANOVA. El flujo de trabajo generan de forma automatizada distintas figuras mostrando un número de análisis estadísticos. La inclusión de un pre-procesado que realiza una factorización no-negativa ayuda a extraer más eficientemente los espectros significativos, mejorando el poder de generalización en la predicción de clases.

Referencias

[1] Ardrey, R. E.; Ardrey, Robert (2003). Liquid chromatography-mass spectrometry: an introduction. London: J. Wiley. ISBN 0-471-49801-7.

[2] Arnald Alonso, Antonio Julià, Antoni Beltran, Maria Vinaixa, Marta Díaz, Lourdes Ibañez, Xavier Correig and Sara Marsal (2011), AStr eam: An R package for annotating LC/MS metabolomic data. Bioinformatics 27(9): 1339-1340

[3] Smith, C A, Want, E J, O'Maille, G., Abagyan, R, & Siuzdak, G. (2006). XCMS: processing mass spectrometry data for metabolite profiling using nonlinear peak alignment, matching, and identification. Analytical Chemistry, 78(3), 779-787. doi:10.1021/ac051437y

[4] Smith, Colin A, Want, Elizabeth J, Tong, G. C., Saghatelian, A., Cravatt, B. F., Abagyan, Ruben, & Siuzdak, Gary. (2004). Metlin XCMS : Global metabolite profiling incorporating LC / MS filtering , peak detection , and non-linear retention time alignment using open-source software. Database, 92037-92037.

[5] Kuhl, C., Tautenhahn, R., & Neumann, S. (2011). LC-MS Peak Annotation and Identification with CAMERA. Camera, 1-14.

[6] Lee, D. D., & Seung, H. S. (1999). Learning the parts of objects by non-negative matrix factorization. Nature, 401(6755), 788-91. Nature Publishing Group. doi:10.1038/44565

[7] Gaujoux, R., & Seoighe, C. (2010). A f lexible R package for nonnegative matrix factorization. BMC bioinformatics, 11, 367. doi:10.1186/1471-2105-11-367

[8] Kullback, S., & Leibler, R. A. (1951). On information and sufficiency. The Annals of Mathematical Statistics, 22(1), 79-86. JSTOR. doi:10.1214/aoms/1177729694

[9] Berry, M., Browne, M., Langville, a, Pauca, V., & Plemmons, R. (2007). Algorithms and applications for approximate nonnegative matrix factorization. Computational Statistics & Data Analysis, 52(1), 155-173. doi:10.1016/j.csda.2006.11.006

[10] Llorach R; Jáuregui O; Urpi-Sarda M; Andres-Lacueva C (2010) Methodological aspects for metabolome visualization and characterization: a metabolomic evaluation of the 24 h evolution of human urine after cocoa powder consumption. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 51(2):373-381

[11] Llorach R; Urpi-Sarda M; Jáuregui O; Monagas M; Andres-Lacueva C (2009) An LC-MS-based metabolomics approach for exploring urinary metabolome modifications after cocoa consumption. Journal of Proteome Research. 8(11):5060-5068

Metafenotipos: una herramienta para estudios de asociación genética en contextos multifenotípicos

H. Brunel[1,2,3], R. Massanet[1,2,3], A.Martínez[4], J.M. Soria[4], A. Perera[1,2,3]

[1] Dept. ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España,
{helena.brunel,raimon.massanet,alexandre.perera}@upc.edu

[2] Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Barcelona, España

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

[4] Unitat de Genòmica de Malalties Complexes. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
{amartinezp,jsoria}@santpau.cat

Resumen

Las enfermedades complejas se caracterizan por ser causadas por la interacción de varios genes y factores ambientales. El estudio genético de estas enfermedades implica utilizar fenotipos intermedios que ayudan a explicar la enfermedad. Sin embargo el número de fenotipos intermedios debido a la cantidad de genes y proteínas involucrados en un proceso biológico, como por ejemplo la coagulación. En este trabajo se propone una manera de describir fenotípicamente las enfermedades complejas, mediante una medida de actividad conjunta llamada metafenotipos. El concepto se ha aplicado al caso de la trombosis, una enfermedad compleja causada por anomalías en el proceso de coagulación, donde una serie de proteínas responden en cascada para formar hilos de fibrina. Esta cascada se puede dividir en diferentes vías metabólicas: las vías extrínseca, intrínseca y común de la coagulación y la vía de la fibrinólisis. Para cada una de estas vías se ha construido un metafenotipo y posteriormente se ha efectuado un análisis de asociación genética sobre el metafenotipo. Teniendo en cuenta las interacciones entre las diferentes vías, se ha construido un metafenotipo adicional correspondiente a la vía común, compensando la variabilidad explicada por las vías extrínsecas e intrínsecas. Para cada metafenotipo se ha hecho un estudio de asociación a lo largo de todo el genoma para detectar correlación entre marcadores genéticos y cada una de las vías de la coagulación. Se han obtenido resultados significativos para la vía intrínseca en los que se han encontrado varios puntos del genoma correlacionados con el fenotipo que describe esta vía.

1. Motivación

En muchas ocasiones, las enfermedades complejas no se manifiestan mediante un sólo rasgo sino que aparecen una diversidad de síntomas que en conjunto configuran el síndrome o enfermedad. Por ejemplo, la trombosis arterial o venosa son enfermedades complejas que se definen por anomalías en el proceso de la coagulación, donde un conjunto de proteínas denominadas factores de la coagulación, interaccionan en cascada para formar hilos de fibrina. Esta cascada está dividida en cuatro vías metabólicas y cambios en cualquiera de las proteínas que intervienen en alguna de las vías pueden afectar al resto del proceso, pudiendo provocar una trombosis.

Un fenotipo se define como cualquier carácter morfológico, funcional, bioquímico o conductual que presenta un ser vivo. La mayoría de los fenotipos son parcialmente hereditarios, es decir que vienen determinados por la información contenida en los genes. Cualquier porción del ADN que codifique para un determinado fenotipo se denomina genotipo.

Sin embargo la relación causa-efecto entre un genotipo y un fenotipo no siempre es directa y univoca. En el escenario más sencillo, un fenotipo es resultado directo de un genotipo, lo cual ocurre en las enfermedades mendelianas, como por ejemplo la hemofilia. En el caso de las enfermedades complejas, un fenotipo, la propia enfermedad, viene causado por una combinación de genes, combinados a su vez a factores ambientales. Este escenario se denomina poligenia. En un tercer escenario, un mismo gen puede afectar a varios fenotipos. Este fenómeno se denomina pleiotropía. En el caso de enfermedades complejas la definición de fenotipo es crucial y no siempre es evidente. A menudo las enfermedades compejas son la consecuencia de la acumulación de fenotipos intermedios generados por la interacción de factores genéticos y ambientales. Dichos fenotipos intermedios, interaccionan entre ellos e incluso se pueden activar o desactivar unos a otros. Este conjunto de fenotipos, a veces organizados en una cascada como en el caso de la coagulación, constituyen un fenotipo complejo que se manifiesta clínicamente como síndrome.

Las dos principales estrategias para el estudio genético de enfermedades complejas son los estudios de asociación genética y los análisis de ligamiento. La asociación genética mide las correlaciones existentes entre los genes y los rasgos observados en un individuo, mientras que el análisis de ligamiento se basa en la premisa de que ciertas regiones del ADN se heredan conjuntamente y por lo tanto cosegregan a lo largo de las generaciones. En los últimos años tanto los estudios de asociación genética como los estudios de ligamiento han necesitado de técnicas específicas para extender los estudios sencillos de asociación entre un genotipo y un fenotipo a estudios en contextos poligénicos y multifenotípicos. En particular, existen dos aproximaciones para el estudio genético de grupos de fenotipos [1]. El primer caso

consiste en generalizar las técnicas usadas en casos monogénicos. Por ejemplo, existen generalizaciones para varios fenotipos de la técnica basada en máxima verosimilitud utilizada en los estudios de linkage [2, 3, 4]. Por otro lado, se han propuesto métodos basados en regresión multivariante que generalizan los métodos convencionales basados en regresiones lineales [5, 6]. Esta aproximación es más eficiente que la máxima verosimilitud [1] y está integrada en la mayoría de paquetes estadísticos diseñados con este _n [7, 8, 9]. Sin embargo, aplicar esta familia de métodos implica replicar la técnica tantas veces como fenotipos estén en el modelo lo que requiere hacer estimaciones simultáneas de múltiples parámetros, lo cual puede llegar a comprometer su rendimiento, tanto a nivel computacional como a nivel estadístico [1]. Por otra parte, la segunda aproximación al problema de asociación con múltiples fenotipos se basa en utilizar técnicas de reducción de la dimensionalidad y transformar una colección de fenotipos originales en una variable canónica y aplicar las técnicas clásicas de asociación genética sobre dicha variable [10, 11]. La técnica de reducción de dimensionalidad más comúnmente aplicada con este fin es la del análisis de componentes principales [12, 13]. Los métodos propuestos en la literatura y descritos anteriormente no se han aplicado para asociación genética sino para detección de QTL's (Quantitative Trait Loci) [1]. Los QTL's son regiones del ADN que están en ligamiento, es decir que se heredan de forma conjunta, y que están relacionadas con un determinado rasgo cuantitativo. El análisis de los QTL para un carácter involucra en primer lugar escoger y cruzar dos líneas parentales que difieran en uno o más caracteres cuantitativos y, posteriormente, analizar la segregación de la descendencia para relacionar cada QTL con un marcador genético conocido. Así pues los modelos construidos para descomponer la varianza de los fenotipos dependen de la estructura familiar entre los individuos, así como de sus marcadores genéticos. La mayor diferencia con los estudios de asociación es que estos trabajan directamente con marcadores genéticos y estudian la correlación existente entre estas variantes genéticas y un fenotipo.

En este trabajo, se pretende proponer una nueva manera de tratar los fenotipos intermediarios que intervienen en las enfermedades complejas, definiendo una nueva variable capaz de explicar un conjunto de fenotipos que interactúan en un determinado proceso metabólico. Esta variable podrá ser tratada como un sólo fenotipo y será utilizada en estudios de asociación para buscar correlaciones entre variantes genéticas y un conjunto de fenotipos intermediarios mediante un sólo análisis. En particular se trabaja con la coagulación, proceso organizado en 4 vías metabólicas (extrínseca, intrínseca, común y _brinólisis). Cada vía está compuesta por un conjunto de proteínas que interactúan entre sí. Para cada vía se pretende generar una nueva variable que capture la varianza común de todas las proteínas que contiene. Esta nueva variable, denominada metafenotipo, se obtiene mediante un análisis de componentes principales y constituye un nuevo fenotipo que contiene la varianza común de toda la vía.

2. Materiales y Métodos

2.1. Datos

El El proyecto GAIT (Genetic Analysis of Idiopatic Thrombophilia) se inició en 1995 en la unidad de genómica de enfermedades complejas el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona con el objetivo de descifrar los factores genéticos responsables de la trombosis [14]. Consta de una muestra de 460 pacientes organizados en 23 familias. De estos 460 individuos se pueden extraer 97 sujetos no relacionados (sin vínculos familiares). Para cada individuo, se dispone de una amplia colección de fenotipos relacionados con la trombosis de los cuales se han trabajado con 30 fenotipos correspondientes a las proteínas que intervienen en las diferentes vías de la cascada de la coagulación (Tabla 1).

Vía metabólica	Fenotipo	Acrónimo
Extrínseca	Factor VII	FVII
	Factor Tisular	Tfln
	Inhibidor de la vía del factor tisular	TFPI
Intrínseca	Factor XII	FXII
	Factor XI	FXI
	Factor IX	FIX
	Factor VIII	FVIII
	Factor de von Willebrand	FvW
	Proteína C	PC
	Proteína S	PSF, PST, PSf
	Precalicreína	PK
	P-selectina	P-sel
	Kinógeno de alto peso molecular	HMWK
Común	Factor II (Protrombina)	FII
	Factor X	FX
	Factor XIII	FXIII
	Fibrinógeno	FIB
	Antitrombina	AT
	Cofactor II de la heparina	HC2
Fibrinólisis	Glicoproteína rica en histidina	HRG
	Plasminógeno	PLG
	Activador del plasminógeno	PAI
	Activador tisular del plasminógeno	tPA
	Activador del plasminógeno uroquinasa	uPA
	Antiplasmina Alpha 2	a2_AP

Tabla 1. *Fenotipos que intervienen en las diferentes vías metabólicas de la cascada de la coagulación*

Por otro lado, la muestra del proyecto GAIT también consta de los genotipos de los individuos. En particular, se dispone del genotipo de alrededor de 325.000 marcadores genéticos a lo largo de todo el genoma. En este estudio sólo se han utilizado sólo los polimorfismos de un sólo nucleótidos (Single Nucleotide Polymorphism

(SNP)). En definitiva, la muestra está formada por 460 individuos para los que se dispone de 317.189 SNPs y 30 fenotipos relacionados con las proteínas descritas en la tabla 1.

2.2. Metodología

Como la mayoría de bases de datos clínicas, la muestra del proyecto GAIT presenta algunos errores en las observaciones. Los valores ausentes (missing values) han sido imputados mediante una tecnica de imputación basada en Bayesian Principal Components Analysis (BPCA) [15]. Esta técnica permite aplicar Análisis de Componentes Principales (PCA) en datos incompletos y utilizarlo para imputar los datos perdidos. En particular se ha elegido la técnica BPCA (Bayesian PCA), desarrollada especialmente para la estimación de valores perdidos y defnida en un marco bayesiano [15]. En particular, se ha aplicado la metodología para 5 componentes principales, el número óptimo de componentes principales para esta matriz de datos, el que minimiza el error de predicción y maximiza la varianza capturada. Una vez imputados los fenotipos, se han organizado los fenotipos según la vía en la que intervienen como en la tabla 1.

Dada una vía de la coagulación y dada la matriz (X) de tamaño n x m) que contiene los fenotipos a esta vía, el análisis de componentes principales (PCA) se define matemáticamente como una transformación ortogonal de X en un nuevo sistema de coordenadas en el cual la proyección con mayor varianza es capturada en el primer eje (llamado el Primer Componente Principal), la segunda varianza más grande es el segundo eje, y así sucesivamente. Para construir esta transformación lineal debe construirse primero la matriz de covarianza ($\sum$=cov(X)), cuyos vectores propios constituyen los componentes principales. Dada la matriz X de fenotipos en una vía y su matriz de covarianza ($\sum$), la transformación dada por el PCA viene dada por la ecuación (1).

$$X = T \times P + E \quad (1)$$

donde T se denomina matriz de "loadings", de tamaño n x r, siendo r el orden del modelo, P es la matriz de "scores" de tamaño m x r que corresponde a los vectores propios de la matriz $\sum$, y E la matriz de error del modelo de tamaño n x m.

El primer componente principal resultante de aplicar PCA a los fenotipos de una vía constituye una nueva variable que recoje toda la varianza común en todos los fenotipos de esta vía. Esta nueva variable puede ser tratada como un fenotipo ya que de alguna manera es capaz de explicar toda una vía de fenotipos. Por este motivo, esta variable se ha definido con el término metafenotipo. Para construir los metafenotipos se ha tenido en cuenta el modelo familiar que relaciona a los individuos entre ellos. La estrategia utilizada ha sido la de obtener los metafenotipos para los 97 individuos no relacionados y predecirlos para el resto de la muestra basándose en el modelo utilizado para los individuos no relacionados y teniendo en cuenta la estructura familiar. El resultado son 4 metafenotipos correspondientes a cada una de las vías descritas en la tabla 1. Debido a la interacción existente entre las vías descrita en la figura 1, se ha realizado una compensación del metafenotipo de la vía común (M_c a a partir de la varianza explicada por los nodos ancestros (vías extrínseca M_e e intrínseca M_i), según el modelo de regresión lineal descrito en la ecuación (2).

$$\widehat{M_c} = \alpha M_e + \beta M_i + \varepsilon \quad (2)$$

EL fenotipo compensado de la vía común (M_c^*) resulta de extraer los residuos de la regresión ($M_c^* = M_c - \widehat{M_c}$).

La segunda parte de la metodología consiste en buscar asociación entre los metafenotipos y los marcadores genéticos de los individuos. Se ha realizado un estudio de asociación a lo largo de todo el genoma (Genome-Wide Association Study). Este estudio se ha realizado con la ayuda del software SOLAR, especializado en estudios de asociación genética con datos familiares [2].

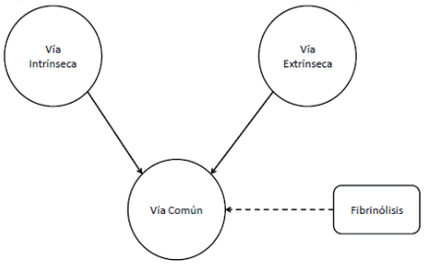


Figura 1. *Interacciones entre las vías de coagulación*

3. Resultados

Los resultados de los GWAS aplicados a cada uno de los metafenotipos de las vías de coagulación se presentan en la figura 2. De arriba a abajo se observan los resultados obtenidos para los metafenotipos de las vías extrínseca, intrínseca, común, el metafenotipo común ajustado, y de la fibrinólisis. Los resultados más satisfactorios se obtienen en el caso del metafenotipo de la vía intrínseca (M_i), en el que se observa una correlación signifcativa con varios puntos del genoma.

En particular se observa un pico en el cromosoma 3, que también aparece para el metafenotipo de la vía común. Sin embargo, para el metafenotipo ajustado de la vía común (M_c^*), dicho pico no aparece. Este caso justfica el uso del metafenotipo ajustado de la vía común en el que se compensan los efectos de la vía extrínseca e intrínseca, ya que, como se describe en la figura 1, estas vías pueden afectar directamente a la vía común al interaccionar con ella de forma directa.

De los genes situados en la primera zona del cromosoma 3, se han seleccionado unos candidatos a estar relacionados con el proceso de la coagulación que se han tomado en consideración para un análisis funcional.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto una nueva manera de interpretar los fenotipos intermediarios que intervienen en las enfermedades complejas. En particular se ha introducido el término metafenotipo para definir un fenotipo sintético capaz de explicar vías metabólicas de fenotipos, construido mediante una técnica basada en análisis de covarianza.

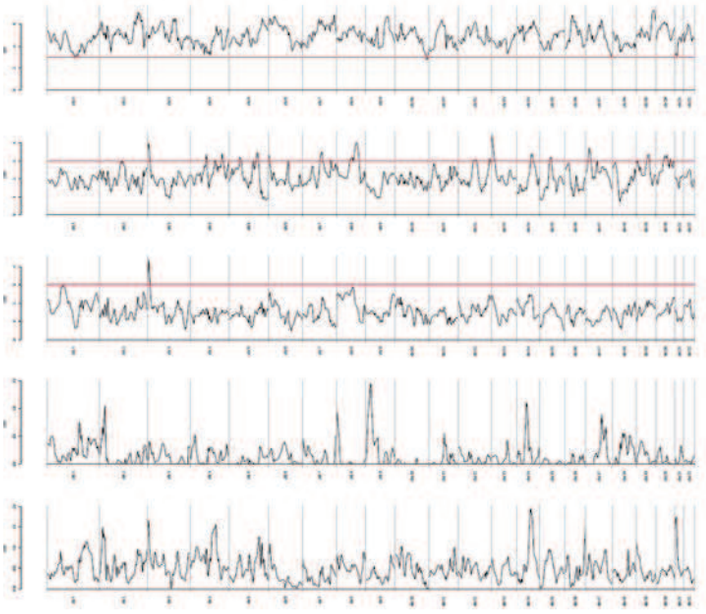


Figura 2. *Resultados de los GWAS para los diferentes metafenotipos.*

Esta técnica se ha aplicado para el caso de la trombosis, una enfermedad compleja en la que intervienen varios fenotipos que intervienen en el proceso de coagulación. Este proceso se puede dividir en 4 vías metabólicas diferenciadas, asociadas cada una a un metafenotipo. Debido a la interacción entre las diferentes vías se ha construido un metafenotipo adicional que describe la vía común restando el efecto que puedan tener sobre ella las vías extrínsecas intrínsecas. Los resultados más significativos se han obtenido para el metafenotipo correspondiente a la vía intrínseca, que se ha correlacionado con varios puntos del genoma. Sin embargo el trabajo presentado corresponde a la parte preliminar de un estudio en el que los siguientes pasos incluiran buscar métodos para mejorar el rendimiento de los metafenotipos en términos de varianza capturada y un análisis de Genome Wide más adecuado.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido por parte del Ministerio de Educación y Ciencia a través del programa Ramón y Cajal y de la CICYT TEC2010- 20886-C02-02. El CIBER-BBN en Bioingeniería, biomateriales y nanomedicina es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Referencias

[1] H. Mei et al., Principal-component-based multivariate regression for genetic association studies of metabolic syndrome components, BMC Genetics, vol. 11, no. 1, pp. , 2010.

[2] L. Almasy and J. Blangero, Multipoint Quantitative-Trait Linkage Analysis in General Pedigrees, The American Journal of Human Genetics, vol. 62, no. 5, pp. 1198_1211, 1998.

[3] C. Jiang and Z. B. Zeng, Multiple trait analysis of genetic mapping for quantitative trait loci, Genetics, vol. 140, no. 3, pp. 1111_1127, 1995.

[4] A. Korol et al. Interval Mapping of Quantitative Trait Loci Employing Correlated Trait Complexes, Genetics, vol. 140, no. 3, pp. 1137-1147, 1995.

[5] S. A. Knott and C. S. Haley. Multitrait least squares for quantitative trait loci detection. Genetics, vol. 156, no. 2, pp. 899-911, 2000.

[6] Y. S. Aulchenko et al. GenABEL: an R library for genome-wide association analysis. Bioinformatics (Oxford, England), vol. 23, no. 10, pp. 1294-1296, 2007.

[7] C. A. Hackett et al. Multi-trait QTL mapping in barley using multivariate regression. Genetical Research, vol. 77, pp. 95-106, 2001.

[8] T. Calinski et al. A multivariate approach to the problem of QTL localization, Heredity, vol. 84, no. 3, pp. 303-310, 2000.

[9] A. Korol, et al . Multi-interval mapping of correlated trait complexes, Heredity, vol. 80, no. 3, pp. 273_284, 1998.

[10] B. Mangin, P. Thoquet, and N. Grimsley. Pleiotropic QTL analysis, Biometrics, vol. 54, pp. 88_99, 1998.

[11] J. I. Weller, G. Wiggans, P. VanRaden, and M. Ron, Application of a canonical transformation to detection of quantitative trait loci with the aid of genetic markers in a multi-trait experiment, Theoretical and Applied Genetics, vol. 92, pp. 998_1002, 1996.

[12] C. Lange et al. A family-based association test for repeatedly measured quantitative traits adjusting for unknown environmental and/or polygenic effects, Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology, vol. 3, no. 1, p. 17, 2004.

[13] L. Klei, D. Luca, B. Devlin, and K. Roeder, Pleiotropy and Principal Components of Heritability Combine to Increase Power for Association Analysis, Genetic Epidemiology, vol. 32, pp. 9_19, 2008.

[14] J. C. Souto, et al . Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia, American Journal of Human Genetics, vol. 67, no. 6, pp. 1452_1459, Dec 2000.

[15] Stacklies et al. pcaMethods a b ioconductor package providing PCA methods for incomplete data, Bioinformatics, vol. 23, no. 9, pp. 1164_1167, 2007.

Flow cytometry applied to the characterization and study of porcine mesenchymal stem cells

J. García Casado[1], G. Gómez[1], S. Martínez-Caballero[1], J. Mijares[1], V. Alvarez[1], D. Llanes[2], A Moreno[2], F.M. Sanchez-Margallo[1]

[1] Stem Cell Therapy, Minimally Invasive Surgery Centre, Caceres, Spain, jgarcia@ccmijesususon.com

[2] Department of Genetic, University of Cordoba, Spain, ge1moloa@*uco.es*

Abstract

Adult stem cells have demonstrated their potentiality for therapeutic use and it is absolutely necessary to have well characterized stem cell lines for their usage in clinical trials. Flow cytometry acquisition system (FACS) is a useful tool *for simultaneously measuring multiple physical properties of individual cells. It is based on aligning particles or cells in a stream flowing across the path of a laser beam. The fluorochrome-stained cells are introduced into a sheath flow, and the fluidics forces the cells into a single-file line, allowing the machine to focus on one cell at a time. In this work,porcine Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells (pBM-MSCs), porcine Adipose-derived Stem Cells (pASCs) and porcine Peripheral Blood Stem Cells (pPBSCs) were isolated from large pigs and phenotypically analysed FACS. The percentage data allowed us to determine the purity of the samples and the fluorescence data allowed us to quantify the expression level of surface molecules. Our results have demonstrated that flow cytometry is a specific, rapid and precise method to identify porcine Mesenchymal Stem Cells.*

1. Introduction

Adult stem cells are a useful clinical tool as treatment for many diseases. Stem cell-based therapy has demonstrated the potential for safe treatments of various diseases as diabetes [1], spinal cord injury [2], Huntington disease [3], multiple sclerosis [4], ischemia [5], rheumatoid arthritis [6], skin regeneration [7], glioblastoma [8], colitis [9], graft-versus-host disease [10], Crohn's disease [11, 12] and cardiovascular diseases [13, 14]. Many of them are in clinical trials [15, 16], however, in some cases these clinical trials have been modest and adult stem cells have not worked out as well as hoped. For medical purposes and basic research, the characterization of stem cells is of vital importance to regenerative medicine. The usage of fluorescent-labelled specific antibodies against stem cell molecules together with the flow cytometry analysis allows the measurement of optical and fluorescence characteristics of mono-dispersed single particles.

Flow cytometry requires high performance fluorochromes paired with appropriate specificities to ensure consistent and reliable results as well as a a good understanding of data analysis. In this sense, flow cytometry has become an analytical procedure to have well characterized stem cell lines that brings robustness, specificity and repeatability. The main goal for this work was to perform the phenotypic analysis of porcine mesenchymal stem cells by flow cytometry to obtain well-characterized cell lines. In this work we have used fluorescent-labelled specific antibodies against porcine molecules together with flow cytometry data analysis.

Our results allowed us to finely characterize porcine mesenchymal stem cells which are widely available to scientists for preclinical studies in a large animal model. These cells could be a valuable tool to evaluate the safety, feasibility, dosage, engraftment, toxicity and biodistribution of adoptively-transferred cells in preclinical trials using large animals.

2. Material and methods

The phenotypic analysis of porcine stem cells was performed by flow cytometry. The porcine stem cells were stained with FITC-conjugated human mAbs against CD90, CD105 and porcine mAbs against CD29, CD44, CD45, SLA-I, SLA-II from Serotec (Kidlington, UK). Porcine mAbs against CD11a, CD11b, CD18 and CD61were kindly provided from Department of Genetic, University of Córdoba. The phenotypic analysis was performed as follows: $2x10^5$ cells were incubated for 30 min at 4°C with an appropriate concentrations of monoclonal antibodies in the presence of PBS containing 2% FBS. The cells were washed and resuspended in PBS. The flow cytometric analysis was performed on a FACScalibur cytometer (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) after acquisition of 10^5 events. Viable cells were selected using forward and side scatter characteristics and analyzed using CellQuest software (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Isotype-matched negative control antibodies were used in all the experiments. Normalised scores were calculated by dividing the mean fluorescent channel (MFC) by its negative control.

The porcine mesenchymal stem cells were isolated from bone marrow, adipose tissue and peripheral blood isolated by standard techniques from Large White pigs.

Bone marrow cells were obtained from femurs from euthanized animals. The cells were flushed via needle and syringe. Cells were filtered through a 40-µm nylon mesh and mononuclear cells were obtained by centrifugation

over Histopaque-1077 (Sigma, St. Louis, MO). Mononuclear cells were recovered and washed twice with PBS. Finally, mononuclear cells were suspended in culture medium (DMEM containing 10% FBS), seeded onto tissue culture flasks and expanded at 37ºC and 5% CO_2. Following 48 hours in culture the non-adherent hematopoietic cells were removed. Adhered cells were passaged at 80%–90% confluence by trypsinization (0.25% trypsin solution) and reseeded to a new culture at a density of 5000–6000 cells/cm2. Culture medium was changed every 7 days.

Cells from porcine adipose tissue were obtained by laparoscopic procedures in anesthetized large white pigs. The cells were washed twice with PBS, and digested at 37ºC for 30 min with 1,5% of collagenase type V (Sigma, St. Louis, MO) at 37ºC with agitation. The digested sample was washed twice with DMEM containing 10% FBS and filtered through a 40-µm nylon mesh. Cells were seeded onto tissue culture flasks and expanded at 37ºC and 5% CO2. Following 48 hours in culture the non-adherent hematopoietic cells were removed. Adhered cells were passaged and reseeded as previously described for porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from Large White pigs were obtained by centrifugation over Histopaque-1077 (Sigma, St. Louis, MO). The cells were washed twice with DMEM containing 10% FBS. Following 48 hours in culture the non-adherent cells were removed. Adhered cells were passaged and reseeded as previously described for porcine bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

Studies were performed according to Local Research Ethics Committee conformed to institutional guidelines for the care and use of animals in research.

3. Results

3.1. Overview of Flow Cytometry Instrumentation

The expression of stemness markers in pASCs, pBM-MSCs and pPBSCs was performed by flow cytometry using a FACScalibur cytometer (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). This instrument is an analogue analyzer equipped with 2 lasers. The main laser is an air-cooled Argon Ion laser exciting at 488 nm (15mW) and the second laser is a Red Diode exciting at 635 nm (9mW) permitting detection of 4 colors. As single particles pass through an excitation source (laser beam), emission is detected by a series of photodetectors. Scattered light and specific fluorescence emission bands are separated at individual detectors by emission filters (Figure 1).

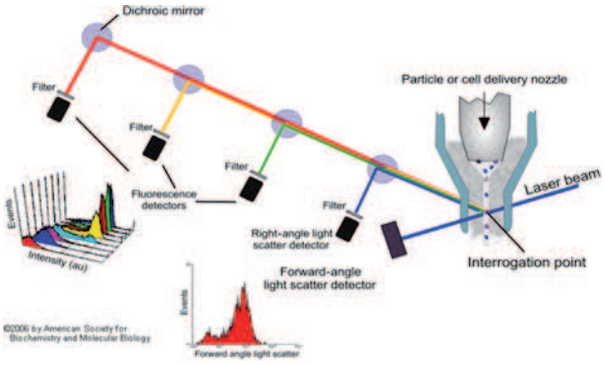


Figure 1. General scheme of flow cytometer optics for the study of Mesenchymal Stem Cells.

3.2. Sample processing and data analysis

The figure 2A shows a scheme for sample processing. In summary, the cells were cultured at 80%–90% confluence and detached by trypsinization. Cells were incubated with an appropriate concentration of fluorescent-labeled antibodies. The stained samples were acquired and analysed by flow cytometry. In the Figure 2B, the representative histograms show surface expression of a single molecule on cell lines. The histograms provided the percentage of expression as well as the level of the expression calculated by dividing the mean fluorescent channel of stained cells by its negative control (isotype-matched negative control).

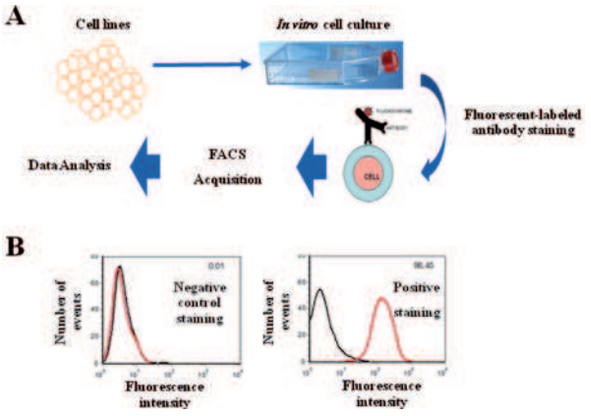


Figure 2. Sample processing and histogram representations for data analysis

3.3. Phenotypic analysis of porcine mesenchymal stem cells

The phenotypical characterization by flow cytometry in porcine cells has been previously described for peripheral blood mononuclear lymphocytes [17-18], ovarian cells [19] and platalets [20]. In this work, the phenotypical characterization was performed in porcine mesenchymal stem cells using commercially available antibodies to porcine molecules CD29, CD44, CD45, CD90 and CD105. The porcine mesenchymal stem cells were

isolated form adipose tissue (pASCs), bone marrow (pBM-MSCs) and peripheral blood (pPBSCs). Three cell lines for each type were analyzed in this work and the representative histograms are shown in figure 3. Our results demonstrated that the stem cell marker profile was CD29+/CD44+/CD45-/CD90+/CD105++ (Figure 3) showing no significant differences when compared the expression of these molecules between different cell lines (data not shown).

In order to compare de immunogenicity of porcine mesenchymal stem cells, the Swine Leukocyte Antigens were analyzed showing a positive expression of SLA class I and negative expression of SLA class II. All the cell lines exhibit similar phenotypes as shown in the representative histograms from figure 3.

Finally, to determine the expression levels of cell adhesion molecules, the integrins alpha L (CD11a), alpha M (CD11b), alpha 2 (CD18) and alpha 3 (CD61) were analyzed by flow cytometry. Our results showed a negative expression of CD11a, CD11b and CD18 together with a positive expression of CD61. Because of the limited availability of antibodies to porcine, several molecules as CD34, CD59 or CD73 could not be analyzed in these cells lines as recommended the International Society for Cell Therapy guidelines.

In the figure 3, the phenotypical characterization performed by multicolor flow cytometry is presented as Mean Relative Fluorescence Intensity (MRFI). This value has been calculated by dividing the Mean Fluorescent Intensity (MFI) by its negative control. The Stem Cell Markers are shown in the figure 3A. The Swine Leukocyte Antigens (Major Histocompatibility Complex). are shown in the figure 3B and the Cell Adhesion Molecules are shown in the figure 3C. The normalisation scores are determined from the fluorescence intensity according to the following keys: MRFI values <1.5= negative, >1.5<2= +/-, 2-10= +, >10<100= ++, >100= +++. A representative histogram of each cell line is represented.

The isolation, culture and phenotypical characterization of pASCs and pBM-MSCs have been previously described in bibliography. However, in porcine mesenchymal stem cells, no information is available in regards to the simultaneous analysis of a wide range of stemness markers (CD29, CD44, CD45, CD90 and CD105), histocompatibility molecules (SLA-I and SLA-II) or cell adhesion molecules (CD11a, CD11b, CD18 and CD61)..

In this work flow cytometry analysis demonstrated that, similarly to humans, pASCs, pBM-MSCs have a CD29+, CD44+, CD45-, CD90+ and CD105+ phenotype showing a high purity of mesenchymal stem cells after low passage (data not shown). Moreover, similarly to humans, porcine mesenchymal stem cells are MHC class I positive (SLA-I+), MHC class II negative (SLA-II-) and have a similar expression of cell adhesion molecules compared to human mesenchymal stem cells.

Our results demonstrated that flow cytometry is a feasible and accurate technique that allows the characterization of porcine mesenchymal stem cells for preclinical research.

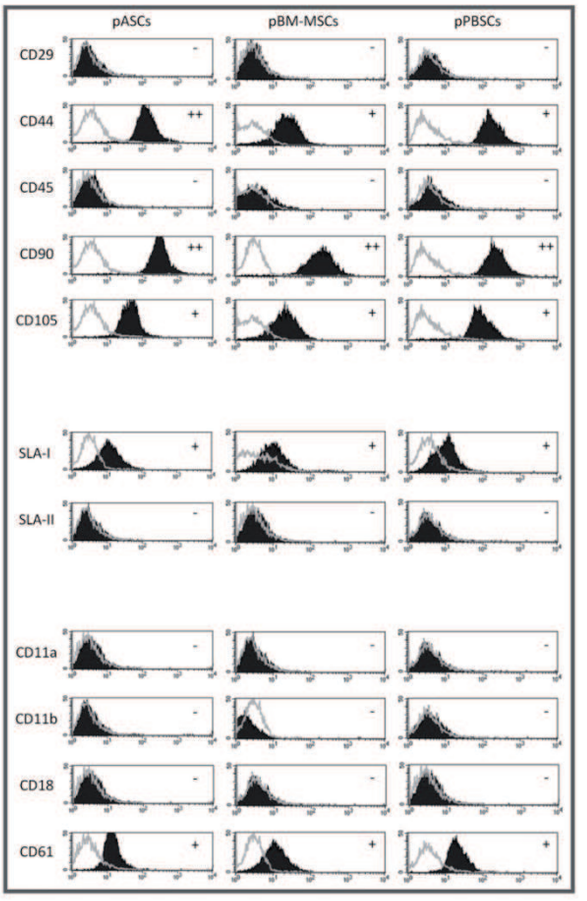


Figure 3. Phenotypic analysis of porcine mesenchymal stem cells by flow cytometry.

4. Conclusions

- Flow cytometry compared to other cytological methods makes it well-suited for identification of porcine Mesenchymal Stem Cells.
- Flow cytometry is a quicker method to determine efficiently and reproducibly the expression of surface molecules on Stem Cells.
- Flow cytometry is an ever increasing technology that will not only help in the development of cell therapy, but even be critical in the improvement of cell therapy.

References

[1] Lin G, Wang G, Liu G, Yang LJ, Chang LJ, Lue TF, et al. Treatment of type 1 di abetes with adipose tissue-derived stem cells expressing pancreatic duodenal homeobox 1. Stem Cells Dev, vol 18(10), 2009, pp1399-406

[2] Ryu HH, Lim JH, Byeon YE, Park JR, Seo MS, Lee YW, et al. Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury. J Vet Sci, vol 10(4), 2009, pp 273-84.

[3] Lee ST, Chu K, Jung KH, Im WS, Park JE, Lim HC, et al. Slowed progression in models of Huntington disease by adipose stem cell transplantation. Ann Neurol, vol 66(5), 2009 pp 671-81.

[4] Riordan NH, Ichim TE, Min WP, Wang H, Solano F, Lara F, et al. Non-expanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. J Transl Med, vol 24(7), 2009, pp29.

[5] Kondo K, Shintani S, Shibata R, Murakami H, Murakami R, Imaizumi M, et al. Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, vol 29(1), 2009, pp 61-6.

[6] Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, O'Valle F, Hernandez-Cortes P, Rico L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, vol. 69(1), 2010, pp 41-8.

[7] Trottier V, Marceau-Fortier G, Germain L, Vincent C, Fradette J. IFATS collection: Using human adipose-derived stem/stromal cells for t he production of new skin substitutes. Stem Cells, vol 26(10), 2008, pp 2713-23.

[8] Josiah DT, Zhu D, Dreher F, Olson J, McFadden G, Caldas H. Adipose-derived stem cells as therapeutic delivery vehicles of an oncolytic virus for glioblastoma. Mol Ther, vol 18(2), 2010, pp 77-85.

[9] Gonzalez-Rey E, Anderson P, Gonzalez MA, Rico L, Buscher D, Delgado M. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. Gut, vol 58(7), 2009, pp 929-39.

[10] Fang B, Song Y, Zhao RC, Han Q, Lin Q. Using human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as salvage therapy for h epatic graft-versus-host disease resembling acute hepatitis. Transplant Proc, vol 39(5), 2007, pp 1710-3.

[11] Taxonera C, Schwartz DA, Garcia-Olmo D. Emerging treatments for complex perianal fistula in Crohn's disease. World J Gastroenterol, vol 15(34), 2009, pp 4263-72.

[12] Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. Dis Colon Rectum, vol 52(1), 2009, pp 79-86.

[13] Singla DK. Stem cells in the infarcted heart. J Cardiovasc Transl Res, vol 3(1), 2010, pp 73-8.

[14] Janssens S. Stem cells in the treatment of heart disease. Annu Rev Med, vol 61, 2010, pp 287-300.

[15] Mizuno H. Adipose-derived stem and stromal cells for cell-based therapy: current status of preclinical studies and clinical trials. Curr O pin Mol Ther, vol 12(4), 2010, pp 442-9.

[16] Lo B, Kriegstein A, Grady D. Clinical trials in stem cell transplantation: guidelines for scientific and ethical review. Clin Trials, vol 5(5), 2008; 517-22.

[17] Gerner W, Käser T, Pintaric M, Groiss S, Saalmüller A. Detection of i ntracellular antigens in porcine PBMC by flow cytometry: A comparison of fi xation and permeabilisation reagents. Vet Immunol Immunopathol, vol 121(3-4), 2008, pp 251-9.

[18] Rodríguez-Carreño MP, López-Fuertes L, Revilla C, Ezquerra A, Alonso F, Domínguez J. Phenotypic characterization of porc ine IFN-gamma-producing lymphocytes by flow cytometry. J Immunol Methods, vol 259(1-2), 2002, 171-9.

[19] Wu ER, Wang JZ, Zhao JL, Xiao BL. Flow cytometry of porcine ovarian cells: antiprogestins play an important role in progesterone receptor upregulation. Gynecol Endocrinol, vol 13(5), 1999, pp 333-9.

[20] Larsson A, Eriksson M, Lindahl TL. Studies of fibrinogen binding to porcine platelets by flow cytometry: a method for studies of porc ine platelet activation. Platelets, vol 13(3), 2002, pp 153-7.

Electromedicina e Ingeniería Clínica en España: valoración sobre encuesta realizada a ingenieros y sanitarios

M. Lucas Hernández[1], A. Lara Vega[1], J.B. Pagador[1], J.C. Fernández Tejada[2], F.M. Sánchez Margallo[1]

[1] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España {mlucas,alara,jbpagador, msanchez}@ccmijesususon.com

[2] Electromedicina Extremeña S.L., Plasencia, España caceres@electromedicina.net

Resumen

Las disciplinas de la medicina y la ingeniería cada día tienden a tener más puntos en común y de interacción. Aparte de los campos clínicos en los que actúan en conjunto, el mantenimiento de los equipos de electromedicina es una materia en la que debe haber consenso y colaboración entre ambos grupos de profesionales. Con el fin de estudiar el grado de relación entre ambos colectivos, se ha realizado una encuesta a sujetos de todos los perfiles involucrados en este mantenimiento. En este trabajo, se muestran los resultados que se desprenden de los cuestionarios recibidos con un ratio de respuesta del 43.51%.

1. Introducción

El aumento de la población mundial lleva asociado un incremento de las necesidades sanitarias. En los últimos años, los avances en los cuidados médicos ha sido rápido; una razón importante para este progreso ha sido la colaboración entre dos importantes disciplinas: la medicina y la ingeniería.

Las disciplinas de la medicina y la ingeniería son amplias. Pero, evidentemente hay un denominador común: la necesidad de instrumentación para hacer medidas adecuadas y precisas de los parámetros involucrados. La ingeniería biomédica pretende optimizar los siguientes factores entre otros:

- La comunicación entre ingenieros, técnicos y médicos
- Una instrumentación mejor y más precisa para medir parámetros fisiológicos vitales
- El desarrollo de herramientas interdisciplinarias que ayudan a combatir los efectos de un mal funcionamiento de equipos biomédicos así como las enfermedades del organismo
- El conjunto de conocimientos que redundan en la mejora del entorno hospitalario

Por todo esto la ingeniería biomédica es actualmente una de las piezas claves de los sistemas de salud, teniendo implicaciones importantes en el costo y la calidad de los servicios de una institución de salud, buscando fórmulas que les permitan mejorar los servicios y en lo posible reducir costos.

En el ámbito de todas las organizaciones de salud se requiere de una planeación en tecnología mediante un proceso racional de adquisición, utilización y mantenimiento predictivo y preventivo que beneficie a éstas, a los usuarios y al sistema en general.

En una institución hospitalaria, el servicio de mantenimiento, en la actualidad, está a cargo del sector privado, estos organismos son los responsables de la planificación, diseño, construcción y mantenimiento de la institución hospitalaria, además de prestar el servicio técnico de instalación, conservación y mantenimiento de los equipos de la entidad [1].

En estos momentos en la mayoría de hospitales no existe un equipo humano con cualidades técnicas y profesionales suficientes para organizar y ejecutar un plan adecuado de mantenimiento. Además se carece del servicio interno técnico en mantenimiento hospitalario y de unos programas que permitan realizar este servicio autosuficientemente.

Esto aún no se ha logrado debido a que el personal administrativo, médico y paramédico no ha tomado conciencia de la importancia que tiene para la seguridad y rendimiento de la entidad un mantenimiento eficaz.

Con este trabajo se quiere trazar algunas guías en lo que han de ser la organización, ejecución y utilización de los recursos para el mantenimiento de los equipos biomédicos e instalaciones de un hospital.

Este trabajo de investigación surge de la necesidad de evolucionar en la gestión del mantenimiento hospitalario, concretamente en el mantenimiento de equipos de electromedicina. Por ello el objetivo de este trabajo es analizar el estado del servicio de mantenimiento de equipos médicos y la participación de los distintos actores que interactúan en los centros sanitarios y avanzar en la aplicación de las TICs en este sector

2. Metodología

Para la realización de este trabajo se realizó una encuesta al personal de distintos hospitales y clínicas de ámbito nacional. Esta encuesta fue formulada a través de la herramienta web surveymonkey.com y en papel, con un tiempo estimado de respuesta de 10 m inutos. Dicha encuesta asignaba los conjuntos de preguntas a contestar según el perfil del encuestado.

Los cuestionarios fueron enviados y entregados en mano a 131 profesionales y usuarios de equipos, acompañados de una carta de presentación explicando los objetivos del estudio, requiriendo su colaboración y agradeciendo su participación.

Los cuestionarios fueron estructurados en 6 apartados con las siguientes distribuciones de preguntas:

1. Datos del participante
   - 10 preguntas para todos los perfiles
2. Análisis del sector
   - 4 preguntas para los perfiles técnicos (Tabla 1)
3. Software de electromedicina del centro sanitario. Duplicado con distintas preguntas para atender a los distintos perfiles solicitados.
   - 3 preguntas para los perfiles técnicos (Tabla 1)
   - 5 preguntas para los perfiles de usuarios (Tabla 1)
4. Características deseadas de un software de electromedicina
   - 3 preguntas para los perfiles técnicos (Tabla 1)
5. Uso de las TICs. Duplicado con distintas preguntas para atender a los distintos perfiles solicitados.
   - 6 preguntas para los perfiles técnicos (Tabla 1)
   - 2 preguntas para los perfiles de usuarios (Tabla 1)
6. Comentarios

Las preguntas fueron formuladas de forma meticulosa para que no diesen lugar a ambigüedades y dudas.

3. Resultados

Un total de 57 cuestionarios fueron respondidos lo que significa un ratio de respuesta del 43.51%. A continuación se muestran, con carácter descriptivo, algunos de los resultados que se desprenden de las encuestas. En la Tabla 1 se puede observar el perfil de los encuestados, predominando los técnicos de mantenimiento, los supervisores de servicio y los usuarios.

	Respuesta	Porcentaje
Perfiles técnicos	Supervisor de servicio	21.1%
	Ingeniero de mantenimiento	3.5%
	Ingeniero de electromedicina	7.0%
	Técnico de mantenimiento	24.6%
Perfiles de usuarios	Jefe de servicio	10.5%
	Facultativo especialista de área (F.E.A.)	0.0%
	Residente	0.0%
	Administrativo	12.3%
	Usuario	21.1%

Tabla 1. *Perfil de los encuestados.*

Además la Tabla 2 proporciona desde el punto de vista geográfico, la procedencia de los participantes. Destacan las dos provincias extremeñas debido a la accesibilidad a los profesionales de los distintos hospitales y clínicas.

Respuesta	Porcentaje
Albacete	1.80%
Badajoz	31.50%
Barcelona	3.62%
Burgos	1.80%
Cáceres	50.00%
Islas Baleares	1.80%
Lugo	1.80%
Madrid	3.62%
Santa Cruz de Tenerife	1.80%
Zaragoza	1.80%

Tabla 2. *Distribución geográfica de los encuestados.*

3.1. Perfiles técnicos

Con el objetivo de conocer el uso de las TICs en los centros sanitarios por parte del personal con perfil técnico en materia de mantenimiento de equipos de electromedicina, se formularon una serie de preguntas muy concretas que arrojaron resultados tal que el 69% de los encuestados hace uso de software específico de gestión de mantenimiento (Figura 1).

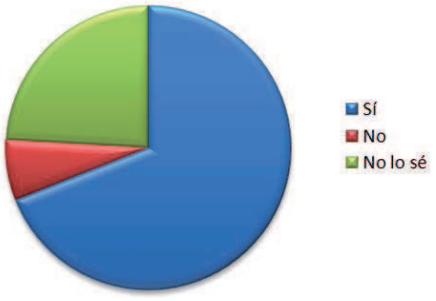


Figura 1. *En su centro sanitario, ¿se hace uso de software específico de gestión de mantenimiento de electromedicina?*

Entre los softwares propuestos para conocer su uso regular para el fin que fueron proporcionados, destaca Electrom, de la empresa Electromedicina Extremeña, S.L como el más utilizado actualmente y conocido (Figura 2). Este resultado puede ser consecuencia del ámbito en el que mayor número de respuestas se han obtenido como se observaba en la Tabla 1, es decir, en Extremadura. Se trata de un software de gestión de la propia empresa que se encuentra instalado en aquellos hospitales y clínicas de su concesión.

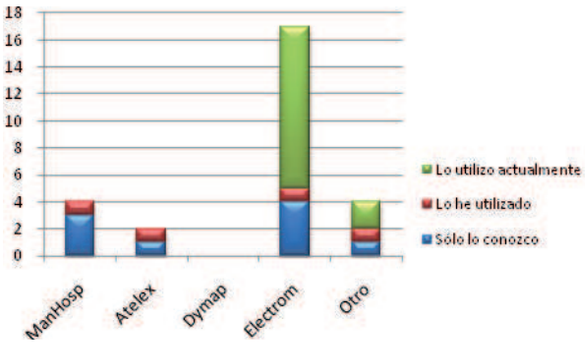


Figura 2. *¿Cuál de los siguientes softwares de gestión de mantenimiento de electromedicina conoce, ha utilizado o utiliza actualmente?*

Además, es interesante conocer también el número de equipos a los que se aplica el mantenimiento mediante los distintos softwares. El 69.2% de la población muestral indica tener bajo su responsabilidad más de 100 equipos (Figura 3).

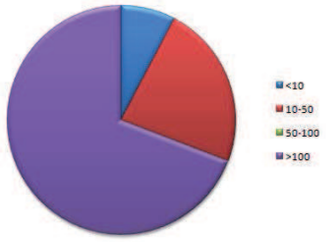


Figura 3. *Número de equipos de electromedicina que se encuentran bajo su responsabilidad.*

Las acciones llevadas a cabo sobre estos equipos se pueden organizar según la frecuencia con la que se realizan, destacando la apertura de partes correctivos y sus consultas (Figura 4).

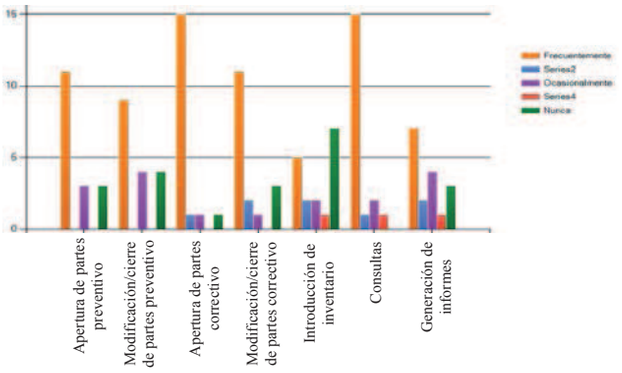


Figura 4. *Frecuencia con que realiza las siguientes tareas el software de electromedicina.*

Todas estas tareas están disponibles en la mayoría de los softwares mencionados. Pero aparte del software de mantenimiento, también se aplican una serie de TICs para hacer que la ejecución de las tareas y su gestión sea más eficaz. Entre las TICs propuestas, predominan los códigos de barras aunque también tienen bastante aceptación los teléfonos móviles y smartphones (Figura 5).

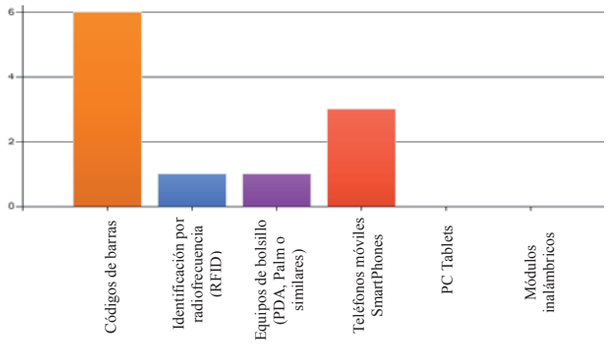


Figura 5. *¿Qué tecnologías se usan en su centro sanitario en la gestión del mantenimiento de equipos de electromedicina?*

Pero para hacer que esta gestión y ejecución de tareas sea aún más eficaz y eficiente, existen casos en los que se integran las TICs propuestas anteriormente con el software de mantenimiento de electromedicina. De nuevo los códigos de barras destacan como los más integrados, seguidos de los teléfonos móviles (Figura 6).

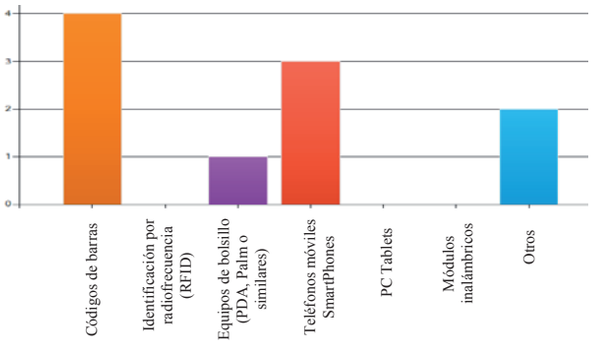


Figura 6. *De las tecnologías implantadas en su centro sanitario, ¿cuáles están integradas en el software de mantenimiento de electromedicina?*

Estas TICs deben proporcionar una serie de mejoras en el campo que se está tratando en este trabajo, no solo de forma objetiva sino desde la subjetividad de los técnicos. Éstos establecen de forma cuasi-equitativa que las TICs hacen más eficaz el mantenimiento, ayudan a r ealizar tareas empelando recursos de un modo eficiente, facilitan la gestión de los activos y se integran perfectamente con el software de electromedicina (Figura 7).

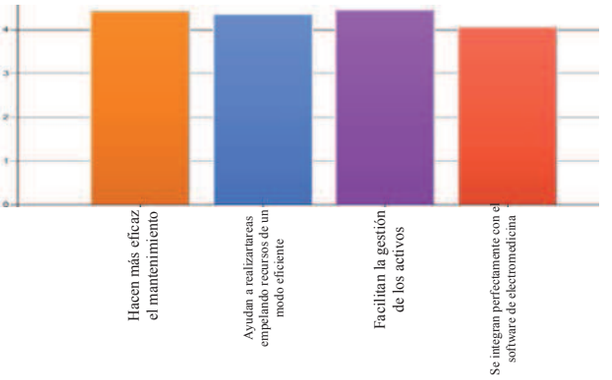


Figura 7. *Grado de acuerdo o desacuerdo con las siguientes afirmaciones relacionadas con la aplicación de las TICs en la gestión del mantenimiento de electromedicina.*

3.2. Perfiles de usuarios

Resulta también interesante conocer la opinión de los usuarios de carácter clínico que interactúan con el mantenimiento de equipos de electromedicina. Será por lo tanto importante saber cuánto se implican dichos sujetos en esta cuestión. Existe una mayoría que manifiesta que no se implica seguida por un grupo que se implica bastante con un valor de 4 en una escala de 1-5 (Figura 8).

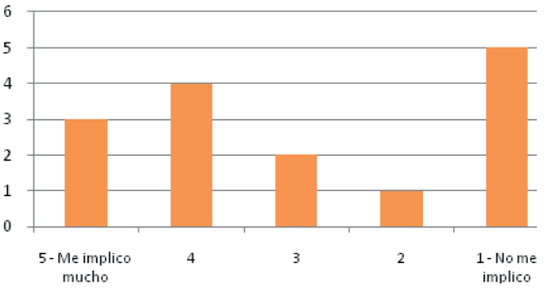


Figura 8. *¿Cuál es su grado de implicación general en el mantenimiento de equipos de electromedicina?*

En aquellos casos en los que los usuarios se implican, hay una serie de acciones que realizan con mayor frecuencia que otras. Predomina el avisar telefónicamente al responsable de mantenimiento o a un técnico y posteriormente se asegura de que se realiza la reparación (Figura 9).

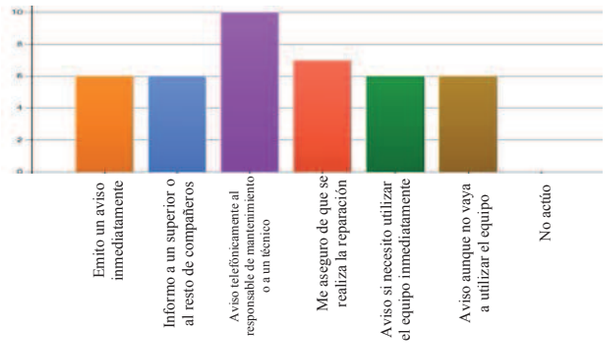


Figura 9. *Acciones que realiza ante la avería de un equipo de electromedicina.*

Pero no sólo existe el teléfono como medio de aviso, por lo que se propone el conocer qué medios son los más utilizados para ello. Destaca el teléfono aunque los encuestados manifiestan que en caso de poder hacerlo a través del software, lo harían también por este medio considerándolo igual de efectivo que el primero (Figura 10).

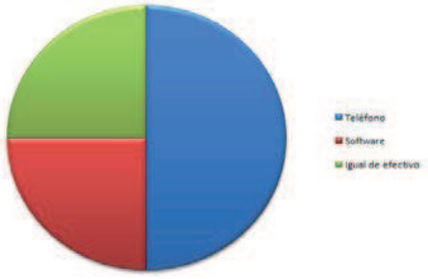


Figura 10. *Medios para dar los avisos de averías.*

Al igual que en el caso de los técnicos, interesa conocer las TICs más utilizadas generalmente en el centro sanitario. Destacan de nuevo los códigos de barras. Algún usuario manifiesta que también se utilizan ordenadores portátiles pero ninguno indica que se apliquen equipos de más reciente aparición (Figura 11).

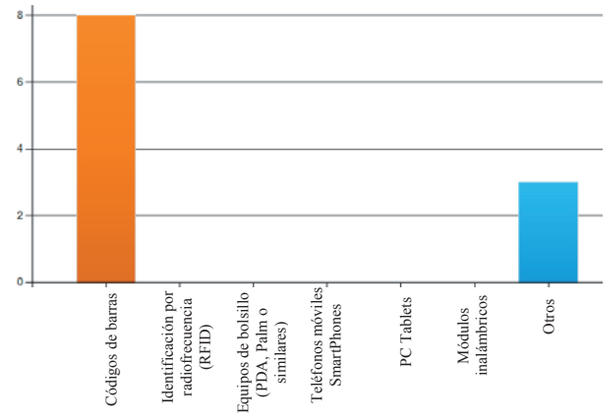


Figura 11. *¿Qué tecnologías se usan en su centro sanitario en la gestión del mantenimiento de equipos de electromedicina?*

Por último, con el propósito de conocer el interés y la aplicabilidad de las TICs más avanzadas por parte de los usuarios, éstos determinan que si dispusiesen de un dispositivo que les permitiese avisar de una avería con sólo acercarlo al equipo averiado, darían los mismos avisos que emiten actualmente (Figura 12).

Figura 12. *Frecuencia con la que avisaría de una avería si pudiera con sólo acercar un dispositivo de fácil manejo al equipo averiado.*

4. Conclusiones

Aunque se trata de un estudio preliminar, deja ver la situación ya conocida a diario en los centros sanitarios. Existen múltiples herramientas tecnológicamente avanzadas y de sencilla aplicación que mejorarían significativamente la actividad del mantenimiento de equipos de electromedicina, pero que sin embargo no son utilizadas por los técnicos y los usuarios.

Según los resultados, son los usuarios los que menos implicación demuestran en las labores de mantenimiento de los equipos electromédicos.

Con una óptima formación y concienciación de todos los actores implicados en esta materia, se podría incrementar significativamente la eficiencia de las labores de mantenimiento, con el consiguiente beneficio económico para la entidad y el sistema de salud en general. Además ello conllevaría una mayor disponibilidad de equipos para los procedimientos médicos a ejecutar con una serie de beneficios asociados a los pacientes.

Agradecimientos

Este proyecto ha sido parcialmente subvencionado por la Junta de Extremadura, a través de los fondos FEDER (AE-10-0062-4).

Referencias

[1] Malagon-Londoño, Galan Morera, Ponton Laverde. Administración Hospitalaria 3ª Edición. Médica Panamericana 3, 2008 (ISBN 978-958-918-198-097-8).

Evaluación de técnicas para su aplicación en sistemas de ayuda a la decisión clínica

I. Pérez Sarasa, O. Marín Alonso, D. Ruiz Fernández, A. Soriano Payá

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

Resumen

El campo de la salud es uno de los que más se puede beneficiar del uso de las tecnologías de la información y la comunicación (TICs). De entre todas las tareas de este campo, la toma de decisión y en concreto el diagnóstico, es una de las más dadas a la interrelación con las TICs. En este trabajo planteamos el estudio de diversos tipos de clasificadores como base para la construcción de sistemas de ayuda a la decisión clínica aplicados al diagnóstico. Llevamos a cabo esta experimentación en el ámbito del diagnóstico del cáncer de próstata, utilizando una base de datos clínica de pruebas diagnósticas asociadas a esta enfermedad. Finalmente establecemos una comparativa en términos de tasa de acierto, sensibilidad y especificidad entre las implementaciones de cada familia de clasificadores.

1. Introducción

Analizando la práctica clínica, una gran cantidad de autores establecen que consiste en un proceso continuo de toma de decisiones: emisión de diagnósticos, elaboración de pronósticos, establecimiento de tratamientos, etc [1] [2] [3]. Por tanto, parece natural emplear en este contexto elementos o técnicas incluidos en el campo de los sistemas de ayuda a la toma de decisión (DSS).

Podríamos decir que la finalidad de un sistema de ayuda a la decisión clínica (CDSS) es proveer la información necesaria, en el formato adecuado, a la persona indicada, en el momento y lugar apropiados, con el fin de optimizar la práctica clínica como medio necesario para mejorar la calidad del trato a los pacientes, así como asegurar la sostenibilidad de dicha práctica.

Entre todas las tareas en las que un experto de la salud basa su actuación en la toma de una decisión, este proyecto se centra en la emisión de un diagnóstico. Esta tarea es llevada a cabo por los médicos basándose en el conocimiento que han acumulado durante su formación como expertos, las contestaciones de los pacientes a preguntas concretas sobre su estado, y los datos, generalmente heterogéneos, obtenidos de pruebas diagnósticas realizadas [4]. Se trata de un proceso largo y complejo, que no cuenta con una precisión exacta y puede ser influido por factores ajenos o propios del experto, que pueden impedir que este tome la decisión oportuna sobre un diagnóstico [5].

El objetivo principal de este proyecto es el estudio comparativo de diferentes familias de clasificadores, como base para el diseño de CDSS, tomando como ejemplo aplicación a tareas de diagnóstico como. .

2. Sistemas de ayuda a la decisión clínica

La idea de aplicar técnicas informáticas para facilitar la toma de decisiones en el ámbito de la salud surgió a mediados de la década de los setenta del siglo pasado. Desde entonces, y atendiendo a la evolución de las TICs y los sistemas de salud, han surgido diversas definiciones de los CDSS. De entre ellas cabe destacar dos.
La primera es de 1991, se trata de una definición sencilla a la vez que ilustrativa: “Un CDSS es un sistema de conocimiento activo, que utiliza uno o varios elementos de datos relacionados con un paciente para generar un consejo o advertencia específico para el caso de dicho paciente” [6]. Otra definición más reciente y extensa es la siguiente: “Un CDSS es un sistema que proporciona a médicos, pacientes y otros participantes del ambiente sanitario, el conocimiento específico necesario para cada uno de ellos, filtrado de forma apropiada y presentado en la forma y momento oportunos, con el fin de mejorar la salud del paciente y de los cuidados que este recibe [7].

En los CDSS, tradicionalmente se distinguen tres componentes básicos, independientemente de las tecnologías que se utilicen para construir o dar soporte a cada uno de ellos.

- Una base de conocimiento, o elemento de entrada al sistema.
- Elementos de combinación del conocimiento adquirido para obtener nuevo conocimiento, o elemento de inferencia. Estos elementos están condicionados por la metodología utilizada para su diseño (sistemas de reglas, redes neuronales, algoritmos genéticos,…).
- Elementos de comunicación, o de salida del sistema. Estos elementos son los que utilizará el sistema para comunicar el resultado obtenido al usuario

Los CDSS se pueden clasificar de distintas maneras, y probablemente la más extendida es la que diferencia entre los que están basados en conocimiento y los que no lo están.

CDSS basados en conocimiento, son aquellos cuya base de conocimiento está formada por información acumulada en forma de reglas y asociaciones, como en los sistemas expertos clásicos.

CDSS no basados en conocimiento. Al contrario que los anteriores, estos CDSS no contienen conocimiento explícito y utilizan técnicas del campo de la inteligencia artificial para aprender de datos de experiencias previas,

además de para buscar patrones y relaciones entre la información clínica.

Entre estos sistemas son mayoritarios frente al resto los que utilizan redes neuronales y algoritmos genéticos como herramientas para extraer el conocimiento de la base de datos clínica que contiene el sistema.

3. Técnicas de clasificación

En nuestro estudio, hemos utilizado distintos tipos de clasificadores. Los cuales están agrupados dentro de las familias que pasamos a comentar a continuación.

3.1. Redes neuronales

En general, las RNA son capaces de modelar sistemas biológicos complejos, revelando relaciones entre la información de entrada que no siempre puede ser reconocida por análisis convencionales [8]. Tener un conjunto de ejemplos, representando experiencias previas, es esencial para construir un clasificador basado en RNAs que asegure buenas tasas de aprendizaje, clasificación y generalización. Estos ejemplos serían los valores de entrada a la RNA diseñada. Después de aplicar a esos valores una colección de funciones matemáticas en distintas etapas, se obtiene un valor de salida. Dicho valor tiene un significado útil para clasificar o expresar la probabilidad de que el elemento asociado a los valores de entrada sea miembro de una clase o conjunto objetivo.

Una clasificación de las RNAs las divide en dos tipos según su entrenamiento: redes supervisadas y no supervisadas. Las primeras implican una supervisión del entrenamiento donde está especificado explícitamente qué salida corresponde a una entrada. En el último, se espera que la red neuronal clasifique las entradas en diferentes grupos según las salidas (pero, en este caso, no se especifica explícitamente la relación entre entrada y salida) En este documento, trabajaremos con RNAs supervisadas.

3.2. Árboles de decisión

Un árbol de decisión es un modelo de predicción utilizado en el ámbito de la inteligencia artificial. Las entradas a dicho modelo describen una situación u objeto, a partir de las cuales devuelve una respuesta. Los valores que pueden tomar las entradas y las salidas pueden ser valores heterogéneos discretos o continuos. En casos de clasificación se utilizan más los valores discretos por simplicidad, dando lugar a los llamados árboles de clasificación [9].
Un árbol de decisión lleva a cabo un test a medida que se recorre hacia las hojas, siguiendo un esquema divide y vencerás, para alcanzar así una decisión.
En su interior podemos distinguir entre cuatro tipos de elementos: nodos internos, nodos de probabilidad, nodos hojas y arcos. Un nodo interno contiene un test sobre el valor de una de las propiedades. En función del valor que tenga dicha propiedad para un elemento de entrada, en el siguiente nivel del árbol se escogerá una rama de salida u otra. Un nodo de probabilidad indica que debe ocurrir un evento aleatorio de acuerdo a la naturaleza del problema. Un nodo hoja representa uno de los valores que puede devolver el árbol de decisión. El posible alcance o no de un nodo hoja está condicionado por los valores de las entradas. Finalmente, las ramas representan los posibles caminos que se tienen de acuerdo a la decisión tomada en cada nodo interno.
En el caso de nuestra experimentación, los árboles implementados tendrán tantas entradas como muestras utilizadas para el diagnóstico contiene la base de datos. En función del tipo de árbol su estructura interna variará, pero todos tendrán dos nodos hoja representando las clases sano y enfermo.
Los árboles de decisión, se han utilizado en distintas investigaciones relacionadas con el campo médico, como por ejemplo para el giagnóstico de la fiebre del Dengue en una fase temprana de la enfermedad [10], para el aumento de la precisión a la hora de evaluar los tipos de curvas según la clasificación de Lenke de escoliosis idiopática del adolescente [11], etc.

3.3. Aprendizaje basado en instancias *(Lazy learning)*

Los algoritmos comprendidos en esta categoría son métodos de clasificación no paramétricos, donde la función solución se aproxima localmente. Todo el cálculo de distancias para la asignación de una clase u otra se produce a posteriori del entrenamiento, en la fase de clasificación, de ahí el término Lazy Learning [9][12].
En el proceso de aprendizaje supervisado no se busca la generalización, si no que esta se realiza en el momento de clasificación. Es en este momento en el que se compara la entrada con instancias del problema almacenadas. Esta comparación se suele realizar en términos de distancia. Este es el caso del algoritmo de los k vecinos más cercanos (k-nn), donde a un elemento se le asigna una clase u otra en función de la clase a la que pertenezcan los elementos más cercanos en el espacio de soluciones.
El método del K vecino más cercano, se ha utilizado en el ámbito médico para, por ejemplo, predecir el potencial de rehabilitación mejor que el protocolo actual de la evaluación clínica [13], para clasificar la complejidad de la expresión génica del cáncer [14], etc.

3.4. Combinación de clasificadores

A la hora de resolver un problema de clasificación, sea cual sea, se pueden utilizar multitud de algoritmos distintos. El resultado de cada uno de ellos dependerá de cómo se adapten sus características a las particularidades del problema. Sin embargo, existe un enfoque que tiene como fin mejorar las tasas de acierto individuales, a través de la combinación de varios clasificadores.

Esta estrategia trata de complementar las bondades de diversas técnicas a la hora de clasificar. En estos casos una cuestión fundamental es la estrategia que escojamos para combinar las opiniones individuales: por votación, por ponderación, etc [15].

La mera combinación de clasificadores no asegura un resultado mejor del obtenido individualmente. Por ello y por lo complejo que resulta a veces el diseño de estas estrategias, se suelen combinar clasificadores sencillos o débiles, poniendo más atención en la combinación que en obtener los mejores clasificadores individuales [9].

3.5. Clasificadores Bayesianos

Este grupo incluye técnicas de clasificación basadas en el modelo de aprendizaje Bayesiano. Todas ellas siguen un modelo probabilístico multivariado, que actualiza el valor de las probabilidades asociadas a distintos eventos, utilizando el Teorema de Bayes. Se trata de algoritmos que desarrollan procesos de inferencia y aprendizaje utilizando redes bayesianas. [16]

Formalmente una red bayesiana es un modelo que representa un conjunto de variables aleatorias y sus dependencias condicionales utilizando un grafo acíclico dirigido. De esta forma, dados unos síntomas o valores asociados a unas variables clínicas, una red de este tipo puede calcular la probabilidad de la presencia de una enfermedad. Esta probabilidad puede ser útil para apoyar un diagnóstico o, si supera un umbral se pueda emitir directamente un diagnóstico positivo para dicha enfermedad.

Los clasificadores bayesianos, se han utilizado por ejemplo para el desarrollo de un modelo de decisión clínica para los nódulos de la tiroides [17], etc.

4. Experimentación

A continuación explicamos los diferentes recursos y componentes utilizados para el diseño e implementación de nuestro sistema así como los resultados obtenidos en las pruebas de diagnóstico, realizadas todas ellas en Weka.

4.1. Base de datos de cáncer de próstata

Nuestra base de datos clínicos contiene valores de diversas pruebas diagnósticas aplicadas por parte de un equipo de urólogos expertos a 950 pacientes con el fin de comprobar si sufrían o no cáncer de próstata. De estos 950 pacientes, 381 padecían cáncer de próstata y 569 resultaron estar sanos. Además de los resultados del diagnóstico, también contiene los valores para otras 14 características por cada paciente. Estas características son utilizadas comúnmente por expertos en urología para el diagnóstico del cáncer de próstata: Edad, PSA en el nivel de la sangre, la densidad de PSA, volumen prostático, los resultados de un examen rectal, el flujo de zona de transición, una zona periférica de transición IR, intralesional, IR intraprostática, IR periprostática, estado de la cápsula prostática, el estado de las vesículas seminales, cociente, y prostateseminal ángulo. No todos los campos son numéricos, 5 de ellos están rellenos utilizando un subconjunto de términos médicos. Para utilizar estos campos de texto, hemos relacionado cada término con un número (por ejemplo, adenoma, nódulo LD, nódulo LI y bilaterales, que son valores de los resultados de las pruebas-rectal, son campos que se convierten en 1, 2, 3 y 4 respectivamente). Por otra parte, el valor diagnóstico tiene dos valores posibles: 'sí' o 'no' que hemos identificado con 1 y 0 respectivamente. Sólo un subconjunto de 44 muestras tiene valores para todos los ámbitos. Las muestras restantes tienen una serie de campos vacíos que van desde la mitad del número total de campos. Incluso, en algunos casos los valores almacenados parecen estar claramente fuera de rango por ser superior o inferior a los valores esperados. Esto podría ser debido a errores tipográficos.

4.2. Resultados

En la siguiente tabla se pueden ver los valores obtenidos en cada ejecución para cada una de las métricas utilizadas para la comparación entre los diferentes clasificadores.

Red	Acierto (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
MLP	67,58	42	85
RBF	65,9	36	86
AdTree	72,21	60	80
RandoomForest	73,16	60	82
J48	69,89	57	78
IBK/KNN	68,42	59	76
AdaBoost	73,05	62	80
ClassificationViaRegression	71,16	55	82
Dagging	62,84	9	98
Decorate	72,11	56	81
END	68,11	56	76
FilterClassifier	71,89	62	79
LogitBoost	73,47	61	82
MultiBoostAB	72,63	61	80
MultiClassClassifier	66,63	40	85
RotationForest	72,21	56	83
BayesNet	72,84	64	79

Tabla 1. *Medidas de los resultados obtenidos con cada clasificador*

5. Conclusiones

Para realizar este trabajo, hemos utilizado una base de datos con valores de pruebas diagnósticas que tienen como fin el diagnóstico de cáncer de próstata en un conjunto de 950 pacientes. Con esta base de datos, hemos probado distintos tipos de clasificadores, intentando de esta forma, emitir un diagnóstico equivalente al de un urólogo experto. Se han utilizado clasificadores de diferentes familias, sin destacar ninguna de ellas por haber obtenido mejores resultados que las otras. Dentro de estas familias, se han escogido algunos clasificadores por ser de los más utilizados en los sistemas de ayuda a la decisión clínica. Como se puede ver en la tabla de resultados, los valores obtenidos para las tres medidas buscadas, se encuentran entre un rango muy parecido. Destacan mínimamente el LogitBoost, el MultiBoost y

Bayes, por tener los conjuntos de valores más altos en cuanto a acierto, sensibilidad y especificidad se refiere.

Esto nos lleva a plantearnos como futuro trabajo, intentar combinar estos clasificadores, para intentar obtener de esta forma mejores resultados en el diagnóstico final.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España (Ref. TIN2009-10855) y con-financiado por FEDER.

Referencias

[1] Coiera E. Guide to Health Informatics.2nd edition. London, Hooder Arnold, 2003 (ISBN: 0340764252).

[2] Musen, Shahar, Shortliffe E.H. Clinical Decision Support Systems, en "Biomedical Informatics; Computer Applications in Health Care and Biomedicine", Shortliffe and Cimino, eds., 3a ed., Springer, 2006 (ISBN:9780387289861)

[3] Hardy D., Smith B. Decision Making in Clinical Practice. *British Journal of Anaesthetic and Recovery Nursing*, vol 9(1), 2008 (DOI: 10.1017/S1742645608000028)

[4] Croskerry P. A universal Model of Diagnostic Reasoning. Academic Medicine, vol. 84(8), 2009

[5] Berner E.S., Graber M.L. Overconfidence as a Cause of Diagnostic Error in Medicine. The American Journal of Medicine, vol. 121(5:1), 2008

[6] Wyatt J., Spiegelhalter D. Field trials of medical decision-aids: potential problems and solutions. In Proceedings of the Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care. 1991

[7] Berner E.S., La Lande T.J. Overview of Clinical Decision Support Systems, en "Clinical Decision Support Systems", Berner ed., 2a ed., Health Informatics Series, Springer, 2006

[8] Shin H., Markey M. K., A machine learning perspective on the development of clinical decision support systems utilizing mass spectra of blood samples. *Journal of Biomedical Informatics,* vol. 39, 2006, pp. 227-248.

[9] Alpaydin E., Introduction to Machine Learning, 2nd Ed. MIT Press, 2010, ISBN: 978-0-262-01243-0

[10] Tanner L., Schreiber M., Low JGH., Ong A., Tolfvenstam T., et al. Decision Tree Algorithms Predict the Diagnosis and Outcome of Dengue Fever in the Early Phase of Illness. 2008 PLoS Negl Trop Dis 2(3): e196. doi:10.1371/journal.pntd.0000196

[11] Philippe P., Neila M., Marie-Lyne N., Carl-Enric A., Parent P., de Guise S., Hubert J. L., A Decision Tree Can Increase Accuracy When Assessing Curve Types According to Lenke Classification of Adolescent Idiopathic Scoliosis. 2010. Vol. 35. Issue 10. pp 1054-1059 doi: 10.1097/BRS.0b013e3181bf280e

[12] Shakhnarovish, Darrell, and Indyk, ed. Nearest-Neighbor Methods in Learning and Vision. MIT Press. 2005 ISBN 0-262-19547-X

[13] Zhu M., Chen W., Hirdes J.P., Stolee P.. The K-nearest neighbor algorithm predicted rehabilitation potential better than current Clinical Assessment Protocol. 2007.Vol 60. Issue 10. Pp 1015-1021 doi:10.1016/j.jclinepi.2007.06.001

[14] Okun O., Priisalu H.. Dataset complexity in gene expression based cancer classification using ensembles of *k*-nearest neighbors. 2009. Vol 45. Issue 2-3. Pp 151-162 doi:10.1016/j.artmed.2008.08.004

[15] Polikar, R. Ensemble based systems in decision making . *IEEE Circuits and Systems Magazine* Vol. **6** (3): Pp 21–45. 2006 doi:10.1109/MCAS.2006.1688199

[16] Russell J.S, Norvig, P. Artificial Intelligence: A Modern Approach (2nd ed.), Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 2003, ISBN 0-13-790395-2

[17] Stojadinovic A., Peoples G. E., Libutti S. K., Henry L. R., Eberhardt J., Howard R. S., Gur D., Elster E. A., Nissan A. Development of a clinical decision model for thyroid nodules. 2009. doi:10.1186/1471-2482-9-12

Diseño y puesta en marcha de habitaciones de hospitalización para pacientes en terapia metabólica con radiofármacos

E. García Laffitte[1], J.M. Freire Macías[2], E. Gómez González[3], P. Cuadri Benítez[1]

[1] Departamento de Investigación, Desarrollo e Innovación, Iberian Medical / Instituto Cartuja, Sevilla, España.{egarcia, pcuadri}@institutocartuja.com,

[2] Grupo de Física Interdisciplinar, ETSI – Universidad de Sevilla, España, egomez@us.es

[3] Departamento de Medicina Nuclear, Iberian Medical / Instituto Cartuja, Sevilla, España, jfreire@institutocartuja.com

Resumen

En el presente trabajo se plantea el diseño y planificación de la puesta en marcha de dos habitaciones para tratamiento radiometabólico en entorno hospitalario. Estas habitaciones están incluidas en el Área de Terapia Metabólica y Radioinmunoterapia e incluyen área de hospitalización y área de gestión de residuos radiactivos

La Radioterapia Metabólica y la Radioinmunoterapia constituyen una práctica importante en el manejo de pacientes oncológicos, especialmente para el tratamientos paliativo del dolor óseo metastásico y la radioinmuterapia de linfomas, y de pacientes con patologías tiroidea o articular.

1. Motivación

Las sustancias radiactivas han sido empleadas en medicina desde comienzos del siglo XX como agentes terapéuticos. La medicina nuclear se ha convertido en una especialidad con un uso creciente de procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

En el presente trabajo se plantea el diseño y planificación de la puesta en marcha de habitaciones para tratamiento metabólico en entorno hospitalario. Esta habitación formará parte del Área de Terapia Metabólica y Radioinmunoterapia: dispone del área de hospitalización y área de gestión de residuos radiactivos.

Los riesgos que produce el uso de radiaciones ionizantes, ha obligado a los organismos internacionales a promover normas en materia de Radioprotección que permitan reducir dichos riesgos a niveles mínimos. Cada país ha convertido las normas emitidas por estos organismos en leyes y reglamentos. En lo que respecta a la Legislación Española es bastante amplia, las más significativas a efectos de radioprotección tenemos:

- Real Decreto 53/1992, de 24 de enero, por el que se aprueba el Reglamento sobre Protección Sanitaria contra las Radiaciones Ionizantes
- Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre Instalaciones Nucleares y Radioactivas

La terapia metabólica consiste en la administración de un isótopo radioactivo ó un radiotrazador en el organismo con un fin terapéutico. Aun siendo una práctica poco frecuente, es necesario tener en cuenta que supone un riesgo tanto de irradiación externa como de contaminación [1]. Una de las características de esta terapia es que el radiofármaco presenta una especifidad relativa para el tejido en el cual se busca la irradiación. En ocasiones, es el propio isótopo el que presenta la afinidad y en otras es necesario un vehículo de transporte al que acoplarse que le asigne dichas características físicas depositando así la dosis en el tejido diana, permitiendo la irradiación selectiva de células del tumor objetivo.

En cuanto a radioprotección se refiere, se recomienda seguir los criterios propuestos por la United States Nuclear Regulatory Commission (NRC) publicado como Regla 10 CFR 35.7 [2] en las que se establece que: todo paciente que pueda exponer a otros a una dosis efectiva equivalente superior a 1 mSv debe recibir instrucciones escritas del médico; así como para que un paciente pueda ser enviado a su domicilio tras un tratamiento radiactivo, se requiere que no exponga a ningún otro individuo a una dosis de radiación superior a 5 mSv/año. Los límites y restricciones de dosis individuales tienen el objetivo de mantener los riesgos estocásticos de la radiación (riesgo de cáncer) en niveles que se consideran aceptables para el público. Si bien los riesgos no son altos, el criterio establecido recomienda mantener las dosis tan bajas como sea razonablemente posible. [3]

De todos los procedimientos terapéuticos empleados en medicina nuclear, son los tratamientos con radioyodo, los que constituyen el mayor riesgo de exposición para las personas que rodean al paciente, para los profesionales que lo atienden y para miembros del público.

Además, los pacientes tratados con yodo (I) radioactivo permanecerán ingresados por presentar una dosis de radiación mayor a la permitida por la NRC, al manejar ^{131}I a dosis altas (100-200mCi), pero aproximadamente, pasadas unas 72 horas, ya se eliminaría la mayoría del yodo administrado por lo que los niveles de radiación entrarían dentro de los límites legales. Durante este tiempo de ingreso, los pacientes deben estar en unas habitaciones especialmente acondicionadas y protegidas, radiológicamente hablando, en las cuales permanecerán el tiempo necesario para alcanzar niveles de radiación seguros, evitando los problemas de irradiación-contaminación del público en general, otros pacientes y profesionales. Así mismo, los residuos producidos de la eliminación del radiofármaco deberán ser controlados en todo momento así como su evacuación.

La Unidad de Tratamientos Metabólicos y de Gestión de sus Residuos Radiactivos consiste en:

- Área de Hospitalización de Tratamientos Metabólicos constituida por: dos habitaciones de hospitalización blindadas.
- Unidad de Gestión y Tratamiento de Residuos Radiactivos: sala de almacenamiento y tratamiento de los residuos radiactivos sólidos y líquidos generados, que incluye los residuos generados en Tratamientos Metabólicos y Medicina Nuclear.

2. Material y métodos

La terapia metabólica, como se ha indicado anteriormente, consiste en la administración de un radiofármaco a pacientes oncológicos. Con el fin de cumplir las normas en Radioprotección han de constituirse las habitaciones con una serie de elementos estructurales necesarios para proporcionar al paciente, servicio y público general las condiciones de radioprotección marcadas por la legislación vigente. En este ámbito, se distinguirán dos grandes grupos a tener en cuenta, uno con el fin de proporcionar una protección física ante las radiaciones (blindajes) y un sistema de gestión de residuos radiactivos que recoja, trate y evacúe los residuos originados por el paciente.

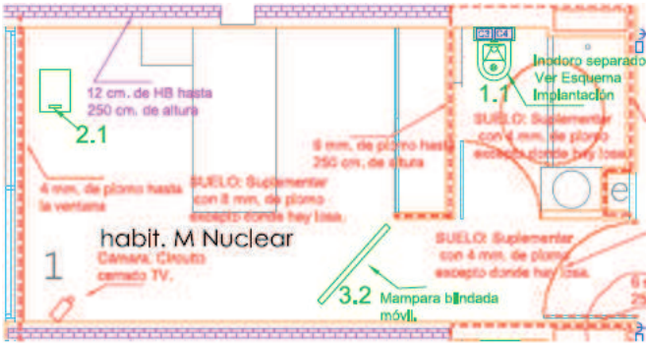


Figura 1. *Plano con características de la habitación metabólica*

2.1. Blindajes

Los pacientes sujetos a tratamientos metabólicos se hospitalizan en una habitación específica blindada estructuralmente (Figura 1). El blindaje utilizado es plomo (Pb) en el caso de los recintos de confinamiento y dispositivos de blindaje individual, y hormigón convencional, hormigón baritado o plomo en el caso de los muros de las salas.

Para el cálculo de los blindajes necesarios se ha han tomado los límites de dosis establecidos en el Reglamento sobre Protección Sanitaria contra radiaciones ionizantes. Real Decreto 783/2001 modificado por el RD 1439/2010 del 5 de Noviembre.

En el caso de personal del público (zona de libre acceso) se ha tomado el límite de dosis reglamentado: 1 mSv/año. En el caso de personal profesionalmente expuesto el límite de dosis reglamentada es de 20 mSv/año para irradiación de cuerpo entero y de 500 mSv/año para manos. Sin embargo se ha tomado un margen de seguridad suficiente en cada una de las actividades que realice el personal, teniendo en cuenta que puede realizar otras que le supongan una acumulación de dosis absorbida. Se calculan los valores de dosis equivalente en las zonas que consideramos más desfavorables basándonos en supuestos conservadores de la utilización de la instalación.

Para calcular las dosis que anualmente pueden recibir las personas que tienen acceso a zonas de la Instalación o zonas contiguas, aplicamos la siguiente expresión:

$$D = QxT(d^2 x e^{\frac{e}{HVL}})^3$$

Donde están definidas las siguientes variables:

- Q: Tasa de dosis a 1 m, expresada en mSv/hora a 1 m
- Q=K•A•t_i, siendo:
- K: Constante específica de irradiación gamma para el radioisótopo considerado 131I
- A: Actividad de la fuente
- T: tiempo de exposición, expresado en horas/año
- d: distancia a la fuente expresada en m
- e: espesor del blindaje
- HVL: capa hemirreductora del material

Radionucleido	K[1]((mSv/h)/MBq*m2)	HVL[3] (mm de plomo)	HVL[3] (mm de hormigón)	HVL[3] (mm de hormigón baritado)	HVL[3] (mm de agua)
I-131	7.64E-05	3.0	3.0	2.0	6.0

Tabla 1. *Constantes tomadas para Ki y HVL para ^{131}I*

Materiales de construcción y blindajes estructurales

Como material de blindaje de las habitaciones de hospitalización se utilizan ladrillos machihembrados de hormigón baritado de densidad 3.200 Kg/m^3 y plomo. Los espesores de los tabiques son de 6, 12 cm de ladrillo de hormigón baritado y de 4, 6 mm de plomo, tal y como se indican en el plano. La altura del blindaje es hasta 2,50 m. El suelo y techo es forjado de hormigón equivalente a un espesor superior a 15 cm de hormigón. Las puertas de las 2 habitaciones de hospitalización están blindadas con 4 mm de plomo.

El hormigón pesado se ha utilizado generalmente para blindar estructuras y proteger frente a la radiación, en centrales nucleares, salas de radiología de hospitales, aceleradores de partículas, etc. El hormigón de alta densidad usualmente utilizado es el hormigón barítico, es un hormigón en el que se utiliza árido barítico, alcanzando una densidad de 3.200 kg/m^3 a 3.300 kg/m^3, frente a los valores de 2.200 kg/m^3 a 2.300 Kg/m^3 del hormigón normal. Sustituye al plomo en la protección de techos y paredes a las radiaciones X y Gamma, con el consiguiente ahorro económico, pudiendo colocarse en

obra en forma de muros encofrados o por un proceso de gunitado.

Normalmente, en las obras de protección radiológicas se emplean densidades medias del orden de 3.200 kg/m^3 a 3.600 kg/m3 y máxima de 3.850 Kg/m^3 [4].

Blindajes móviles: Mamparas blindadas para protección personal.

Mamparas blindadas móviles para protección de personal situadas en las habitaciones de hospitalización, con base y ruedas para su desplazamiento.

- Dimensiones: Ancho: 60 cm. Altura: desde 40 cm hasta 160 cm.
- Material de construcción: Acero inoxidable.
- Blindaje: 30 mm. de plomo.

Recubrimiento de suelo y paredes

En las habitaciones de hospitalización, incluyendo el baño

- Suelo: Material continuo (PVC soldado, resinas u otro material equivalente) con transición a pared con media caña continuando en la pared hasta una altura mínima de 30 cm.
- Paredes: Pintura lisa, resistente y lavable, tipo Epoxi.
- En la sala de almacenamiento provisional de residuos radiactivos sólidos:
- Suelo: Material continuo (PVC soldado u otro material equivalente) con transición a pared con media caña continuando en la pared hasta una altura mínima de 150 cm.
- Paredes: Pintura lisa, resistente y lavable, tipo Epoxi.

En cuanto a ventilación se refiere, se requiere un mínimo de 10 renovaciones de aire por hora. La extracción del mismo se hará pasar por un filtro de carbón activo.

2.2. Tratamiento de residuos

La eliminación, reciclado o reutilización de sustancias radiactivas o de materiales que contengan sustancias radiactivas procedentes de cualquier instalación nuclear o radiactiva, estará sujeta a autorización por la Dirección General de la Energía, previo informe del Consejo de Seguridad Nuclear. - RD 1836-1999.

Los residuos radiactivos generados por esta actividad podrán ser sólidos y líquidos. Componen los residuos sólidos los viales de almacenamiento de las soluciones radiactivas, las jeringas de inyección, algodones, papeles de filtro, ropas contaminadas y utensilios que se hubieran contaminado considerándolos como inservibles (cubiertos de pacientes hospitalizados). Componen los residuos líquidos, la orina de los pacientes sujetos a tratamiento así como los líquidos utilizados en el lavado de material contaminado

Consideramos residuos radiactivos líquidos a toda sustancia líquida de desecho cuya concentración de actividad sea superior al LDCA (Límite Derivado de Concentración en Agua) que se obtiene al dividir el LIA (Límite de Incorporación Anual) por los 600 litros de agua que ingiere un hombre medio durante un año. Ambos límites están recogidos en la publicación del Consejo de Seguridad Nuclear "Límites derivados para la aplicación del reglamento de protección sanitaria contra las radiaciones".

Consideramos residuos radiactivos sólidos a toda sustancia de desecho cuya actividad específica sea superior a la fijada en el anexo de la Orden ECO/1449/2003. Para los isótopos no incluidos en esta orden se toma como referencia la actividad tomada como exenta en la tabla A del anexo 1 del Real Decreto que aprueba el reglamento sobre instalaciones radiactivas publicado en el B.O.E. el 31 de diciembre de 1999. Los residuos sólidos generados se depositarán en los contenedores existentes en el baño de la habitación. En un principio, todos los residuos serán considerados radiactivos

Es necesario un sistema para el almacenamiento y decay controlado de los residuos orgánicos derivado del uso de sustancias radiactivas con fines diagnósticos y terapéuticos. En el caso de pacientes tratados con radiofármacos, antes de abandonar el centro sanitario o durante su hospitalización se recomienda el uso de aseos controlados (aseos calientes). Los desechos radiactivos producidos son mantenidos durante un cierto periodo de tiempo en un tanque de contención y no se vierten directamente al sistema público de drenaje. De hecho, se vierten estos residuos una vez han disminuido su nivel de radioactividad por debajo de los límites estándares establecidos. Esto se consigue mediante el uso de los tanques de almacenaje en los que la radioactividad decae hasta estos límites permitidos. Estos sistemas de gestión normalmente contienen sistemas para la biodegradación, tanques Imhoff, y sistemas informáticos para el control de vertidos.

El sistema se compone de:

- Inodoros especiales separadores situados en los baños de las habitaciones de hospitalización
- Depósitos de almacenamiento envejecimiento y tratamiento de residuos
- Sistema y dispositivos de trasvase de residuos líquidos
- Sistema y dispositivos de llenado y evacuación de residuos líquidos
- Sistema de control radiológico de la actividad de los residuos almacenada
- Dispositivos de seguridad
- Cuadro de control y señalización en la sala de residuos
- Cuadro de control y señalización en el control de enfermería de hospitalización
- Programa informático para cálculo de fracción de dilución a aplicar.

Los depósitos de almacenamiento, envejecimiento y tratamiento de residuos están blindados por su cara anterior con 30 mm de plomo y en su tapa superior con 4mm de plomo. El blindaje del resto de es el correspondiente a los muros de la sala en la que se ubique.

La función del Sistema de Almacenamiento y Evacuación Controlada de Residuos Líquidos Generados en la Unidad de Tratamientos Metabólicos con ^{131}I es la de almacenamiento de los residuos radiactivos líquidos generados por la orina de los pacientes sujetos a tratamiento metabólico con ^{131}I, para su tratamiento y posterior evacuación controlada, ajustándose a la Reglamentación actual en materia de Protección Radiológica.

3. Resultados y discusión

En el planteamiento de Unidad de Tratamientos Metabólicos y de Gestión de sus Residuos Radiactivos se han tenido en cuenta tanto los procedimientos clínicos que se llevarán a cabo en la mencionada unidad como los radiofármacos asociados a las mismas.

Se estima que, en condiciones normales, la cantidad de residuos sólidos generados será un 5% de la actividad administrada a los pacientes. La actividad máxima que se estima va estar almacenada es de 10% de la actividad administrada. Esta actividad corresponde a la eliminada por los pacientes que se acaban de tratar, añadiendo la acumulada por tratamientos anteriores que está afectada por su correspondiente factor de decrecimiento radiactivo por envejecimiento.

Tendrán consideración de residuos radiactivos líquidos la orina de los pacientes sujetos a estos tratamientos. A los pacientes se les administrará ^{131}I y/o ^{153}Sm. Los residuos radiactivos que se produzcan estarán contaminados con uno de estos dos isótopos. Teniendo en cuenta la considerable diferencia entre el semiperiodo de ambos isótopos (8 días para el ^{131}I), a efectos de tratamiento y gestión de los residuos, nos basaremos en las condiciones más desfavorables: que los tratamientos se realicen con ^{131}I.

La orina de los pacientes a los que se administra ^{131}I tendrán consideración de residuos radiactivos líquidos y serán recogidos a través del inodoro especial separador que vierte la orina a unos contenedores blindados para el envejecimiento del residuos y las heces al vertido general.

Suponiendo que los pacientes utilicen el inodoro 10 veces al día, y suponiendo un volumen de vertido total correspondiente a orina y agua de lavado de 2 litros cada vez que se usa el inodoro, diariamente se estaría vertiendo al depósito de almacenamiento 20 litros de residuo por paciente.

4. Conclusiones

Con el fin de ofrecer las características óptimas en cuanto a seguridad y radioprotección tanto a los pacientes sometidos a terapia metabólica como al personal sanitario y público en general, es necesario un correcto diseño y planificación de la puesta en marcha de las habitaciones de hospitalización así como de la unidad de gestión de residuos radiactivos derivados de la metabolización de los radiofármacos suministrados.

Toda práctica en la que se utilicen radiaciones ionizantes debe estar justificada y, el número de personas expuestas, las dosis individuales y colectivas, y la probabilidad de exposiciones potenciales, deben ser tan bajas como razonablemente sea posible.

Se debe determinar de qué forma podemos minimizar los riesgos debidos a la radiación sin perder ninguno de los beneficios que implica su uso en la Radioterapia. Los criterios básicos de radioprotección son:

- Justificación de la práctica
- Optimización: lograr que la dosis sea tan baja como sea posible, sin afectar obviamente, a la calidad del tratamiento que se va a realizar
- Limitación de dosis: prevenir las exposiciones potenciales a los profesionales y público general.

A pesar de que los tratamientos con radiofármacos cumplen estos criterios básicos de radioprotección (justificación, optimización y limitación de dosis), el uso de radiofármacos en dosis terapéuticas, constituye un riesgo potencial de radiación tanto para los profesionales, los familiares e individuos cercanos al paciente como para el resto de población. Los riesgos fundamentales de este tipo de tratamientos son la irradiación y la contaminación radiactiva. Mientras que el isótopo se encuentre en el organismo del paciente y no se haya eliminado totalmente el paciente seguirá emitiendo radiación. Por este motivo, hay que tomar ciertas medidas de radioprotección para evitar una exposición innecesaria a las radiaciones.

Estas terapias metabólicas constituyen una práctica importante en el manejo de pacientes oncológicos (tratamientos paliativos) y de pacientes con patologías como la tiroidea o articular. La incidencia del cáncer de tiroides, que constituye el principal uso de estas habitaciones, tratamiento con ^{131}I, es de 80-90 casos por millón de habitantes y todos necesitan de tratamiento. A esto hay que sumarle los pacientes que presentan recidiva o metástasis linfática en su evolución. Por tanto, se calculan aproximadamente 90-110 tratamientos por millón de habitantes. Además, estas habitaciones también pueden ser usadas para tratamientos con compuestos marcados con ^{90}Y que presentan consideraciones de radioprotección menos restrictivas y requiriendo un día completo de estancia.

Referencias

[1] Consejo de Seguridad Nuclear, Sociedad Española de Protección Radiológica y Sociedad Española de Física Médica. Criterios de alta de pacientes y medidas para la protección radiológica del público después de tratamientos metabólicos con 131I. *Foro sobre protección Radiológica en el medio sanitario. 2009, p. 4-7*

[2] Página web de la United States Nuclear Regulatory Commission (NRC). *NRC Regulations Title 10, Code of Federal Regulations.* http://www.nrc.gov/reading-rm/doccollections/cfr/

[3] Ramírez Ocaña, D. Medidas de protección radiológica en la terapia metabólica, *Radiobiología, vol 9,2009, p. 204-206.*

[4] Herrero Toledo, Y. *Hormigón de muy alta densidad.* Tesis doctoral, 2008, p. 65-69.

Simulación y planificación del tratamiento de cirugía no invasiva mediante ultrasonidos guiados por resonancia magnética (MRgFUS)

E. García Laffitte[1], E. Gómez González[2], H. Millán Cantero[3], A. Ruiz Santos[3], J. Suárez Ramos[4], J.M. Amo Fernández[4]

[1] Departamento de Investigación, Desarrollo e Innovación, Iberian Medical/Instituto Cartuja, Sevilla, España. egarcia@institutocartuja.com

[2] Grupo de Física Interdisciplinar, Escuela T.S. Ingeniería, Universidad de Sevilla, España, egomez@us.es

[3] Departamento de Ginecología, Iberian Medical/Instituto Cartuja, Sevilla,España. {hemillan,Amruiz}@institutocartuja.com

[4] Departamento de Radiología, Iberian Medical /Instituto Cartuja, Sevilla, España. {jsuarez,jmamo}@institutocartuja.com

Resumen

El presente trabajo recoge los principios y metodologías para la simulación y planificación tridimensional (3D) de tratamientos con la tecnología de de cirugía no invasiva mediante ultrasonidos guiados por resonancia magnética (MRgFUS). La correcta planificación 3D puede realizarse mediante las herramientas software disponibles. Su aplicación se lleva a cabo en un procedimiento de bucle cerrado que permite modificar de forma interactiva los parámetros técnicos del sistema según se vaya desarrollando el tratamiento.

1. Motivación

La tecnología de cirugía mediante ultrasonidos concentrados guiados por resonancia magnética (*Magnetic-Resonance guided Focused Ultrasound Surgery, MRgFUS*) es una tecnología quirúrgica no invasiva desarrollada por las compañías General Electric (USA) e InSightec (Israel), cuya denominación comercial es "Sistema ExAblate".

La instalación de Iberian Medical Research Institute/Instituto Cartuja, situada en el Parque Científico-Tecnológico Cartuja 93 en Sevilla, es la primera y, hasta la fecha, única instalación en España donde está disponible la tecnología ExAblate de cirugía no invasiva mediante MRgFUS. La puesta en marcha de esta tecnología en el año 2008 se ha realizado en el marco de una colaboración institucional entre Instituto Cartuja, General Electric e InSightec con el Grupo de Física Interdisciplinar de la Escuela Superior de Ingenieros de la Universidad de Sevilla, formalizada en un Proyecto de I+D+i llevado a cabo desde 2007. En el marco de esta colaboración se están desarrollando, asimismo, nuevas extensiones y aplicaciones de esta novedosa tecnología [1,2].

El presente trabajo recoge los principios y metodologías empleadas para la simulación y planificación de tratamientos con la tecnología MRgFUS.

Los ultrasonidos (US) focalizados es otra técnica capaz de entregar energía para ser convertida en calor en los tejidos del cuerpo. La pareja formada por los ultrasonidos focalizados junto a la precisión y guiado proporcionados por las imágenes por resonancia magnética (RM) hacen de esta tecnología un método único que hace posible una destrucción termal segura y precisa del tejido.

En principio, el proceso de focalización de ultrasonidos en tejidos profundos para inducir temperaturas los suficientemente altas para realizar una ablación en tejidos es sencillo. Este proceso se realiza mediante un transductor esféricamente curvado que opere en un rango de frecuencias de 0.5-10 MHz, aproximadamente, con la mayoría de los procedimientos realizados alrededor de 1 MHz. El principal requisito es que la frecuencia sea lo suficientemente alta para permitir una absorción de energía suficiente en el foco, pero no tan alta como para causar una pérdida de energía considerable en la región entre el transductor y el foco.

Desafortunadamente, las inhomogeneidades del tejido pueden distorsionar el punto focal deseado y hacer que la temperatura aumente en dicho punto de una forma difícil de predecir [2]. Por esta razón, la aplicación de las técnicas de tratamiento avanzado de planificación será esencial para que los procedimientos de ultrasonido terapéutico MRgFUS se hagan plenamente efectivos con los requisitos de seguridad necesarios.

2. Material y métodos

2.1. Principales características de la tecnología MRgFUS

La tecnología de cirugía mediante MRgFUS es una nueva tecnología de cirugía no invasiva que combina una resonancia magnética (1.5T o 3.0 T) con un transductor emisor y focalizador de ultrasonidos (tipo *phased array*) y un sistema de control combinado. Utilizando un haz acústico de gran potencia y focalizado de manera precisa,

la destrucción del tejido se limita al foco. De hecho, antes de que las ondas de sonido se concentren en el punto focal (denominado "punto de sonicación"), se propagan a través del tejido sin dañarlo. Después, en el foco, la energía acústica "acumulada" proporcionada por los múltiples haces ultrasónicos hacen que el tejido aumente su temperatura hasta un rango donde se produce la coagulación del tejido a través de la desnaturalización de proteínas y la destrucción de la capa de capilares.

La imagen por RM, con su excelente sensibilidad en imágenes de tumores en tejidos blandos, es preferible entre otras modalidades de imagen para la localización en 3D de los márgenes de tumores y marcado de volúmenes tumorales. Además, la RM permite medir cambios de temperatura en el interior del cuerpo con una precisión de ± 3ºC en campos de 1.5 T, o incluso con una mejor precisión bajo campos de mayor fuerza. Debido a su excelente sensibilidad térmica, el punto focal puede ser visualizado y localizado de manera correcta antes de cualquier daño en el tejido irreversible que se inducen a partir de los 20ºC sobre la temperatura normal del cuerpo. Además, la habilidad de RM de capturar estos cambios de temperatura permite al médico delinear mapas de temperaturas y volúmenes tumorales y aplicar esta información cuantitativa en tiempo real para permitir una terapia en "bucle cerrado". Esta metodología de ablación en bucle cerrado en tiempo real es única en MRgFUS. [3,5]

El tratamiento con MRgFUS se articula en base a 3 grandes fases: simulación y planificación, tratamiento y evaluación de los resultados.

2.2. Simulación y planificación del tratamiento

La tecnología MRgFUS se basa en la superposición de haces de ultrasonidos en un punto de sonicación con el fin de producir ablación térmica en el tejido diana.

La focalización de los ultrasonidos produce calor, como ya se ha comentado, consiguiendo la ablación del tejido en el punto focal exclusivamente a 65-85ºC, seleccionable con una precisión de 1ºC. [6]. Típicamente, las frecuencias de los transductores están en el rango de 200 kHz – 2 MHz, con niveles de energía entre 500 – 20.000 W/cm2. Los pulsos pueden durar entre 12 – 20 s con pausas entre ellos de unos 120 s. El acoplamiento del transductor emisor de los ultrasonidos y el cuerpo del paciente se consigue mediante un baño de agua que proporciona, asimismo, una disipación del calor en la superficie de la piel [5,7].

Los puntos de sonicación se calculan en base a la planificación del tratamiento, estando en un rango de 10-70 mm de longitud y 2-10 mm de diámetro. Se necesitan múltiples sonicaciones para conseguir la ablación completa del tumor objetivo [5].

Es necesario realizar una simulación previa al tratamiento de los haces de ultrasonidos en la zona de tratamiento con el fin de comprobar la precisión de los mismos, además es necesario adquirir una secuencia de imágenes de RM en los tres planos (sagital, coronal y axial) con el fin de obtener una información precisa en 3D del tumor y poder definir los márgenes de seguridad con el fin de optimizar los resultados y evitar el paso de ultrasonidos a través de las zonas sensibles.

En la fase de simulación y planificación, se emplea exclusivamente la RM y se realiza en todo momento en 3D. En esta fase, se adquieren imágenes en los tres planos del espacio (axial, sagital y coronal) sobre las que se definen la zona de tratamiento y las zonas a proteger (figura 1). En esta fase, se delimitan las zonas a tratar, colocando puntos fiduciarios sobre el perímetro del volumen a tratar con el fin de mantener controlado en todo momento el movimiento del paciente. Estos puntos de control se colocan en dos de los tres planos de adquisición en todos los cortes realizados y se extrapolan de manera automática al tercer plano restante. Además, se delinea el volumen de interés y las zonas sensibles al paso de ultrasonidos. Una vez identificado el tumor, se realiza una segmentación volumétrica del mismo que determinará el número de puntos de sonicación a realizar para conseguir la ablación completa del tumor.

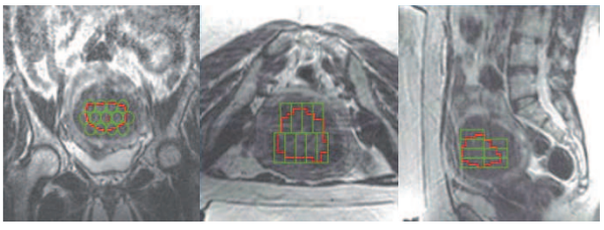


Figura 1.*Segmentación sobre imágenes de RM del tumor objetivo (coronal, axial y sagital) (cortesía de InSightec)*

Es necesario, después de esta planificación y antes de la aplicación del tratamiento, realizar una simulación del paso de los haces de ultrasonidos con el fin de comprobar que se preservan las zonas deseadas. En esta simulación se visualizan las trayectorias de los haces de US a través de todas las estructuras así como se verifica el correcto posicionamiento de la zona a tratar sobre el transductor. Además se confirma que no se alcanzarán niveles elevados de concentración de energía en los conos incidentes y emergentes (tras la focalización) sobre elementos u órganos sensibles, como por ejemplo, asas intestinales (figura 2).

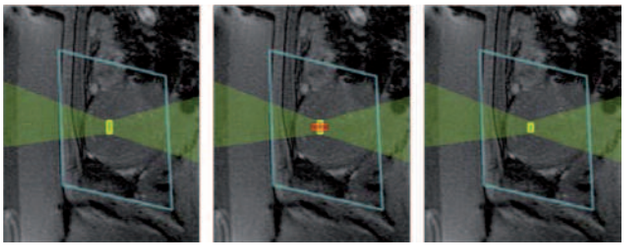


Figura 2.*Simulación de los haces de ultrasonidos (cortesía de InSightec).*

2.3. Tratamiento

Durante el tratamiento se efectúan las sonicaciones planificadas en la primera fase y, gracias a la termometría en tiempo real proporcionada por la RM se lleva un

control continuo de la temperatura alcanzada tanto en el tumor diana como en las estructuras adyacentes.

Los tratamientos con MRgFUS son una terapia en bucle cerrado puesto que, gracias al control en tiempo real de la temperatura, ofrece la posibilidad de cambiar los parámetros del tratamiento (frecuencia, intensidad y tamaño de los puntos de sonicación) por parte de los facultativos durante el tratamiento con el fin de optimizar el resultado del mismo.

La precisión en la localización de las estructuras gracias a las imágenes de RM, la termometría en tiempo real y que sea un proceso en bucle cerrado hace de los tratamiento con MRgFUS una técnica segura y fiable posicionándose como una alternativa más frente a las cirugías convencionales.

2.4. Evaluación de los resultados

Con el objetivo de evaluar los resultados obtenidos con MRgFUS en la ablación de tumorres, se realiza al paciente una serie de imágenes con RM, con y s in contraste de gadolinio.

En las imágenes con contraste es posible cuantificar el volumen no perfundido alcanzado (*non perfused volume NPV*) mediante el cálculo de las zonas de no captación de contraste en el área tratada.

Es necesario mantener un seguimiento a l argo plazo de los resultados mediante la realización de posteriores estudios de imagen con RM del paciente.

3. Resultados y discusión

Las principales características de la tecnología MRgFUS son que

- no utiliza radiación ionizante, sino ultrasonidos, evitando cualquier tipo de toxicidad para el paciente.
- es completamente no i nvasiva, por lo que no requiere la intervención de profesionales con habilidades quirúrgicas.
- No requiere anestesia general, sino de sedación consciente. Puede ser necesaria una buena práctica anestésica en aquellos pacientes que se encuentran posicionados sobre la zona lesionada durante un l argo tiempo y experimentan un dolor intenso.
- No requiere de hospitalización del paciente, sino estancia de varias horas en una sala de despertar. Al día siguiente al tratamiento puede reincorporarse a su actividad normal.
- Presenta un bajo índice de complicaciones. Puede producirse una sensibilización de la piel (similar a u na quemadura solar) que se trata mediante procedimientos convencionales.

La simulación de los haces de ultrasonidos previa a l a realización del tratamiento proporciona una información precisa sobre el tumor en 3D y asegura el correcto posicionamiento del paciente con la zona a tratar sobre el transductor. [8,9]

Esta información se relevante en tanto en cuanto es necesario una correcta delimitación de las zonas de tratamiento, de las zonas a preservar. Es necesario además el control de la distancia mínima del tumor objetivo respecto de la piel, de estructuras vasculo-nerviosas y de vísceras huecas, con el fin de evitar daños irreversibles en las mismas.

La realización de la planificación y simulación del tratamiento con MRgFUS alarga de cierta forma el tiempo total del procedimiento, durando éste entre 2 y 5 horas, siendo necesaria la colaboración del paciente puesto que éste debe permanecer inmóvil desde la primera fase ya que durante ésta se marcan, sobre las primeras imágenes adquiridas y una vez alcanzado el posicionamiento óptimo las zonas a tratar y la zona de seguridad.

4. Conclusión

La nueva tecnología de cirugía no invasiva mediante ultrasonidos concentrados guiados por resonancia magnética permite la ablación térmica de tumores (fibromas uterinos) de forma no invasiva y ambulatoria.

El proceso se planifica, controla y visualiza, en tiempo real y en tres dimensiones, en una resonancia magnética

La precisa resolución espacial en 3D y la termometría en tiempo real proporcionada por la RM permite que el tratamiento planificado y el tratamiento real sean comparables en términos de márgenes de seguridad y parámetros técnicos. Todos estos parámetros están bajo supervisión y control de los facultativos y pueden ser modificados en un proceso retroalimentado en bucle cerrado, lo que confiere t odo el proceso fiabilidad y flexibilidad.

Referencias

[1] Valero P, Gómez-González E, Sabino A, Valero M and Suárez-Ramos J, Magnetic-resonance-guided Focused Ultrasound Surgery in the Treatment of Oncology Patients – Fundamentals and Review of Early Clinical Applications *European Oncology* ,Octubre 2010.

[2] P. Valero, J. Suarez, E. Gomez-Gonzalez, J. Amo, M. Valero, F. Beneytez, A. Escorihuela, A. Sabino, M. Perales. Palliative treatment of pain in bone metastases by magnetic resonance guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): Initial 4-case experience in Spain. Actas del *World Conference on Interventional Oncology (WCIO)*, Philadelphia (USA), June 2010, p.117.

[3] Fennessy F.M., Tempany C.M. MRI-guided Focused Ultrasound Surgery of U terine Leiomyomas. *Academic Radiology*, Vol 12, No 9, pp 1158-1166, September 2005.

[4] Tempany CMC, Stewart E.A, McDannold N. et al. MR Imaging– guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas: A Feasibility Study. *Radiology* 2003; 226:897–905.

[5] Jolesz F.A., Hynynen K. (eds.). MRI-guided focused ultrasound surgery. Informa Healthcare USA, Inc. 2008.

[6] Jagannathan J. et al. High-Intensity Focused Ultrasound Surgery of the Brain: Part 1— A Historical Perspective

with Modern Applications. Neurosurgery, vol. 64, Nº 2, February 2009.

[7] Hill C.R., Bamber J.C., Ter Haar G.R. (eds.) Physical Principles of Medical Ultrasonics 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd 2004

[8] Gómez González E, Suárez Ramos J, Amo Fernández J.M., Castillo Caro S., Márquez Rivas J., Coronado Santos R, Perales Esteve M, de Porres B, Maesa D, Valdés Cruces D. Fundamentos y primeras aplicaciones en España de la cirugía no invasiva mediante ultrasonidos concentrados guiados por r esonancia magnética (MRgFUS). Actas del *XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB09),* Cádiz, 16-18 Noviembre, 2009 (*ISBN 978-84-608-0990-6*). 451-454.

[9] E. Gomez-Gonzalez, R. Coronado-Santos, D. Ramirez-Martinez, A. Coca de la Torre, Pedro Valero, Maria Valero, Araceli Sabino, Agustín Escorihuela, H. Millan-Cantero, E. García Laffitte, D. Valdés Cruces, Manuel A. Perales-Esteve, Ana M. Marco Ramirez, F. Villanueva-Martínez. Design of P rototype Software for 3D Simulation of Ultrasound Beams in Inhomogeneous Media for Development of MRgFUS Applications**.** Actas del *2nd International symposium of Current and Future Applications of MR-guided Focused Ultrasound*. Washington (USA), October 2010, p. 77.

Reconstrucción de Tomografía Óptica Difusiva por Fluorescencia usando *Compressed Sensing Split Bregman*

J. Chamorro-Servent[1], J.F.P.-J. Abascal[1], J. Aguirre[1], J. Vaquero[1], M. Desco[1,2]

[1] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III, Madrid, Spain, jcserven@ing.uc3m.es

[2] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

Resumen

La Tomografía Óptica Difusiva por Fluorescencia (fDOT) es una técnica de imagen molecular que proporciona, de manera no-invasiva e in-vivo, la distribución espacial 3D de la concentración de sondas fluorescentes en animales pequeños.
Para asegurar una buena resolución de imagen es necesario un gran número de medidas. En este trabajo, proponemos el uso de 'Compressed Sensing Split Bregman' (CS-SB) como método de reconstrucción para fDOT. Por un lado, la técnica 'Compressed Sensing' permite reconstruir señales submuestreadas en ciertas condiciones. Por otro lado, la reciente aparición del método Split Bregman facilita la solución del problema, en términos de coste computacional.
Presentamos resultados de CS-SB aplicado a datos simulados de fDOT.
Aunque este es un trabajo preliminar, orientado al uso de CS-SB como método de reconstrucción, el objetivo final, en un futuro próximo, es utilizar dicho método para demostrar qué tanto por ciento de fuentes podemos ignorar en el momento de la adquisición manteniendo una buena calidad de imagen con una adquisición acelerada.

1. Introducción

La Tomografia Óptica Difusiva por fluorescencia (fDOT) es una herramienta de reconstrucción de imagen funcional, que permite localizar la bio-distribución de la concentración de marcadores fluorescentes [1-2].

En un principio, estos sistemas de imagen para aplicaciones en vivo utilizaban fibras acopladas al tejido a través de un contacto directo, con las limitaciones que esto implicaba [3].

Los avances en el modelado del transporte fotónico en tejidos y de las técnicas de inversión apropiadas [4], junto con los progresos en los estudios de soluciones analíticas de la ecuación de difusión [5] han permitido desarrollar las llamadas técnicas "non-contact" de fDOT [6-7], usando cámaras CCD para recuperar la densidad fotónica en los diferentes puntos de la superficie de la muestra (detectores virtuales).

Las técnicas "non-contact" permiten el uso de un gran número de detectores y fuentes, permitiendo una mayor resolución. Además, tienen la ventaja de no necesitar las fibras en contacto con el tejido y la posibilidad de extender el problema a diferentes geometrías.

Sin embargo, el hecho de trabajar con tantos datos suele ser un problema a nivel computacional.

Recientemente, la técnica de 'Compressed Sensing' (CS) ha demostrado ser un método atractivo para reconstruir señales a través de un submuestreo aleatorio de los datos adquiridos [8-9], es decir, usando menos datos sin por ello perder calidad.

Hasta nuestro conocimiento, CS no se ha aplicado en fDOT. Sin embargo, empieza a ser utilizado en Tomografía Óptica Difusiva (DOT) como método de reconstrucción [10] y como herramienta de reconstrucción utilizando un submuestreo de los datos (eliminando pares de fuentes-detectores de los datos adquiridos) [11].

Por otro lado, el método 'Split Bregman' [12] es un novedoso procedimiento para solucionar eficientemente problemas con regularización L1, como es el caso de CS, permitiendo separar la minimización L1 de la minimización L2, optimizando el coste computacional.

En esta comunicación presentamos resultados preliminares del método de reconstrucción CS-SB para datos simulados de fDOT.

2. Métodos

2.1. Simulación de datos y problema directo

Se simuló una muestra con forma de paralelepípedo de 25x25x15 mm, con dos elipsoides con ejes de 0.45 mm, cuyos centros se separaron entre ellos 7.5 mm. Los elipsoides se pusieron a diferentes alturas, uno a 9 mm de altura y otro a 3 mm de altura. Ambos elipsoides se simularon rellenos con la misma concentración de fluoróforo.

Se distribuyeron 10x10 fuentes y 10x10 detectores en un campo de visión de 10x10mm.

Los datos y el problema directo se simularon gracias a la herramienta de elementos finitos TOAST para DOT [13-14], adaptada a fDOT.

2.2. Método de reconstrucción CS-SB

El problema directo de fDOT puede escribirse

$$d = Jf \quad (1)$$

donde d son los datos medidos para cada par fuente-detector, J es la matriz de pesos (también llamada Jacobiano) y f la distribución del fluoróforo en cada vóxel.

Para reconstruir la imagen y encontrar la concentración de fluoróforo en cada voxel usando CS, debemos solucionar:

$$\min_f R(f) \text{ s.t. } Jf = d \quad (2)$$

donde $R(f)$ es el functional de regularización:

$$R(f) = \|f\|_{BV} + \|f\|_{B_{1,1}} = |\nabla f| + |Wf| \quad (3)$$

W representa una base de transformación donde f es más sparse. En nuestro caso, dado que f por sí sola es dispersa (*sparse*), $W=I$ (matriz identidad).

Dado que J es lineal, aplicando la iteración de Bregman [12], obtenemos:

$$f^{K+1} = \min_f R(f) + \frac{\mu}{2}\|Jf - d\|_2^2 \quad (4.1)$$

$$d^{K+1} = d^K + d - Jf^K \quad (4.2)$$

Para aplicar Split Bregman (SB) [12] a este problema, primero reemplazamos:

$$Wf \to w,\ \nabla_X f \to D_X,\ \nabla_Y f \to D_Y,\ \nabla_Z f \to D_Z$$

Y reescribimos el problema de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}&\min_{f,D_X,D_Y,D_Z,w} \left\|\left(\|D_X\|_1, \|D_Y\|_1, \|D_Z\|_1\right)\right\|_2 + |w| + \\ &+\frac{\mu}{2}\|Jf - d\|_2^2 + \frac{\lambda}{2}\|D_X - \nabla_X f - b_X\|_2^2 + \\ &+\frac{\lambda}{2}\|D_Y - \nabla_Y f - b_Y\|_2^2 + \frac{\lambda}{2}\|D_Z - \nabla_Z f - b_Z\|_2^2 + \\ &+\frac{\gamma}{2}\|w - Wf - b_w\|_2^2\end{aligned} \quad (5)$$

donde b_i, corresponden a los valores dados por la iteración de Bregman:

$$\begin{aligned}b_X^{K+1} &= b_X^K + \left(\nabla_X f^{K+1} - D_X^{K+1}\right)\\ b_Y^{K+1} &= b_Y^K + \left(\nabla_Y f^{K+1} - D_Y^{K+1}\right)\\ b_Z^{K+1} &= b_Z^K + \left(\nabla_Z f^{K+1} - D_Z^{K+1}\right)\\ b_W^{K+1} &= b_W^K + \left(Wf^{K+1} - w^{K+1}\right)\end{aligned} \quad (6)$$

(Esto puede explicarse como el error añadido de tratar de adaptar los datos en cada nueva iteración para cada una de las restricciones impuestas)

De esta forma, se reduce el problema inicial a u na secuencia de problemas de optimización sin restricciones, mucho más fácil de calcular que los "típicos" problemas con regularización L1.

Podemos solucionar el problema de minimización para $\left(D_X^{K+1}, D_Y^{K+1}, D_Z^{K+1}\right)$ usando la fórmula generalizada del "shrinkage":

$$D_X^{K+1} = \max\left(s^K - \frac{1}{\lambda}, 0\right)\frac{\nabla_X f^K + b_X^K}{s^K}$$

$$D_Y^{K+1} = \max\left(s^K - \frac{1}{\lambda}, 0\right)\frac{\nabla_Y f^K + b_Y^K}{s^K}$$

$$D_Z^{K+1} = \max\left(s^K - \frac{1}{\lambda}, 0\right)\frac{\nabla_Z f^K + b_Z^K}{s^K}$$

donde $s^K =$

$$= \sqrt{\left|\nabla_X f^K + b_X^K\right|^2 + \left|\nabla_Y f^K + b_Y^K\right|^2 + \left|\nabla_Z f^K + b_Z^K\right|^2} \quad (7)$$

y podemos encontrar el valor óptimo de w usando la fórmula estándar del *shrinkage*:

$$w^{K+1} = \max\left(\left|Wf - b_W^K\right| - \frac{1}{\gamma}, 0\right)\frac{Wf - b_W^K}{\left|Wf - b_W^K\right|} \quad (8)$$

Finalmente, para encontrar el óptimo valor de f, debemos solucionar el problema de optimización:

$$\begin{aligned}f^{K+1} = \min_f &\frac{\mu}{2}\|Jf - d\|_2^2 + \frac{\lambda}{2}\left\|D_X^K - \nabla_X f - b_X^K\right\|_2^2 + \\ &+\frac{\lambda}{2}\left\|D_Y^K - \nabla_Y f - b_Y^K\right\|_2^2 + \frac{\lambda}{2}\left\|D_Z^K - \nabla_Z f - b_Z^K\right\|_2^2 + \\ &+\frac{\gamma}{2}\left\|W^K - Wf - b_W^K\right\|_2^2\end{aligned} \quad (9)$$

Derivando respecto de f e igualando el resultado a cero, encontramos el valor óptimo de f.

3. Resultados

En la siguiente figura podemos observar la reconstrucción usando CS-SB. En ella se puede apreciar perfectamente que en Z=3 mm una elipsoide es más intensa que otra y lo mismo para Z=9 mm (posiciones donde se encuentran ambos centros).

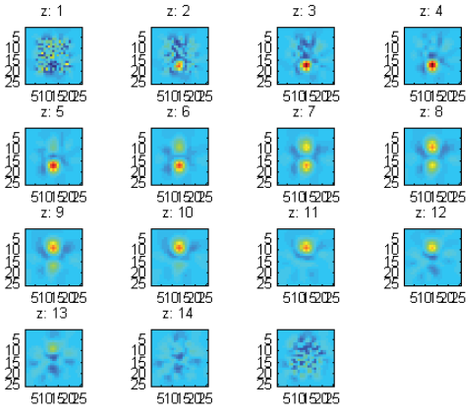


Figure 1. Reconstrucción mediante CS-SB. Diferentes Z-slices

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo presentamos un método de reconstrucción para fDOT basado en la técnica de 'Compressed Sensing' usando el método de Split Bregman [12]. Dicho método se aplicó a la reconstrucción de datos simulados de fDOT.

Dado que los resultados de este trabajo han sido positivos, actualmente estamos utilizando CS-SB para reconstruir datos simulados y reales de fDOT usando un submuestreo de fuentes en el momento de la adquisición de los datos, con objeto de conocer cuál es el número mínimo de fuentes necesarias (minimizando el coste computacional) para poder obtener una buena calidad de imagen, utilizando CS-SB.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado en parte por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (FPI, TEC2008-06715 y TEC2007-64731), el proyecto europeo EU-FP7 FMTXCT-201792, la Comunidad de Madrid (ARTEMIS S2009/DPI-1802), European Regional Development Funds (FEDER) y CDTI bajo el programa CENIT (Proyecto AMIT, CEN-20101014).

Queremos agradecer también las conversaciones sobre Split Bregman y Compressed Sensing respectivamente, con S. Arridge de Computer Science, University College London, UK y A. Aravkin de Seismic Laboratory for Imaging and Modeling (SLIM), University of British Columbia, Vancouver, Canada.

Referencias

[1] Garofalakis A.,et al.. 3D in-vivo imaging of GFP-expressing T-cells in Mice with non-contact Fluorescence Molecular Tomography, Mol Imaging; 6(2), 2007, pp. 96-107.

[2] Martin A. et al.. Non-invasive in vivo assessment of stroke-induced immune depression by three-dimensional fluorescence molecular tomography in transgenic mice expressing GFP in T-lymphocytes, Mol. Imag; 7(4), 2008, pp. 157-67.

[3] Boas, D.A., Imaging the body with diffuse optical tomography. IEEE Signal Processing Mag.;18, 2001, pp. 57-75.

[4] Arridge, S., Optical tomography in medical imaging. Inverse Problem; 15, 1999, pp. R.41-R.93.

[5] Ripoll, J., Iterative boundary method for diffuse optical tomography. J. Opt. Soc. Amer. A, Opt. Image. Sci; 20., 2003, pp. 1103-1110.

[6] Schulz, R.B., Non-contact optical tomography of turbid media. Optics Letter; 28, 2003, pp. 1701-1703.

[7] Schulz, R.B. et al., Experimental fluorescence tomography of tissues with noncontact measurements. IEEE Trans Med Imaging; 23(4), 2004, pp. 492-500.

[8] Candès, E.J. et al., Stable signal recovery from incomplete and inaccurate measurements. Communications on Pure and Applied Mathematics; 59, 2006, p. 1207.

[9] Donoho, D.L. et al., Compressed Sensing. IEEE Transactions on Information Theory; 52, 2006, pp. 1289-1306.

[10] Lee, O. et al., Diffuse optical tomography using generalized music algorithm, Biomedical Imaging: From Nano to Macro, IEEE International Symposium; 2011, pp. 1142-1145.

[11] Süzen M. et al, Compressed sensing in diffuse optical tomography, Optics Express; 18(23), pp. 23676-23690.

[12] Goldstein, T. and Osher, S., The Split Bregman method for l1-regularized problems. SIAM Journal on Imaging Sciences; 2(2), pp. 323-343.

[13] Schweiger, M., Application of the finite element method to infrared image reconstruction of scattering media. London, UK, University College London, PhD Thesis; 1994.

[14] Schweiger, M., et al., The finite element method for the propagation of light in scattering media: boundary and source conditions. Med Phys; 22(11), 1995, pp. 1779-1792.

[15] Intes, X. et al., Projection access order in algebraic reconstruction technique for diffuse optical tomography. Phys Med Biol; 47(1),2002, pp. N1-10.

[16] Ntziachristos, V. et al., Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement, Proc Natl Acad Sci USA; 97(6), 2000, pp. 2767-2772.

[17] O'leary, M.A. et al., Experimental images of heterogeneous turbid media by frequency-domain diffusing-photon tomography. Opt Lett; 20(5), pp. 426-428.

[18] Kak, A. S. et al., Computerized Tomographic Imaging. New York , IEEE Press, 1987.

Modelado Estadístico de Señales Fotopletismográficas para la Construcción de Atlas Poblacionales Orientados a la Evaluación y Seguimiento del Remodelado Cardiovascular

D. Martín Martínez, J.P. Casaseca de la Higuera, M.Martín Fernández y C. Alberola López

Laboratorio de Procesado de Imagen, E.T.S. de Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. dmarmar@lpi.tel.uva.es

Resumen

La técnica de la fotopletismografía permite la evaluación del sistema cardiovascular, especialmente de los trastornos vasculares, a partir de la morfología de los pulsos presentes en el registro. Esta morfología presenta una enorme variabilidad dentro de un mismo registro, por lo que la estimación de índices de utilidad clínica, representativos de un paciente, no es una tarea sencilla. El objetivo de este trabajo es proponer un modelo estadístico que sintetice la información morfológica presente en la onda pletismográfica de un determinado paciente mediante un conjunto reducido de parámetros. Este modelo contendrá, únicamente, la información relevante para la obtención de parámetros diagnósticos de forma que, además, sea posible reconstruir información incompleta del paciente a partir de los parámetros disponibles de otros pacientes en situaciones equivalentes.

1. Introducción

La fotopletismografía (PPG, acrónimo del término anglosajón *photoplethysmography*) es una técnica que permite medir los cambios en el volumen de sangre del lecho microvascular de un tejido de manera sencilla, asequible y no invasiva [1]. Esta técnica se basa en la fotoespectrometría, la cual estima la concentración de un agente absorbente (hemoglobina en este caso) en un tejido calculando la cantidad de luz que es absorbida en él (Ley de Beer-Lambert [2]). Así, el volumen de sangre que atraviesa el haz de luz es calculado proporcionalmente a la concentración de hemoglobina estimada. Las aplicaciones de esta técnica están vinculadas con la evaluación del sistema cardiovascular (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, gasto cardíaco, trastornos vasculares, etc. [3]) y de los procesos de remodelado asociados a patologías cardiacas. No obstante, también ha sido empleada para detectar trastornos respiratorios (enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, trastornos respiratorios del sueño, etc.), trastornos metabólicos con repercusión sobre el sistema circulatorio y desórdenes del sistema nervioso autónomo.

Para evaluar el sistema cardiovascular mediante la PPG, normalmente se emplean índices temporales (tiempo que tarda la onda de pulso en alcanzar el dedo, etc.) o morfológicos (anchura y altura del pulso, etc.) [4, 5, 6]. Si bien la obtención de índices del primer tipo es sencilla, la obtención de índices del segundo tipo es una tarea proclive a errores debido a la enorme variabilidad de la forma de los pulsos en un mismo registro. Cómo obtener índices morfológicos representativos de un paciente es un problema en absoluto trivial, cuya solución pasa por la obtención del pulso tipo del paciente y un modelo de variabilidad, objetivo principal del presente trabajo.

En este trabajo se propone una metodología de análisis y extracción de parámetros orientada a la obtención de modelos específicos al paciente que permitan una correlación eficiente con los valores normales esperados para dichos parámetros a partir de datos procedentes de atlas poblacionales. El modelo propuesto permitirá por tanto:

- Resumir la información disponible para cada paciente en un conjunto reducido de parámetros que únicamente contendrá la información relevante para un problema concreto. Este modelo debe ser lo suficientemente general como para tener en cuenta la variabilidad entre los distintos pacientes y casos, así como suficientemente específico como para identificar y diferenciar a cada paciente y su posible patología.
- A partir de información incompleta de un determinado paciente, reconstruir el modelo completo basado en información disponible de otros pacientes en situaciones equivalentes (*Virtual Patient Metaphore*). Igualmente, se podría llegar a sintetizar señales vitales no disponibles de un determinado paciente a partir de la información contenida en una base de datos sobre pacientes con similares características.
- Representar determinadas situaciones patológicas y terapéuticas mediante definiciones específicas del modelo obtenidas del análisis de los datos.

2. Materiales y Métodos

2.1. Materiales

Para este estudio, de carácter preliminar, se han empleado dos señales fotopletismográficas de varones sanos de 25 y 35 años: PAC1 y PAC2 respectivamente. Las señales fue-

ron adquiridas con el dispositivo Omicrom FT Surveyor (RGB Medical Devices S.A.) con un periodo de muestreo $T_s = 15\ ms$ ($f_s = 66{,}6\ Hz$), durante 5 minutos sobre el dedo índice de la mano derecha y en condiciones de reposo. Todo el análisis matemático y el procesado de señal asociado se ha realizado con el *software* MATLAB.

2.2. Métodos

El modelo propuesto se define para cada cada tramo de onda pulsátil —$ppg(t)$— que comprende un latido como un proceso estocástico cuya expresión analítica se corresponde con la suma de dos curvas gaussianas:

$$\begin{aligned}\mathbf{Z}(t) = \quad & \mathbf{A}_1 \exp\left[-\frac{(t-\mathbf{B}_1)^2}{\mathbf{C}_1{}^2}\right] \quad + \\ + \quad & \mathbf{A}_2 \exp\left[-\frac{(t-\mathbf{B}_2)^2}{\mathbf{C}_2{}^2}\right] \quad , \end{aligned} \tag{1}$$

cuyos parámetros ($\mathbf{A}_i$, $\mathbf{B}_i$, $\mathbf{C}_i$, $i = 1, \ldots, 2$) son variables aleatorias. Las variables $\mathbf{A}_i$ modelan la amplitud de cada campana; $\mathbf{B}_i$ la localización; y $\mathbf{C}_i$ la anchura. Como puede verse en la figura 1, la suma de gaussianas permite replicar con precisión las morfologías típicas de los pulsos para cualquier edad y patología. En concreto, tal y como se recoge en [4], la onda pletismográfica se puede considerar como la superposición de dos ondas, una incidente y otra reflejada, cuyos máximos se presentan en diferentes instantes de tiempo debido al retardo existente entre ambas. El modelo propuesto pretende modelar cada una de estas ondas mediante una curva gaussiana con diferentes parámetros que, en principio, podrán estar correlados dada la relación existente entre ambas ondas.

Por tanto, la caracterización estadística de los pulsos de una señal de PPG para un paciente viene dada por la caracterización probabilística de tales variables aleatorias. Para llevarla a cabo es necesario realizar un procesado previo de la señal. En la figura 2 se ha representado el diagrama de bloques del *pipeline* de preprocesado y procesado necesario para la caracterización estocástica; en él se pueden distinguir las siguientes etapas:

1. Delineado: el objetivo de esta etapa es identificar los puntos de inicio y fin de todos los pulsos que forman $ppg(t)$. A la salida de la misma, se obtiene una colección de pulsos, denotada $\{x_k(t)\}_{k=1}^{K}$, cuya duración es, en principio, diferente. Para este fin existen multitud de métodos, si bien se ha optado por implementar una simplificación del presentado en [7].
2. Normalizado temporal[1]: en esta etapa se aborda la sincronización de todos los pulsos, necesaria para la correcta caracterización de los parámetros del modelo ($\mathbf{A}_1, \mathbf{B}_1, \mathbf{C}_1, \mathbf{A}_2, \mathbf{B}_2$ y $\mathbf{C}_2$). Esta sincronización se debe realizar mediante la normalización temporal en dos intervalos complementarios (inicio–pico y pico–fin) a sus valores promedio ($\eta_{\mathbf{T}_1}$ y $\eta_{\mathbf{T}_2}$, respectivamente). El motivo es lograr una mayor coincidencia de los puntos críticos de los pulsos. Se ha elegido el punto de pico ya que está presente en cualquier patología y para cualquier edad, hecho que no ocurre, por ejemplo, con el punto de inflexión [4, 5].
   En la figura 3 se puede apreciar la sincronización de los pulsos para los registros de PAC1 y PAC2. Como consecuencia de la normalización en dos intervalos, se puede comprobar la coincidencia exacta de los puntos de inicio, pico y fin, así como la coincidencia aproximada del punto de inflexión. Para no perder información de la variabilidad temporal, la duración de cada uno de los intervalos normalizados se modela mediante las variables aleatorias $\mathbf{T}_1$ y $\mathbf{T}_2$. Experimentos realizados muestran que ambas variables son gaussianas[2] y no son idependientes (existe correlación entre ellas), por tanto, su caracterización debe ser conjunta mediante una gaussiana bivariante cuyos parámetros son el vector de medias $\boldsymbol{\eta}_{\mathbf{T}}$ y la matriz de covarianza $\boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{T}}$.
3. Corrección del *offset*: dado que todos los puntos de cada gaussiana tienen el mismo signo (el de $\mathbf{A}_i$), es necesario transformar los pulsos de manera que en ellos no se produzcan cambios de signo. Para ello, a cada pulso normalizado se le ha restado su valor mínimo —$m = \min\{x_k^n(t)\}$— de forma que todo el pulso tome valores mayores o iguales a cero. Estas correcciones del *offset*, como ya se hizo en la etapa anterior, se han modelado mediante la variable aleatoria $\mathbf{M}$, cuya distribución es gaussiana de parámetros $\eta_{\mathbf{M}}$ y $\sigma_{\mathbf{M}}$.
4. Estimación: para determinar los valores de los parámetros que permiten un mejor ajuste del modelo al pulso se aplica el algoritmo NLLS (*nonlinear least squares*) para cada uno de los N latidos. Dicho de otra forma, en esta etapa se estiman los valores de cada una de las realizaciones $\theta^j = [a_1^j, b_1^j, c_1^j, a_2^j, b_2^j, c_2^j]^T, j = 1, \ldots, N$ de la variable aleatoria $\boldsymbol{\Theta} = [\mathbf{A}_1, \mathbf{B}_1, \mathbf{C}_1, \mathbf{A}_2, \mathbf{B}_2, \mathbf{C}_2]^{\mathrm{T}}$. Realizando algunos experimentos, se ha comprobado que estas variables se comportan como una gaussiana multivariante de parámetros $\boldsymbol{\eta}_{\boldsymbol{\Theta}}$ y $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\Theta}}$ (no diagonal).

Así pues, aplicando este modelado, la onda pletismográfica de un paciente podría quedar resumida mediante $\boldsymbol{\eta}_{\mathbf{T}}$, $\boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{T}}$, $\eta_{\mathbf{M}}$, $\sigma_{\mathbf{M}}$, $\boldsymbol{\eta}_{\boldsymbol{\Theta}}$ y $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\Theta}}$ esto es, un total de $2 + 3 + 1 + 1 + 6 + 21 = 33$ parámetros, donde se ha tenido en cuenta la simetría de las matrices de covarianza.

3. Experimentos

En esta sección se presenta una serie de resultados orientados a demostrar la adecuación y utilidad del modelo propuesto. En primer lugar, se va a evaluar la capacidad del modelo para obtener la onda tipo de un paciente a partir de la utilización del conjunto reducido de parámetros que lo forman.

El modelado temporal llevado a cabo durante la etapa de normalización, arroja los siguientes valores para cada uno

[1] Nótese que, para que tenga sentido esta etapa, es necesario asumir que la señal es cicloestacionaria.

[2] Todos los ajustes se han evaluado mediante el test χ^2–GOF (*Goodness of fit*) para $\alpha = 0{,}05$ [8].

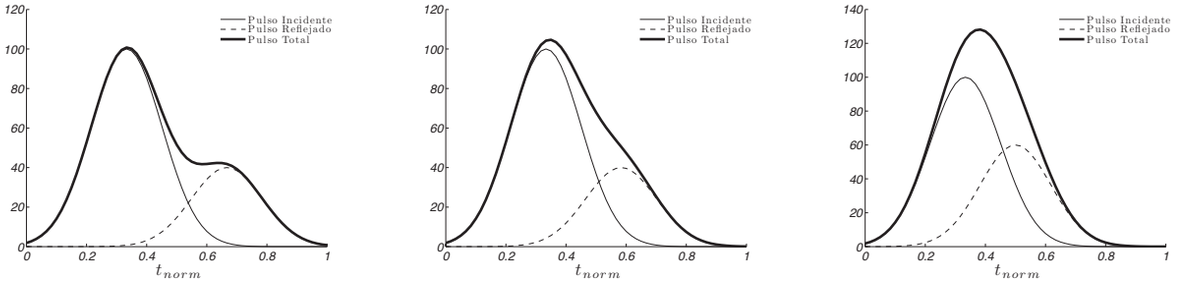


Figura 1. *Pulsos sintetizados con el modelo "suma de dos gaussianas" replicando morfologías típicas de pulsos reales de señales PPG. (a) Pulso típico de individuos sanos menores de 20 años; (b) pulso típico de individuos sanos de edades comprendidas entre 20 y 40 años; (c) pulso típico de individuos sanos de avanzada edad o de individuos adultos patológicos. Morfologías típicas extraídas de [4]. La duración de los pulsos se ha normalizado:* $t_{norm} \in [0, 1]$.

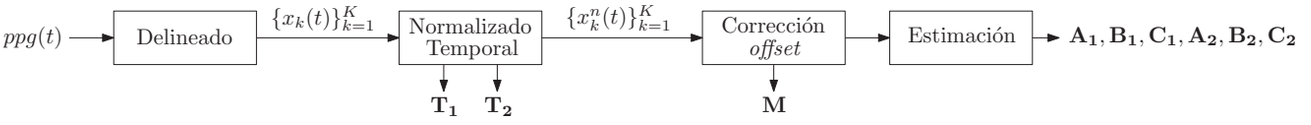


Figura 2. *Diagrama de bloques del método de análisis para el modelado estocástico de los pulsos de PPG.* $ppg(t)$ *es la señal de PPG;* $\{x_k(t)\}_{k=1}^K$ *es una colección de pulsos (en principio de diferentes duraciones) obtenidos tras el delineado de* $ppg(t)$*;* $\{x_k^n(t)\}_{k=1}^K$ *es la colección resultante de normalizar temporalmente todos los pulsos; y* $\mathbf{T}_1, \mathbf{T}_2, \mathbf{M}, \mathbf{A}_1, \mathbf{B}_1, \mathbf{C}_1, \mathbf{A}_2, \mathbf{B}_2$ *y* $\mathbf{C}_2$ *son variables aleatorias.*

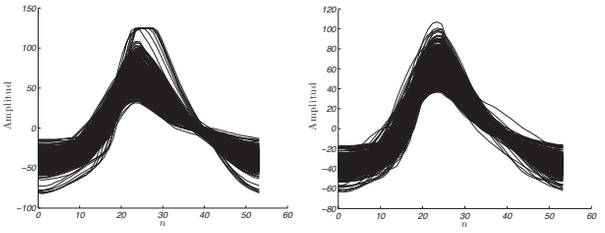


Figura 3. *Superposición de los pulsos normalizados en tiempo para los registros de los dos sujetos del estudio: (a) PAC1; (b) PAC2.*

de los pacientes analizados:

$$\boldsymbol{\eta}_{\mathbf{T},\mathrm{PAC1}} = \begin{bmatrix} 24{,}54 \\ 28{,}66 \end{bmatrix} \quad , \quad \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{T},\mathrm{PAC1}} = \begin{bmatrix} 38{,}22 & 2{,}25 \\ - & 1{,}37 \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\eta}_{\mathbf{T},\mathrm{PAC2}} = \begin{bmatrix} 24{,}25 \\ 29{,}00 \end{bmatrix} \quad , \quad \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{T},\mathrm{PAC2}} = \begin{bmatrix} 21{,}11 & 0{,}48 \\ - & 2{,}30 \end{bmatrix}$$

Llama la atención el hecho de que la media de $\mathbf{T}_2$ sea ligeramente superior a la de $\mathbf{T}_1$, y sin embargo, su varianza sea muy inferior. Este hecho muestra que la variación temporal de la duración del pulso se debe, eminentemente, a la variación del intervalo inicio–pico.

En la etapa de corrección del *offset* se modela la variable aleatoria $\mathbf{M}$. Este modelado no es más que la estimación de su media y su desviación típica. Para los pacientes considerados en el estudio, éstos han tomado los siguientes valores:

$$\eta_{\mathbf{M},\mathrm{PAC1}} = -42{,}64 \quad , \quad \sigma_{\mathbf{M},\mathrm{PAC1}} = 10{,}30$$
$$\eta_{\mathbf{M},\mathrm{PAC2}} = -38{,}49 \quad , \quad \sigma_{\mathbf{M},\mathrm{PAC2}} = 8{,}44$$

Respecto a las variables aleatorias (parámetros) que forman el modelo definido en (1), se han obtenido los siguientes resultados:

$$\boldsymbol{\eta}_{\boldsymbol{\Theta},\mathrm{PAC1}} = \begin{bmatrix} 80{,}59 \\ 22{,}23 \\ 6{,}64 \\ 59{,}60 \\ 31{,}25 \\ 11{,}38 \end{bmatrix} \quad , \quad \boldsymbol{\eta}_{\boldsymbol{\Theta},\mathrm{PAC2}} = \begin{bmatrix} 59{,}13 \\ 22{,}54 \\ 6{,}19 \\ 47{,}44 \\ 29{,}82 \\ 11{,}70 \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\Theta},\mathrm{PAC1}} = \begin{bmatrix} 651{,}94 & 5{,}59 & 20{,}91 & -26{,}33 & 47{,}16 & -34{,}22 \\ - & 0{,}60 & 0{,}18 & -7{,}60 & 1{,}15 & -0{,}71 \\ - & - & 1{,}11 & -8{,}74 & 2{,}38 & -1{,}57 \\ - & - & - & 313{,}75 & -31{,}13 & 16{,}75 \\ - & - & - & - & 6{,}47 & -4{,}04 \\ - & - & - & - & - & 3{,}39 \end{bmatrix}$$

$$\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\Theta},\mathrm{PAC2}} = \begin{bmatrix} 127{,}33 & 1{,}56 & 8{,}56 & -72{,}08 & 21{,}91 & -7{,}82 \\ - & 0{,}38 & -0{,}25 & 0{,}64 & 0{,}33 & -0{,}13 \\ - & - & 1{,}13 & -8{,}98 & 1{,}70 & -0{,}51 \\ - & - & - & 107{,}20 & -16{,}82 & 6{,}02 \\ - & - & - & - & 4{,}54 & -1{,}26 \\ - & - & - & - & - & 1{,}26 \end{bmatrix}$$

En las matrices de covarianza se puede apreciar que las variables no pueden ser consideradas independientes. Estos parámetros se han utilizado para calcular la onda promedio como la media del proceso —$\eta(t) = E\{\mathbf{Z}(t)\}$— y su variabilidad a partir de la varianza del mismo —$\sigma^2(t) = E\{(\mathbf{Z}(t) - \eta(t))^2\}$—. La figura 4 permite comparar, para ambos pacientes, la onda promedio $\eta(t)$ obtenida a partir de 5000 realizaciones del modelo propuesto con la estimación muestral sobre los $N = 300$ latidos observados. La variabilidad en términos de $\sigma(t)$ y los límites definidos por $\eta(t) \pm \sigma(t)$ se presentan también a efectos comparativos. La estimación obtenida mediante el modelo presenta una variación más suave debido a que el número

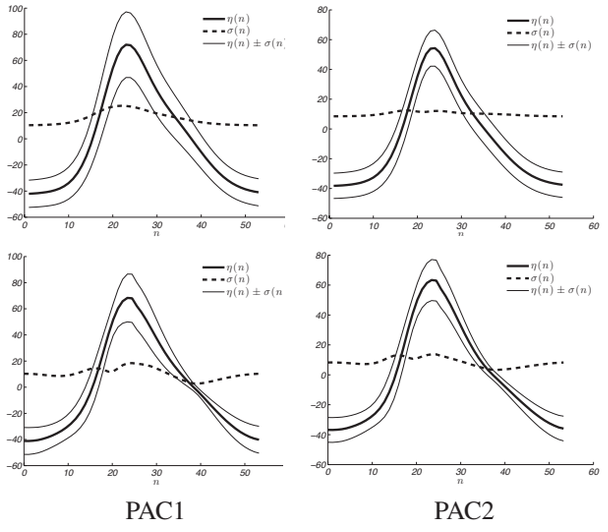


Figura 4. *Pulsto tipo y variabilidad obtenidas mediante simulación del modelo (fila superior) y estimación muestral (fila inferior).*

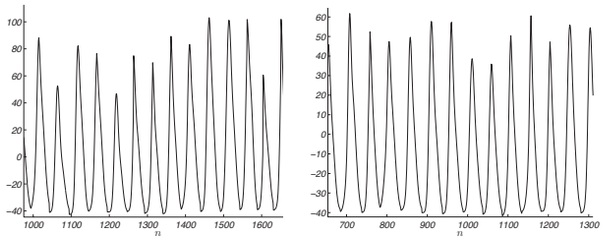


Figura 5. *Tramos de señal sintetizados conforme a los modelos estadísticos de los sujetos (a) PAC1 y (b) PAC2.*

de observaciones es muy inferior al utilizado para la simulación de MonteCarlo realizada a partir del modelo. El modelo permite, por tanto, una obtención más realista de la onda tipo y la variabilidad asociada con un número de parámetros reducido (33) en comparación con el número de observaciones.

La figura 5 presenta, a efectos ilustrativos, un tramo de las señales sintetizadas a partir de los modelos obtenidos para los sujetos incluidos en el estudio. Este proceso de síntesis permitiría simular el comportamiento de un determinado paciente en condiciones definidas por modelos grupales asociados a las mismas.

4. Conclusiones

La enorme variabilidad de la forma de los pulsos de las señales de PPG hace que la obtención de índices morfológicos, representativos del registro de un paciente, con utilidad diagnóstica sea una tarea complicada. En este estudio preliminar se ha propuesto una metodología de modelado que permita, entre otras cosas, sintetizar la información cardiológica de un determinado paciente en unos pocos parámetros significativos y representar situaciones terapéuticas específicas para completar información ausente. El modelo propuesto permite caracterizar la onda de pulso tipo de un paciente a partir de un número reducido de parámetros sin necesidad de disponer de todo el registro de adquisición de la misma. Además, el modelo permite, en una primera aproximación, sintetizar señales PPG representativas del estado del paciente. Estas señales sintéticas permitirían simular la funcionalidad cardiovascular del paciente incluso en situaciones en las que la información disponible está incompleta.

Cabe destacar el hecho de que la presente propuesta se encuentra en una versión preliminar. Si bien se ha demostrado la utilidad del modelo para caracterizar la onda promedio de un paciente y su variabilidad, la síntesis podría mejorarse sustancialmente. En efecto, al haberse considerado únicamente la caracterización probabilística de primer orden, no se han tenido en cuenta las relaciones entre los diferentes latidos. Una posible mejora, por tanto, surge naturalmente de la caracterización de segundo orden de cara a una síntesis más precisa. Otra posible mejora del método pasaría por una reducción de la dimensionalidad del modelo a partir de transformaciones sobre los parámetros del mismo. En este sentido podrían considerarse técnicas como PCA (*Principal Component Analysis*) que pueden reducir el número de variables a emplear sin que el rendimiento se vea reducido.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) mediante los proyectos TEC2010-17982 y por el Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) bajo el proyecto cvREMOD (CEN-20091044). También ha sido financiado por la Junta de Castilla y León mediante ayudas VA039A10-2, SAN126/VA032/09 y SAN126/VA033/09.

Referencias

[1] A.V. Challoner and C.A. Ramsay. Photoelectric Plethysmograph for the Measurement of Cutaneous Blood Flow. *Phys. Med. Biol.*, 19:317–328, 1974.

[2] Y. Mendelson. Pulse Oximetry: Theory and Applications for Noninvasive Monitoring. *Clin. Chem.*, 38:1601–1607, 1992.

[3] J. Allen. Photoplethysmography and its Application in Clinical Pysiological Measurement. *Physiol. Meas.*, 28:R1–R39, 2007.

[4] J. Allen and A. Murray. Age-Related Changes in the Characteristics of the Photoplethysmography Pulse Shape at Various Body Sites. *Physiol. Meas.*, 24:297–307, 2003.

[5] J. Allen, C.P. Oates, T.A. Lees, and A. Murray. Photoplethysmography Detection of Lower Limb Peripheral Arterial Occlusive Disease: a Comparison of Pulse Timing, Amplitude and Shape Characteristics. *Physiol. Meas.*, 26:811–821, 2005.

[6] A.M. Brumfield and M.E. Andrew. Digital Pulse Contour Analysis: Investigationg Age-Dependent Indices of Arterial Compliance. *Physiol. Meas.*, 26:599–608, 2005.

[7] M. Aboy, J. McNames, T. Thong, D. Tsunami, M.S. Ellenby, and B. Goldstein. An Automatic Beat Detection Algorithm for Pressure Signals. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 52:1662–1670, 2005.

[8] B. Rosner. *Fundamentals of Biostatistics*. Duxbury Thomson Learning, Pacific Grove, CA, USA, 2000.

Registro Phantom-Paciente mediante Diffeomorphic Demons aplicado a dosimetría

C. Aguilar, M.M. Fernández, J. Vidal, N. Vállez, O. Déniz, J. Salido, G. Bueno

VISILAB, E.T.S.I. Industriales, UCLM, Ciudad Real, España, {Gloria.Bueno,Jesus.Salido,Oscar.Deniz}@uclm.es

Resumen

En la planificación del tratamiento en radioterapia (RTP), los métodos de registro deformable pueden emplearse como una valiosa herramienta para optimizar el cálculo de la dosis. La utilización de phantoms antropofórmicos permite hacer pruebas de dosimetría en RTP. No obstante, la optimización de estas pruebas requiere que se mantenga la geometría del paciente. Para ello, en este trabajo, se ha desarrollado un método de registro deformable, que permite deformar un phantom a la anatomía del paciente. El phantom ha sido adaptado para aplicar dosimetría mediante simulación por PENELOPE y PENFAST. El método de registro implementado está basado en una modificación del algoritmo Diffeomorphic Demons que emplea dos capas de registro y el grado de regularización es dinámico. El método es capaz de soportar grandes deformaciones de las estructuras anatómicas o regiones de interés. El método propuesto se ha contrastado cuantitativamente con otras variantes del algoritmo, como son additive y compositive Demons, obteniendo mejores resultados en términos de Error Cuadrático Medio (MSE). Los resultados obtenidos muestran un ajuste con un error en PENFAST de 22.7±39.1 y en PENELOPE 31.0±20.7 entre la imagen deformada y la procedente del paciente, permitiendo su uso para el cálculo de dosimetría.

1. Introducción

A lo largo de un tratamiento por radioterapia se producen cambios en la anatomía del paciente por diversos factores, como son la pérdida de peso o el propio efecto del tratamiento. Estas variaciones anatómicas pueden repercutir en la distribución de la dosis que se aplica tanto al volumen tumoral como a los órganos adyacentes [15] y son muy problemáticas de cara a evaluar con exactitud la dosis acumulada [3].

Los avances en procesado de imagen médica han permitido desarrollar sistemas de planificación de tratamientos de radioterapia con alto nivel de complejidad [1]. En aquellos tratamientos donde es prioritario que la planificación se ajuste a los cambios en el paciente [2], las técnicas de registro deformable han demostrado ser una herramienta de alta utilidad. Estos métodos consisten en calcular la deformación necesaria para que una imagen, denominada móvil, *M*, coincidida con una imagen patrón u objetivo, denominada fija, *F*. Su aplicación en radioterapia consiste en adaptar la imagen empleada para la planificación a la que se adquiere antes del tratamiento, denominada de sesión.

En el conjunto de métodos de registro deformable no paramétricos, existe una familia de algoritmos, denominados Demons [6,7] que operan basándose en la intensidad de las zonas homólogas. Estos métodos han sido propuestos por autores como Wang [4] y Godley [5] para el registro de imágenes TAC en planificación de radioterapia.

Los *Imaging Phantom,* comúnmente *Phantom*, son objetos diseñados para la evaluación de los dispositivos de imagen médica, donde los materiales que los componen responden de modo similar a cómo lo hacen los tejidos humanos en dicha tecnología de imagen. En el presente trabajo se ha empleado un phantom antropomórfico *Phantom-CT* (MAX [16]). La optimización de las pruebas de dosimetría para RTP requiere que se mantenga la geometría del paciente. Para ello, en este trabajo, se ha desarrollado un método de registro deformable, que permite deformar un phantom a la anatomía del paciente, produciendo grandes deformaciones.

En este artículo se detalla la aplicación del método de registro deformable *Diffeomorphic Demons* [6] para calcular la deformación de imágenes *Phantom-CT* a imágenes TAC de la anatomía del paciente bajo estudio, ambas de la zona pélvica. Estas imágenes han sido previamente preparadas para aplicarles simulación por Monte Carlo mediante PENELOPE [17] y PENFAST [10]. Una vez preprocesadas las imágenes se registran. Este registro requiere grandes deformaciones para adaptar la geometría del *Phantom* a la del paciente, lo que ha obligado a modificar el esquema del algoritmo publicado por Vercauteren *y col.* [6] permitiendo generar grandes deformaciones de un modo suave hasta alcanzar un mínimo error MSE entre la imagen fija y la deformada.

En la Sección 2 se describen las imágenes empleadas y su preparación. En la Sección 3, Métodos, se describen el algoritmo implementado basado en el *Diffeomorphic Demons (DD)*. En la Sección 4 se exponen los resultados obtenidos y por último, en la Sección 5 se comentan las conclusiones de este estudio.

2. Materiales

La base de datos empleada está compuesta por dos series de imágenes, donde la primer es la imagen fija, *F*, y consta de imágenes de TAC de la zona pélvica de un paciente adquiridas con una resolución de 16 bits por píxel y un tamaño de 512x512x33. El espaciado es igual a 0.0937 x 0.0937 x 0.700 cm^3.

La segunda serie, imágenes móviles, *M*, está compuesta por imágenes del maniquí MAX Phantom-CT, que tiene una forma anatómica cercana a la humana, con una

resolución de 8 bits y un tamaño de 158x74x33 píxeles con unas dimensiones de 0.36 x 0.36 x 0.36 cm^3 . Estas imágenes se deformarán hasta coincidir con las del paciente.

2.1. Preprocesado

Con el objetivo de maximizar la correspondencia entre las imágenes fija y móvil, se ha eliminado la camilla en las imágenes del paciente, conservando el tamaño de 512x512. En las imágenes Phantom se han eliminado los brazos del Phantom y se ha re-escalado a las dimensiones del TAC del paciente empleando interpolación por el vecino más próximo. Así mismo las imágenes se han preparado con los materiales suficientes para ser utilizadas para simulación con PENELOPE y PENFAST. Estos materiales están indicados en la Tabla 1.

PENELOPE	PENFAST
Aire	Agua
Piel	Hueso
Tejido Blando	Aire
Hueso	
Músculo	
Agua	
Testículos	
Tejido Adiposo	

Tabla 1. *Materiales presentes en la geometría de los TACs analizados para cada combinación de simulación.*

Cada par de imágenes han sido preprocesadas teniendo en cuenta sólo los materiales de interés para utilizarlos posteriormente en simulación para dosimetría. Así los niveles de intensidad de las zonas homólogas coinciden, condición imprescindible para poder aplicar algoritmos de la familia *Demons*.

En la Figura 1 se muestra una imagen TAC del paciente correspondiente a la zona pélvica donde la figura (a) se encuentra la imagen original sin la camilla del paciente, en (b) se ha realizado el preprocesado manteniendo sólo los elementos de interés para simulación con PENELOPE y en (c) con los elementos de PENFAST. Las imágenes Fig.1.(b) y Fig1.(c) serán las imágenes *F*. En la Figura 2 se presenta las imágenes *M* correspondientes a las imágenes de la Figura 1 incluyendo la original del *Phantom-CT* para el mismo corte.

Figura 1. *Imagen TAC de la zona pélvica del paciente. a) Original con camilla eliminada; b) Resultado del preprocesado para PENFAST, c) Resultado del preprocesado para PENELOPE.*

Figura 2. *Imagen Phantom-CT. a) Original; b) Resultado del preprocesado para PENFAST, c) Resultado del preprocesado para PENELOPE.*

3. Métodos

3.1. Registro rígido

Para maximizar el solapamiento entre regiones anatómicas entre las dos series de imágenes, se han alineado empleando registro rígido. En este método se minimiza la función *Mean Squares* (MS) mediante un optimizador de descenso por gradiente con un factor de relajación 0.8, y longitudes de paso máxima y mínima 4.0 y 0.001, respectivamente. El máximo de iteraciones se fija a 200, si bien el proceso converge antes ya que se alcanza el paso mínimo del optimizador.

3.2. Diffeomorphic Demons

El método Demons [7] propuesto por Thirion consigue deformar la imagen móvil a la fija mediante un campo de deformación, U, que se calcula en base a una modificación de la ecuación del flujo óptico,

$$U = \frac{(M - F)\nabla F}{|\nabla F|^2 + K(M - F)^2} \qquad (1)$$

Se trata de un proceso iterativo donde se minimiza una función de energía, concretamente, la suma de las diferencias al cuadrado (SSD) entre la imagen fija F y la deformación de la móvil, $M \circ s$, donde s es la transformación que desplaza los píxeles de M en virtud del campo de deformación, es decir, $M \circ s \equiv M(s(p))$,

$$E(s) = \frac{1}{2|\Omega_P|}\sum_{p\in\Omega_P}|F(p) - M \circ s|^2 \qquad (2)$$

donde Ω_p representa la región de solapamiento entre las imágenes.

Debido a la analogía entre Demons [7] y la optimización mediante descenso por gradiente [6,9], algunos autores [12] interpretan el método como un proceso de optimización de energía. Este hecho motivó a Vercauteren *y col.* [11] a adaptar la optimización a un espacio de transformaciones difeomórficas y modificar el cálculo del campo de deformación mediante,

$$U = \frac{F - M \circ s}{\|J^p\|^2 + \frac{\sigma_i^2}{\sigma_x^2}} J^{pT} \qquad (3)$$

Donde σ_i es una estimación local del ruido y σ_x es un umbral que controla la longitud máxima del avance de modo que $||u|| \leq \sigma_x/2$. Para el cálculo de J^p se emplea el método de minimización Efficient Second Order Minimization propuesto por Malis [12], como $J^p = -\frac{1}{2}\left(\nabla_p^T F + \nabla_p^T (M \circ s)\right)$.

El algoritmo DD se resume en los siguientes pasos:

1. Inicializar la transformación inicial s a 0, o bien especificar una transformación, tipo afín, translación, etc.
2. Actualizar el campo de deformación U mediante la ecuación (2).
3. Opcionalmente, el campo U puede regularizarse mediante un kernel gaussiano, $U \leftarrow K_f * U$, donde K_f tiene varianza σ_{up} .
4. Actualizar c como $c \leftarrow s \circ e^U$
5. Si se desea realizar una regularización de s, tal que $s \leftarrow K_d * c$, se empleará un kernel gaussiano K_d de varianza σ_{df} . En caso de obviar la regularización, $s \leftarrow c$.

El método se basa en la iteración de este esquema hasta alcanzar la convergencia. Además, permite el empleo una estrategia multi-resolución, lo cual permite acelerar el proceso.

3.3. Modificaciones

Las modificaciones que se han realizado en este trabajo tratan de solventar las limitaciones del algoritmo original para generar grandes deformaciones sin perder la estructura difeomórfica. Las modificaciones propuestas principalmente afectan a los parámetros de regularización y a la estructura clásica de ejecución del algoritmo.

La selección adecuada de los parámetros de regularización es primordial en registro deformable. Mientras que una regularización excesiva puede llevar a un ajuste insuficiente [13], una regularización poco restrictiva conlleva a resultados sobreajustados, demasiado locales y abruptos [12], y frecuentemente no difeomórficos [14].

Debido a que para esta aplicación se requieren grandes deformaciones, nuestra propuesta consiste en modificar estos parámetros de regularización dinámicamente. Al emplear un esquema multi-resolución se asume que la solución se refina en cada nivel. Conforme aumenta el nivel de resolución, se tiene mayor presencia de altas frecuencias en la imagen y el ajuste en la deformación es más fino. Esto conduce a variar el grado de regularización dinámicamente de modo que los niveles menores sean suavizados en mayor grado. Dado un valor inicial para σ_{df} y σ_{up} , éstas son reducidas en las dos situaciones siguientes:

- Fin de las iteraciones en un nivel de resolución. $\sigma_{df}^{k+1} = \frac{\sigma_{df}^{k}}{2}$ y $\sigma_{up}^{k+1} = \frac{\sigma_{up}^{k}}{2}$
- Mínima variación del MSE, $\Delta_{MSE} < 10$ entre iteraciones. $\sigma_{df}^{k+1} = \frac{\sigma_{df}^{k}}{1.2}$ y $\sigma_{up}^{k+1} = \frac{\sigma_{up}^{k}}{1.2}$

En cuanto al flujo de ejecución del método, se propone emplear dos capas de registro con DD. En la 1ª capa del registro se produce la mayor deformación y se almacena el campo de deformación, que es pasado como inicialización a la 2ª capa donde se refina y suaviza la deformación. Los valores de cada parámetro se han obtenido tras una fase de ajuste en la cual se han combinado distintos valores y se han elegido aquellos que menor MSE entre imagen fija y deformada producían. Estos valores (iteraciones,σ_{up},σ_{df}) son para la primera capa (10x30x18x10,2.5,0.8) y para la segunda capa (4x10,0.75,0.0).

4. Resultados

4.1. Registro para Simulación por PENFAST

En el caso de PENFAST, al contener un número menor de materiales el registro deformable es muy eficiente. En la Figura 3 se muestran los valores MSE y de energía armónica en cada iteración y capa, promediados para las 33 imágenes usadas. Como se observa, en los niveles de menor resolución, iteraciones iniciales, la reducción del MSE es muy rápida y comienza a ser más lenta en los niveles mayores, donde se realiza un ajuste más fino.

Estos valores (nits,σ_{up},σ_{df}) son para la primera capa (10x30x18x10,2.5,0.8) y para la segunda capa

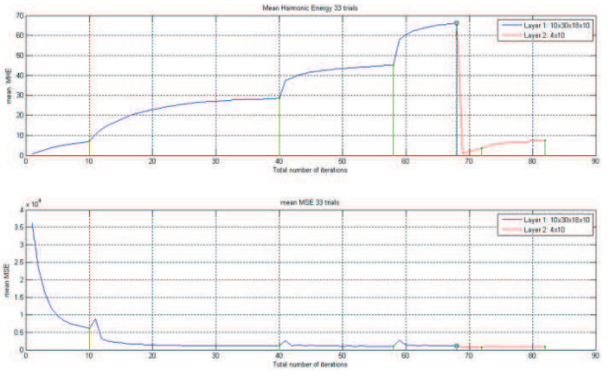


Figura 3. *Promedio MSE y energía armónica en cada iteración y por capa, promediadas para las 33 imágenes usadas.*

En la Figura 4 se muestra el resultado de superponer los contornos deformados del Phantom sobre la geometría original del paciente. Como se puede observar, el ajuste del Phantom es muy exacto a la anatomía del paciente bajo estudio. El MSE medio obtenido es de 22.7±39.1.

4.2. Registro para Simulación por PENELOPE

El ajuste en el caso de PENELOPE también es muy exacto con un error del 31.0±20.7. En la Figura 5 se observa la superposición de los contornos deformados del Phantom sobre la anatomía del paciente.

5. Conclusiones

Para el estudio de dosimetría en radioterapia, requeríamos generar unas grandes deformaciones para adaptar los datos del *Phantom* a los del paciente bajo estudio. Hemos demostrado cómo ambas imágenes pueden prepararse para ser registradas mediante una fase de preprocesado, consiguiendo maximizar el solapamiento entre regiones anatómicas. Tras unas pruebas iniciales con varios algoritmos, DD era el más prometedor, por lo fue seleccionado. Debido a que nuestra aplicación requiere una gran exactitud entre las zonas registradas, se propusieron modificaciones al algoritmo DD original permitiendo generar deformaciones muy grandes.

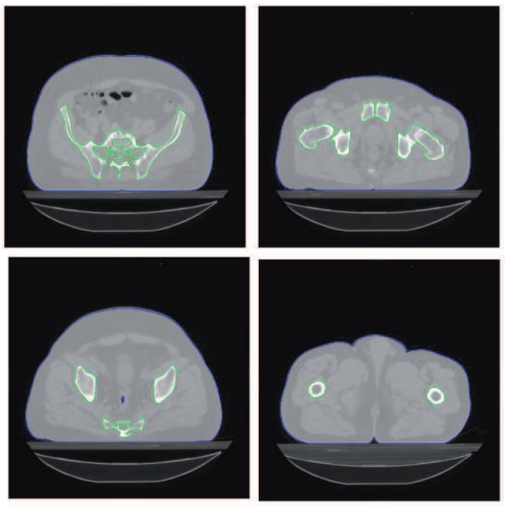


Figura 4. *Superposición de los contornos deformados de Phantom-CT a la anatomía del paciente para PENFAST.*

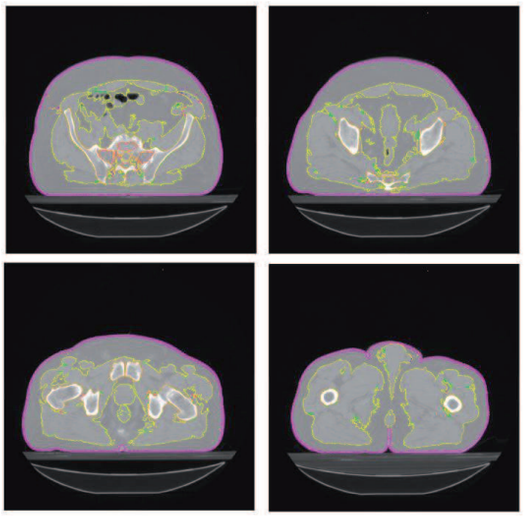


Figura 5. *Superposición de los contornos deformados de Phantom-CT a la anatomía del paciente para PENELOPE.*

Agradecimientos

Este trabajo se ha podido realizar gracias a la financiación del FP7 de la Comisión Europea mediante el proyecto ENVISION (STREP CE241851).

Referencias

[1] Kara Bucci M, Bevan A, Roach M. Advances in radiation therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol 55 sup 2, 2005, pp 117.

[2] Zhong H, Siebers JV. Quantitative evaluation of deformable image registration. *4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (ISBI)*, 2007., pages 724-727, april 2007.

[3] Olivera GH, Ruchala K, Lu W, Kapatoes J, Reckwerdt P, Jeraj R, Mackie R. Evaluation of patient setup and plan optimization strategies based on deformable dose registration. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol 57, num 2, sup 1, 2003.

[4] Wang H, Dong L, O'Daniel J , Mohan R, Garden AS , Ang KK , Kuban DA, Bonnen M, Chang JY, Cheung R. Validation of an accelerated 'demons' algorithm for deformable image registration in radiation therapy. *Physics in medicine and biology*, vol 50, sup 12, 2005.

[5] Andrew Godley, Ergun Ahunbay, Cheng Peng, and X. Allen Li. Automated registration of large deformations for adaptive radiation therapy of prostate cancer. *Medical Physics*, vol 36, sup 4, 2009.

[6] Vercauteren T. and Pennec X. Diffeomorphic demons using ITK's Finite difference solver hierarchy. The Insight Journal, 2007.

[7] Thirion JP. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. *Medical Image Analysis*, vol 2, sup 3. 1998.

[8] Weiguo Lu, Ming-Li Chen, Gustavo H Olivera, Kenneth J Ruchala, and Thomas R Mackie. Fast free-form deformable registration via calculus of variations. *Physics in Medicine and Biology*, vol 49, sup 14, 2004, pp 3067.

[9] Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, Ayache N. Diffeomorphic Demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*, vol 45, num 1, sup 1, 2009, pp 61-72.

[10] Habib B, Poumarede B, Tola F, Barthe J. Evaluation of PENFAST – A fast Monte Carlo code for dose calculations in photon and electron radiotherapy treatment planning. *Physica Medica.* vol 26, sup 1, 2010, pp 17-25 (ISSN: 1357-633X). *Barcelona, 2006*.

[11] Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, Ayache N. Nonparametric diffeomorphic image registration with the demons algorithm. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI*). 2007.

[12] Malis E. Improving vision-based control using Effcient Second-order Minimization techniques. *IEEE International Conference on Robotics and Automation*. 2004.

[13] Yeo B, Sabuncu M, Desikan R, Fischl B, Golland P. Effects of registration regularization and atlas sharpness on segmentation accuracy. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. (MICCAI)*. 2007.

[14] Hernández M, Olmos S, Pennec X. Comparing algorithms for diffeomorphic registration: Stationary LDDMM and diffeomorphic demons. *Proceedings of the International Workshop on the Mathematical Foundations of Computational Anatomy.* New York, 2008.

[15] Castadot P , Lee JA , Parraga A , Geets X , Macq B , Grégoire V. Comparison of 12 deformable registration strategies in adaptive radiation therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiotherapy and oncology*, vol 89, num 1, 2008, pp 1-12. Elvesier.

[16] Kramer R, Vieira J, Khoury H, Lima F, Fuelle D. All about MAX: A male adult voxel phantom for Monte Carlo calculations in radiation protection dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, vol 48, 2003, pp 1239–62.

[17] Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE-2006: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Nuclear Energy Agency Workshop Proceedings. Barcelona, 2006*.

[18] Haber E Modersitzki J. Numerical methods for volume preserving image registration. *Inverse Problems, Institute of Physics Publishing*, vol 20, sup 5, 2004.

Aplicación de herramientas online para la valoración de la satisfacción del alumnado de cursos de cirugía laparoscópica

J. Sánchez-Fernández, L.F. Sánchez-Peralta, F.M. Sánchez-Margallo.

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, CCMIJU Cáceres, {jsanchez,lfsanchez, msanchez}@ccmijesususon.com

Resumen

La inclusión de la valoración de la satisfacción de los alumnos en actividades docentes debe ir en paralelo a la evaluación de las competencias y destrezas adquiridas por los mismos, durante las diferentes actividades formativas en las que estos participan.

El presente estudio plantea el uso de la plataforma online surveymonkey.com *para el análisis de la satisfacción del alumnado de los cursos de cirugía laparoscópica en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres, CCMIJU, durante el año 2009, y una vez transcurridos, al menos, 6 meses desde su realización, por considerar un tiempo mínimo de asimilación de contenidos y oportunidad de puesta en práctica de las técnicas quirúrgicas aprendidas.*

El uso de esta herramienta ha supuesto un complemento al sistema ya implantado en el CCMIJU válido, efectivo y de sencillo desarrollo, a través de la cual se han podido distribuir los cuestionarios, recopilar gestionar y analizar los datos de una manera fácil y ágil, reduciendo por tanto el tiempo necesario y optimizando el proceso de evaluación. Los datos recopilados han puesto de manifiesto un alto nivel de satisfacción por parte de los alumnos con el proceso formativo. Además, se ha conseguido, a través de los comentarios y sugerencias de los cirujanos, mejorar en el desarrollo de las actividades docentes posteriores al estudio, adaptándolas a sus necesidades.

1. Introducción

La cirugía de mínima invasión (CMI) ha revolucionado la práctica quirúrgica durante los últimos años y se ha convertido en la técnica habitual para muchos procedimientos. Esto se ha reflejado en los programas oficiales de residencia de algunas especialidades médico quirúrgicas [1], [2]. No obstante, una vez acabado el periodo de residencia, la formación continuada es un deber ineludible de los profesionales médicos [3], que tiene por fin actualizar los conocimientos y habilidades ante la evolución científica y tecnológica del sistema sanitario, además de la necesaria adaptación al puesto de trabajo.

Actualmente, esta formación se realiza principalmente mediante la asistencia presencial a actividades en centros especializados, siendo los cursos de corta duración el modelo más extendido, por facilitar a los cirujanos la ausencia de su centro de trabajo [4]. Debido a esto, el uso de las nuevas tecnologías, como las plataformas de e-Learning [5], están teniendo un gran éxito ya que elimina barreras de espacio y reducen los costes de desplazamiento y alojamiento.

Los centros de formación especializada en CMI han de permitir la adquisición de destrezas quirúrgicas fuera del quirófano además de promover la investigación de los métodos de formación y aplicación de la práctica quirúrgica, el desarrollo tecnológico aplicado a la enseñanza, la aplicación clínica y la evaluación de la competencia en las destrezas quirúrgicas [6], [7].

En ese sentido, el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, CCMIJU, cuenta con un modelo propio de formación y aprendizaje en CMI, que se fundamenta en un programa establecido en cuatro niveles [8]:

1.- Formación Básica: *Conocimiento de instrumental y equipos. Maniobras básicas de manejo. Práctica en simulador físico y virtual.*

2.- Formación Experimental: *Práctica en modelo experimental animal.*

3.- Uso de las Nuevas Tecnologías: *Acceso a cirugía en directo y a contenidos multimedia.*

4.- Aplicación Sanitaria: *Tutela y asistencia de profesores al cirujano tras la formación in situ.*

Durante la clausura de cada una de las actividades formativas, los alumnos son consultados a través de una encuesta de satisfacción anónima que pretende recoger la valoración subjetiva de los alumnos respecto a diferentes aspectos directamente referidos con el curso. Esta actividad de consulta, que se considera una herramienta fundamental para la mejora de las actividades de formación [9], así como su desarrollo y adaptación a las nuevas técnicas, medios y equipos, se complementa con la revisión y puesta a punto de las mismas por parte de diferentes colaboradores científicos con experiencia quirúrgica demostrable.

No obstante, hasta la fecha, no se había planteado en el CCMIJU un plan de seguimiento de la valoración de los alumnos tras la finalización del curso, así como del uso real de las técnicas y destrezas aprendidas por ellos mismos en sus lugares de trabajo. Por otro lado, no se ha encontrado bibliografía que exponga estudios idénticos, con lo que se puede suponer cierta complejidad a la hora de llevar a cabo este tipo de trabajos.

Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue el llevar a cabo un sistema de evaluación de la satisfacción de los alumnos haciendo uso de las nuevas tecnologías y herramientas online ya que, debido a la gran implantación de dispositivos electrónicos con conexión a internet, es posible contactar con los usuarios de forma rápida, fácil y cómoda en cualquier momento.

2. Material y Métodos

Así, al menos 6 meses desde la realización de la actividad, a fin de disponer de un tiempo mínimo para la asimilación y puesta a punto de las técnicas y destrezas adquiridas, los alumnos fueron consultados a través de una encuesta on-line para comprobar el nivel de satisfacción mostrado, la utilidad y eficiencia de la formación recibida y la implementación de los conocimientos adquiridos en sus respectivos puestos de trabajo.

Nº	Pregunta
1	Sexo
2	Edad (años)
3	Lateralidad
4	Puesto de trabajo
5	Especialidad
6	Lugar donde ejerce (Comunidad Autónoma)
7	Ámbito de Trabajo
8	Años de experiencia como cirujano en su especialidad (número)
9	Indique el número de intervenciones como primer cirujano
10	En general, ¿cómo valora la formación obtenida en el CCMIJU? Por favor, puntué de 5 (muy bien) a 1 (muy mal).
11	Una vez realizado el curso, y en relación a la distribución teórico-práctica, por favor, indique si modificaría las horas dedicadas a teoría/práctica.
12	En relación al profesorado, ¿cómo valora la actuación durante el desarrollo del curso? Por favor, puntué de 5 (muy bien) a 1 (muy mal).
13	¿Considera acertado un planteamiento de formación mixto para Laparoscopia, con ejercicios en simulador físico y a continuación, sobre modelo animal de experimentación?
14	¿En qué medida le capacitó el curso, para las técnicas practicas durante el mismo? Por favor, puntué de 5 (mucho) a 1 (poco).
15	¿En qué medida considera que las técnicas desarrolladas durante el curso, le van a ser útiles en el futuro? Por favor, puntué de 5 (mucho) a 1 (poco).
16	¿En qué medida ha practicado, en su trabajo, las técnicas desarrolladas durante el mismo?
17	¿Recomendaría el curso a un compañero?
18	¿Considera conveniente para su formación, realizar más cursos de este tipo?
19	¿Ha realizado cursos similares en un lugar diferente al CCMIJU?
20	En caso afirmativo, y en relación a otros centros ¿cómo considera el método de formación llevado a cabo por el CCMIJU? Por favor, puntué de 5 (mucho mejor) a 1 (mucho peor).
21	Comentario final (pregunta abierta)

Tabla 1. *Esquema del Cuestionario de Valoración de la Formación CCMIJU 2009 (resumen)*

Durante todo el proceso de consulta, se mantuvo el anonimato de los alumnos, así como de sus respuestas, ya que la consulta se realizó de manera automática a través de la plataforma online considerando exclusivamente la dirección de correo electrónico facilitado por el alumno durante su inscripción en cada una de las actividades formativas. De un total de 427 alumnos en 46 cursos, 414 de ellos (97,0%) disponía de correo electrónico.

Esta encuesta on-line, que fue llevaba a cabo a través de la plataforma web surveymonkey.com (285 Hamilton Aveneu, Suite 500, Palo Alto, CA 94301, USA), fue remitida vía e-mail a cada uno de los 427 direcciones de correo electrónico disponibles. La encuesta (ver Tabla 1), tenía un total de 21 preguntas divididas en 2 partes diferentes, aunque no diferenciadas para el alumno, donde se atendía a conceptos relacionados con datos demográficos de los alumnos, la satisfacción ante la formación recibida y la implementación de la misma en sus lugares de trabajo. Para asegurar una mayor tasa de respuesta y atención a la encuesta, se realizaron 2 envíos consecutivos y de manera automática, con una semana de diferencia, donde fueron excluidos del segundo envío los correos electrónicos de los alumnos que habían respondido al primero. La encuesta online, por su orientación inicial, no es idéntica a la encuesta anónima que se lleva a cabo al finalizar cada actividad formativa con lo que no fue posible la comparación numérica entre sus resultados.

3. Resultados

Durante el año 2009, 427 alumnos (270 hombres, 63,2%; 157 mujeres, 36,8%) provenientes de diferentes hospitales de España, además de otros países, cursaron alguna actividad de formación en el campo de la cirugía laparoscópica en las instalaciones del CCMIJU.

Se enviaron un total de 382 encuestas (32 alumnos asistieron en más de una ocasión durante ese año, y no se disponía del correo electrónico completo de 13 alumnos), de las cuales 42 (11%) fueron devueltas por el gestor de correo propio de cada alumno. Se recibieron 104 encuestas correctamente cumplimentadas (69 tras el primer envío, 35 tras el segundo envío), lo que supone una tasa de respuesta del 30.58% (ver Figura 1). En cuanto a la proporción de respuesta por sexo, se obtuvo una relación similar a la de los alumnos participantes en las diferentes actividades de formación. Una vez recolectada la totalidad de las respuestas, se recogen en los resultados demográficos (ver Tabla 2) de los cirujanos que participaron en la encuesta. En su mayoría, se trata de un perfil joven, entre 25 y 45 años, trabajadores del sector público y principalmente cirujanos de urología y de cirugía general. Por último, se consideró la experiencia en cirugía de los encuestados, obteniendo una media de 11,71±8,42 años.

Atendiendo a la valoración de la formación obtenida en el CCMIJU, 100 cirujanos (96,1%) consideraron que esta había sido Muy buena, o Buena. 86 (82,7%) alumnos consideraban que la carga teórica de las diferentes actividades debía mantenerse, frente a 6 (5,7%) que consideraban que debía reducirse.

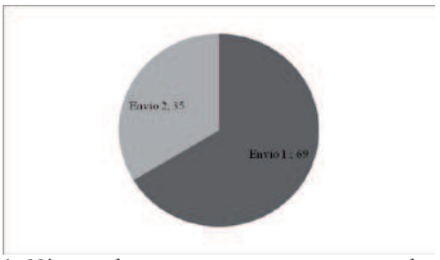


Figura 1. *Número de respuesta en primer y segundo envío de encuestas.*

Por otro lado, 57 (54,8%) entendían que debía mantenerse la carga práctica, frente a 44 (42,3%) que consideraban que debía ser mayor. Además, 90 (86,5%) participantes consideraron acertado un planteamiento mixto de

formación, con ejercicios en simulador físico para, a continuación, pasar a animal de experimentación.

Característica	Respuestas	N (%)
Sexo	Hombre	69 (66,3)
	Mujer	35 (33,7)
Edad	<25	0 (0)
	25-35	41 (39,4)
	36-45	36 (34,6)
	46-55	21 (20,2)
	56-65	6 (5,8)
	>65	0 (0)
Puesto de Trabajo	FEA	51 (54,3)
	Adjunto	22 (23,4)
	Jefe de Servicio	6 (6,4)
	Residente (R1-R5)	15 (17,1)
Especialidad	Ginecología	17 (17,9)
	Urología	37 (38,9)
	Cirugía General y del Aparato Digestivo	32 (33,7)
	Cirugía Torácica	6 (6,3)
	Pediatría	3 (3,2)
Ámbito de trabajo	Público	72 (70,6)
	Privado	11 (10,8)
	Ambos	19 (18,6)
	Desempleado	0 (0)
Número de intervenciones como primer cirujano	<50	7 (6,9)
	50-100	18 (17,6)
	101-300	23 (22,5)
	301-500	17 (16,7)
	<500	37 (36,3)

Tabla 2. *Análisis demográfico de los cirujanos participantes en la encuesta.*

En relación al profesorado, 99 (95,2%) alumnos consideraron su actuación durante el curso como *Muy buena*, o *Buena*. Por otro lado, el nivel de capacitación del curso para las técnicas aprendidas durante el curso fue de *Mucho*, para 85 (81,7%) participantes. Y además, 90 (86,5%) consideraron que las referidas técnicas les serían muy útiles en el futuro. 101 (97,1%) cirujanos, recomendaría el curso a otro compañero; 42 (40,38%) consideraron conveniente para su formación realizar más cursos de este tipo de manera continuada, mientras que 51 (49,0%) entendían que debían realizarse cada cierto tiempo. 8 (7,7%) cirujanos, por el contrario, pensaron que era necesario realizar esta de formación sólo durante los primeros años de iniciación a una técnica (Ver figuras 2).

Considerando el nivel de práctica, de las técnicas desarrolladas durante la actividad formativa, en el centro de trabajo de cada uno de los alumnos, 27 (25,9%) reconocían haberlas practicado mucho, 39 (37,5%) regular, y 35 (33,6%) poco, o nada. Los motivos para aquellos alumnos que no las practicaban mucho fueron, por un lado, 14 (13,5%) consideraban que no contaban con la experiencia suficiente para acometerlas; 28 (26,9%), no habían tenido oportunidad de llevarlas a cabo, y 16 (15,4%) admitían que no dichas técnicas las realizaba siempre otra persona en su lugar de trabajo.

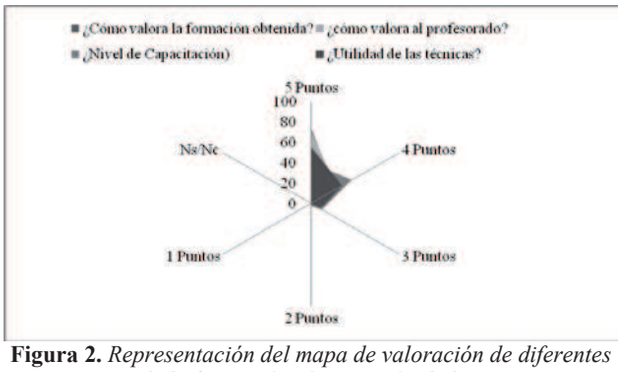


Figura 2. *Representación del mapa de valoración de diferentes aspectos de la formación. Orientación de la respuesta.*

Por último, 57 (54,8%) alumnos habían realizado cursos similares en un lugar diferente al CCMIJU, considerando que el método de formación llevado a cabo en el Centro era Mucho mejor, o Mejor, para 52 (91.2%) en relación con otros Centros.

4. Discusión

La formación en cirugía laparoscópica debe adaptarse a las particularidades propias de los cirujanos que la practican. Durante los últimos 20 años, se han venido realizando diferentes procedimientos quirúrgicos por esta vía cuyo conocimiento y habilidad, teniendo en cuenta además la labor médica y asistencias de los cirujanos, requiere de un aprendizaje específico. Para esta formación se deben considerar, en paralelo a los centros sanitarios, los centros de entrenamiento experimental, como el CCMIJU de Cáceres, con capacidad suficiente para el desarrollo de dichas actividades docentes sobre simulación física, simulación virtual y sobre modelo animal experimental, dentro de un entorno seguro [10], [11].

Por otro lado, se está comenzando a generalizar el uso de sistema de evaluación de competencias quirúrgicas a través de la observación directa, o de la grabación de intervenciones y posterior visionado por expertos. Con ello se pretende, según cada caso, establecer un sistema de niveles a superar por un cirujano para entender que ha adquirido una destreza suficiente para la realización de una técnica concreta [12], [13].

Al igual que lo recogido en otros estudios similares anteriores [14], los alumnos entienden que esta actividad docente es necesaria para el aprendizaje de estas técnicas, si bien nuestro estudio desvela que el 49,0% entiende que esta formación ha de realizarse de una manera continuada. Trullenque y col., ya en este estudio de 2001, abogaban también por instaurar un sistema de formación continuada para cirugía laparoscópica basado en datos objetivos y fiables que respondieran a las necesidades concretas e intereses de los cirujanos.

Para otros autores [15], la valoración de la satisfacción de los alumnos a través de encuestas online, mejora el proceso de recogida y procesamiento de datos, aunque se debe entender como un complemento a un estudio más profundos. Así, coincidimos, en que se ha de analizar en conjunto a un estudio demográfico y de tasa de respuesta, y en paralelo a otros métodos de recogida de datos, con lo que el uso de una plataforma web puede aunar diferentes parámetros de medida, de una forma sencilla y de fácil gestión.

El uso de estas nuevas herramientas ha optimizado el proceso de gestión, puesto que evita tener que insertar los datos de los cuestionarios de forma manual, con el consumo de tiempo que ello conlleva. Además, permite analizar los datos recopilados de forma fácil. Puesto que las nuevas tecnologías están cada vez más implantadas en la sociedad actual, incluida el colectivo médico-quirúrgico, las encuestas online son un método efectivo, económico y sencillo para la recogida de datos.

5. Conclusiones

El uso de una plataforma online para la valoración de la satisfacción de los alumnos, es una herramienta útil y efectiva que complementa a otros métodos de recogida de datos. Tras un análisis exhaustivo de las respuestas obtenidas, además de poder conseguir un valor relativo de la satisfacción mostrada por los cirujanos, se puede tener también una visión global de los intereses y particularidades de los alumnos, que se traducirá en una mejora del proceso formativo.

De este modo, nuestro estudio ha aportado las bases generales para futuros estudios más específicos, haciendo uso de una plataforma online que se mostrado válida y con la que se ha observado un alto nivel de aceptación por parte de los alumnos.

Uno de los retos a considerar en el futuro, será el introducir este sistema de valoración en todas las actividades llevadas a cabo en el CCMIJU, así como el comparar los resultados obtenidos en diferentes anualidades, o atendiendo a especialidades médico-quirúrgicas concretas, para el estudio de la posible evolución de la valoración de la satisfacción y como un complemento a sus medios actuales. Se trabajará, además, en cómo superar las limitaciones específicas del sistema de valoración a través del envío de correos electrónicos a los alumnos, cuando éstos reciben una ingente cantidad de información a través de esta vía, que muchas veces es desechada sin atender a su contenido.

Por otro lado, el sistema de valoración a través de una plataforma on-line, pretende incorporarse también a la valoración de satisfacción tras la finalización de las actividades formativas, con la consiguiente y más fácil obtención de los datos.

Como última conclusión de este primer estudio, se entiende que es necesario trabajar en la elaboración de patrones de encuesta, de fácil cumplimentación, para la obtención de una mayor tasa de respuesta aunque manteniendo, en todo caso, el nivel de información pretendido.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Junta de Extremadura y Fondos FEDER (TEC08095).

Referencias

[1] Programa formativo de la especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo. BOE. 2007. núm 110. 19864-19873.

[2] Miguelena Bobadilla, JM; Landa García, JI; Jover Navalón, JM; Docobo Durantez, F; Morales García, D; Serra Aracil, X; Lobo Martínez E. Formación en cirugía general y del aparato digestivo: nuevo programa, mismos retos [Internet]. Cir Esp. 2008; 84(2):67-70.

[3] Sitges-Serra A. Formación continuada: un instrumento para la plenitud y el liderazgo profesionales. Cir Esp 2003;73(4):202-.

[4] Wallace T, Birch DW. A needs-assessment study for continuing professional development in advanced minimally invasive surgery. [Internet]. American journal of surgery. 2007 May; 193(5):593-5; discussion 596.

[5] Sánchez-Margallo F.M., Sánchez-Peralta L.F., Pagador J.B., Moyano-Cuevas J.L., Noguera Aguilar J.F., Sánchez-González P., Gómez Aguilera E.J.: "Nuevas tecnologías en cirugía de mínima invasión. Encuesta sobre e-learning y contenidos multimedia". Cir Esp. 88, 223 (2010)

[6] Gomez-Fleitas M. La necesidad de cambios en la formación y la capacitación quirúrgica: un problema pendiente de resolver en la cirugía endoscópica. Cir Esp. 2005 Jan; 77(1):3-5.Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009739X05707958

[7] Sánchez-Margallo, Francisco Miguel; Asencio Pascual, José Manuel; del Carmen Tejonero Álvarez, María; Sánchez Hurtado, Miguel Ángel; Pérez Duarte, Francisco Julián; Usón Gargallo, Jesús;Sánchez-Gijón, Salvador Pascual. Diseño del entrenamiento y la adquisición de habilidades técnicas en la colecistectomía transvaginal (NOTES). Cir Esp.2009; 85(05) :307-13 - vol.85 núm. 05.

[8] Usón, Jesus; Sánchez-Margallo, Francisco Miguel; Pascual, Salvador; Climent S. Formación en cirugía laparoscópica paso a paso. 4th ed. Cáceres: 2010.

[9] Pascual Gómez, I. Análisis de la satisfacción del alumno con la docencia recibida: Un estudio con modelos jerárquicos lineales. RELIEVE, v. 13, n. 1, 2007 p. 127-138.

[10] Manuel-Palazuelos, JC ; Alonso-Martín, J; Rodríguez-Sanjuan, JC; Fernández Díaz, M J; Gutiérrez Cabezas, JM; Revuelta-Álvarez, S; Morales-García, Dieter J; Gómez-Fleitas, M. Programa de formación del residente de cirugía en un laboratorio experimental de cirugía mínimamente invasiva (CENDOS). Cir Esp. 2009; 85:84-91. - vol.85 núm. 02.

[11] Espinoza G Ricardo, Danilla E Stefan, Valdés G Fabio, San Francisco R Ignacio, Llanos L Osvaldo. Evaluación de los Programas de Formación en Cirugía General. Encuesta a los alumnos de postítulo. Revista Médica Chile. 2009. 137(7): 940-945.

[12] Rodríguez-García, José Ignacio; Turienzo-Santos, Estrella; Vigal-Brey, Guillermo; Brea-Pastor, Agustín. Formación quirúrgica con simuladores en centros de entrenamiento. Cir Esp. 2006; 79:342-8. - vol.79 núm. 06.

[13] Mark A. Preston, MD,* Brian D.M. Blew, MD, FRCSC,* Rodney H. Breau, MD,* Darren Beiko, MD,† Stuart J. Oake, MD, FRCSC,* and J.D. Watterson, MD, FRCSC. Survey of senior resident training in urologic laparoscopy, robotics and endourology surgery in Canada. Canadian Urologyu Association Journal. 2010 February; 4(1): 42–46.:

[14] Trullenque, JR; Martí, E; Torres, T; Richart, JM; Gómez, SA; Trullenque, R. Problemas actuales de la formación en cirugía laparoscópica. Cir Esp. 2001; 69:477-81. - vol.69 núm. 05.

[15] Sheehan K. E-mail Survey Response Rates: A Review. Journal of Computer-Mediated Communication. 2001. 6 (2).

Estudio de las Propiedades Ópticas de los tejidos con el método de Monte Carlo

J. Campoy Fernández, A.P. González Marcos

Departamento de Tecnología de Fotónica, Escuela Técnica de Ingenieros de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España j.campoy@alumnos.upm.es, agonmar@tfo.upm.es

Resumen

Tanto en óptica biomédica como en biofotónica, uno de los principales objetivos es ser capaces de simular la propagación de la luz en los tejidos biológicos. La aproximación más empleada es el método de Monte Carlo que constituye un estándar por su flexibilidad y fiabilidad en modelar la geometría de un tejido heterogéneo. La intención de la publicación es mostrar los resultados obtenidos al utilizar programas de simulación, de libre acceso y comerciales, en el cálculo de las propiedades ópticas que permiten estudiar el comportamiento de los tejidos biológicos frente una radiación óptica y aproximarse a la trayectoria que sigue la luz en su interacción con el tejido en estudio.

En esta publicación se calculan las propiedades ópticas de un tejido adiposo, de un tejido cardiovascular y de las diferencias encontradas entre un tejido epitelial caucásico y asiático mediante dos programas de simulación Monte Carlo los llamados MCML y TracePro® validando nuestra experimentación con resultados publicados en las mismas condiciones. Este último programa se utiliza debido a que permite presentar resultados en tres dimensiones.

1. Introducción

Desde que Wilson y Adam [1] introdujeron por primera vez las simulaciones de Monte Carlo, en las interacciones del láser en los tejidos biológicos, su uso ha ido creciendo, convirtiéndose en el método preferido y más utilizado por la comunidad científica [2], llegándose a demostrar que el método proporciona resultados comparables con los resultados experimentales [3-4]. La dificultad de resolver analíticamente la ecuación de transporte de la luz en un medio dispersivo -*Radiative Transport Equation* (RTE)- ha propiciado su resolución numérica. El método de Monte Carlo (MC) proporciona una solución en un medio difuso, como es el caso de un tejido biológico. El simulador define los parámetros de propagación del fotón en forma de funciones de densidad de probabilidad, que describen la probabilidad de absorción, reflexión o el ángulo de dispersión. En un tejido biológico el fotón puede ser absorbido y posteriormente remitido a una longitud de onda diferente (scattering).

Los simuladores MC de libre acceso usados en este trabajo [3] abordan el transporte de la luz láser incidente sobre un tejido biológico, de forma que cada capa de tejido está descrita por los siguientes parámetros: el grosor, el índice de refracción, el coeficiente de absorción μ_a, el coeficiente de scattering μ_s y el factor de anisotropía g. También se tienen en cuenta los índices de refracción de los medios superiores e inferiores en los que está confinado el tejido en estudio.

El coeficiente de absorción μ_a y el de scattering μ_s se definen como la probabilidad de la atenuación de la radiación incidente debido a la absorción o al scattering por la unidad incremental de la longitud del camino del fotón. Por simplicidad de notación se emplea el coeficiente de interacción total μ_t como la suma del coeficiente de absorción y el de scattering. Y g es la medida de la anisotropía de un medio que se puede caracterizar como el valor medio del coseno del ángulo de dispersión [5]. Llamamos backscattering a la radiación que ha sido dispersada en la dirección opuesta a l a propagación de la onda, e intensidad de backscattering a la relación entre el nivel de potencia reflejada respecto a la incidente (en nuestro caso asumiremos que es igual a la reflectancia).

Las propiedades ópticas que pueden calcularse de manera directa son la absorción, la reflectancia y la transmitancia. Nosotros nos centraremos en el cálculo de la intensidad de backscattering (reflectancia), descrita anteriormente y en su valor máximo para presentar y comparar los resultados.

El trabajo que vamos a desarrollar, será el de caracterizar varios tejidos utilizando dos programas de simulación y se validarán al compararse con resultados publicados, evaluando en qué condiciones las desviaciones no son aceptables.

2. Descripción de la simulación de Monte Carlo

En cada punto de interacción entre el fotón *p* y el tejido, éste puede sufrir los distintos procesos que hemos visto: absorción, reflexión y dispersión en el tejido (scattering).

La simulación de Monte Carlo sirve para generar repeticiones del modelo probabilístico teórico descrito en la RTE, mediante una distribución de probabilidades descrita en [3] cumple el algoritmo "salto-descenso-giro-control" para cada paquete:

Este algoritmo se denomina de esta forma ya que:

- Salto: El fotón tiene un paso variable que se elige para la simulación que viene dado por la siguiente expresión:

$$l = \frac{-\ln(\xi)}{\mu_a + \mu_s} \quad (1)$$

Donde ζ, es un número aleatorio entre 0 y 1 distribuido de manera aleatoria $(0 < \zeta < 1)$.

- Descenso: Debido a la absorción en el sistema, el paquete de fotón pierde parte de su peso al final de cada paso. La cantidad de peso perdido es el peso de fotón al principio del paso multiplicado por (1-A), donde A es el coeficiente de Albedo ó reflectancia. El fotón con el peso restante se reparte.
- Giro: El fotón con el peso restante se reparte en una nueva dirección.
- Control: Comprobar si el fotón está "vivo" ó "muerto" comprobando si su peso es apreciable después del scattering. La supervivencia ó no se determina mediante probabilidades.

Se genera a continuación un nuevo paso descrito por la ecuación anterior con otro fotón, repitiéndose el proceso.

Cuando el fotón trata de salir del medio, la probabilidad de una reflexión interna se calcula utilizando la ecuación de Fresnel. Cuando el peso del fotón es inferior a un umbral preestablecido (normalmente 10^{-4}), se utiliza una forma de "ruleta rusa" para determinar si el fotón se termina o se propaga más con un aumento de peso. Si el fotón cruza el límite de superficie en el medio ambiente, el peso del fotón contribuye a la reflectancia difusa o a la transmitancia. Si se produce una reflexión, entonces el fotón se refleja de vuelta al medio una distancia apropiada y la migración continúa. De lo contrario, la migración de ese fotón en particular se detiene y un nuevo fotón se pone en marcha en el medio del lugar de origen.

Se utilizan varios millones fotones para obtener resultados estadísticamente significativos, y así en la actualidad se utilizan generalmente 1-10 millón de fotones.

La necesidad de requerir un alto número de fotones para obtener resultados numéricamente válidos aumenta la complejidad y el tiempo de simulación requerida, siendo éste último uno de los principales problemas del método de MC.

Tiene además la ventaja de permitir analizar tejidos marcados con fluorocromos [6] lo cual facilita la interpretación en la tomografía óptica por difusión. Monte Carlo es válido para el modelo iterativo o *forward model*, pero el tiempo de computación requerido para el modelado inverso, que resulta ser el más interesante porque permitiría describir la geometría de un determinado cuerpo, dentro de un tejido que produce un patrón de difusión medido experimentalmente, es demasiado elevado con la algorítmica propuesta hasta ahora.

La siguiente figura muestra la trayectoria típica seguida por varios fotones en un tejido biológico simulado por Monte Carlo de 1 milímetro de espesor, donde el color rojo representa que la intensidad inicial se ha reducido entre un 100 y un 50% mientras que las trayectorias de color azul lo han hecho en una proporción menor del 50%.

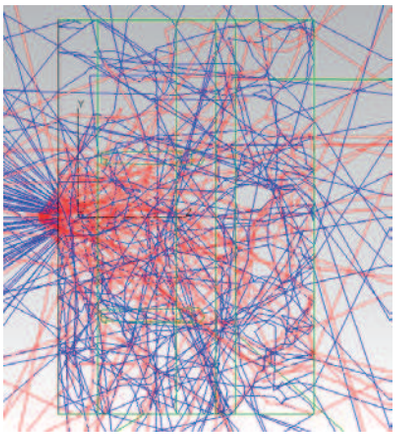


Figura 1. Trayectoria de varios fotones simulado por TracePro® (MonteCarlo) en un tejido de 1 mm animal formado por epidermis, dermis plexos y dos folículos creciendo dentro.

3. Resultados obtenidos

Hemos calculado la intensidad de backscattering en tejidos adiposos y cardiovasculares simulados de una cabra así como la evaluación de distintos tejidos epiteliales caucásicos y asiáticos observando sus diferencias mediante dos programas de simulación Monte Carlo, los llamados MCML (Monte Carlo for Multi-Layered Media (Texas A&M) [3] y TracePro® (Lambda Research Corporation) comparando con resultados publicados en las mismas condiciones. Dichas condiciones en el caso del tejido de la cabra son el empleo de un Diodo Laser de semiconductor a una potencia de 3 mW, operando a una frecuencia de 670 nm e incidencia perpendicular hacia el tejido.

3.1. Propiedades ópticas de mamíferos (Cabra)

Los resultados de la intensidad de backscattering para el caso del corazón son:

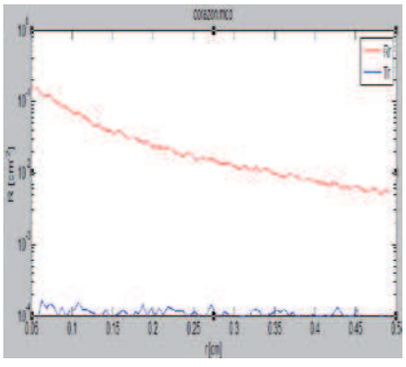


Figura 2. Resultados obtenidos con el programa de simulación mcml que representa la intensidad backscattering reflejada del corazón en función de la distancia del haz a la entrada del punto.

Y para el caso de tejido adiposo:

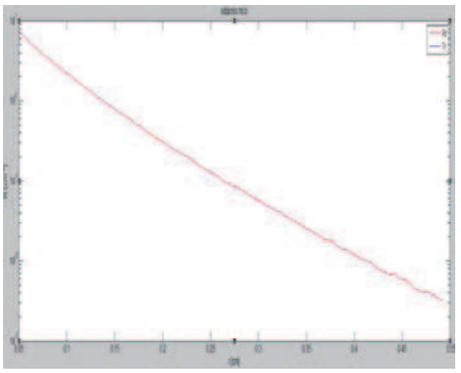


Figura 3. Resultados obtenidos con el programa de simulación mcml que representa *la intensidad backscattering reflejada del tejido adiposo en función de la distancia del haz a la entrada del punto.*

La publicación [7] presentaba los siguientes resultados para la intensidad del backscattering en función de la distancia del detector, siendo dicho parámetro la distancia, respecto al punto de incidencia del láser, a la que se va situando el detector del tejido :

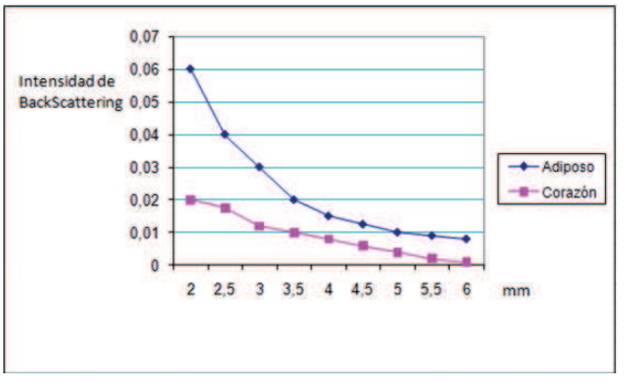


Figura 4. Resultados obtenidos en [7] que representa la intensidad backscattering reflejada en distintos órganos en función de la distancia en mm del detector al tejido..

Por tanto, en la comparativa con nuestros resultados, mostrada en la tabla 1 para el tejido analizado en la figura 2, puede comprobarse que la diferencia aumenta al acercar el detector al punto de incidencia del láser, siendo en cualquier caso siempre un orden de magnitud menor que la medida.

Distancia (mm)	Ref. [7]	Mcml	Error
3	0.01	0.0113	0.0013
4	0.0080	0.0073	0.0007
5	0.005	0.0051	0.0001

Tabla 1. *Comparación de los resultados obtenido, en la medida de la intensidad de backscattering con los publicados en ref. [7] referente al corazón.*

Utilizando el programa de simulación TracePro® para tejido adiposo obtenemos también resultados muy parecidos, en los que se observa la relación de backScattering en función de la distancia del detector al punto de incidencia en un tejido adiposo, donde el origen de coordenadas se sitúa en el punto central del cuadrado formado por los ejes XY y qu e se corresponde con el centro del cono obtenido en la figura. Como podemos observar el porcentaje varía de 0.01 a 0.05%, estando las relaciones dentro de los mismos márgenes que la publicación [7] y nuestra simulación previa con mcml :

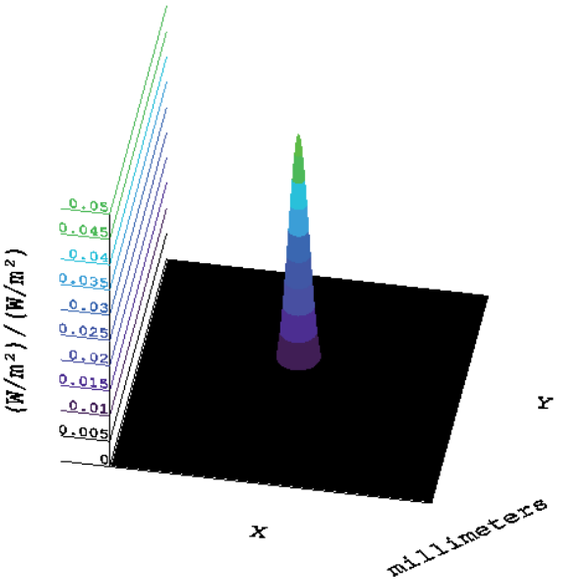


Figura 5. Resultados obtenidos en [7] que representa la intensidad backscattering reflejada de tejido adiposo en función de la distancia en mm del haz a la entrada del punto con programa TracePro®.

Distancia (mm)	Ref. [7]	Mcml	TracePro	Error (TracePro-mcml)
3	0.03	0.054	0.047	0.007
4	0.018	0.0105	0.015	0.0045
5	0.01	0.00315	0.008	0.00485

Tabla 2. *Comparación de los resultados obtenidos y con los publicados en ref. [7] referente al tejido adiposo.*

Podemos observar que para tejido adiposo los resultados obtenidos con ambos programas presentan una diferencia del orden de milésimas, luego concluimos que nuestras simulaciones son acordes a los datos publicados.

3.2. Propiedades ópticas de asiáticos y caucásicos

Se asume que el nivel de melanosoma varia del 1.3% al 5.5% para los caucásicos y de 10% al 15.5% para los asiáticos. La concentración de hemoglobina es del 5% y del 2% respectivamente para ambas pieles.

Nuestros resultados usando los programas de simulación descritos anteriormente se muestran en la siguiente figura 6. Se demuestra que la reflectancia disminuye al aumentar el volumen de melanosomas, siendo la reflectancia para la piel caucásica de un 55% y para la piel asiática de un 35%.

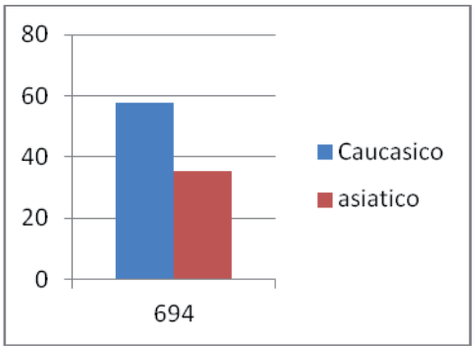


Figura 6. Resultados obtenidos usando programa de simulación mcml que representa la reflectancia máxima de las pieles caucásicas y asiáticas a 694 nm en la superficie de la piel.

En la referencia [8] a partir de los parámetros ópticos obtenidos de la referencia [9] y [10] y teniendo en cuenta la cantidad de melanosoma se obtiene unos resultados teóricos expuestos en la siguiente figura en la que se muestra la reflectancia máxima dependiendo si el tejido biológico es caucásico o asiático.

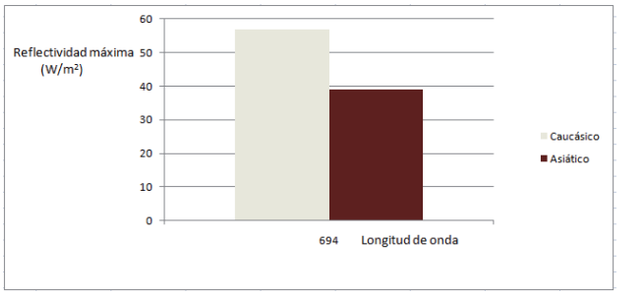


Figura 7. Resultados obtenidos en [8] que representa la reflectancia máxima de las pieles caucásicas y asiáticas a 694 nm.

4. Conclusión y trabajos futuros

Este trabajo presenta un estudio, con un simulador de Monte Carlo, de cómo se propagan fotones en un tejido biológico. Se simula dicho comportamiento tanto en piel de cabra como en pieles humanas. Se demuestra que las simulaciones realizadas son válidas dada la similitud de los datos obtenidos con dicho programa frente a los datos publicados en [7-8].

Como trabajo futuro, se desea integrar el simulador en un entorno más completo que permita modelar un sistema óptico más complejo.

Se pretende adquirir nuevos programas de simulación actuales y trabajar con geometrías complejas para los cuales no existe solución analítica.

Así mismo los experimentos simulados nos permitirán establecer a priori los requisitos de una medida experimental en cuanto a la elección, por ejemplo, de la longitud de onda a emplear.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de la Universidad de Texas A&M.

Referencias

[1] B.C. WILSON , G.ADAM “A Monte Carlo Model for the absorption and flux distributions of ligth in tissue", Med. Phys., 10, 824-839 , 1983.

[2] S.A. PRAHL, M. KEIJZER, S.L JACQUES, A.J. WELCH, “A Monte Carlo model of light propagaton in tissue", Proc. SPIE IS,5, 102-111, 1989.

[3] L. WANG, S.L JACQUES, L. ZHENG, “MCML. Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues" Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 47, nº2, pp 131, 1995.

[4] K. VISHWANATH, B.W. POGUE, M.A. MYCEK, “Quantitative fluorescence lifetime spectroscopy in turbid media: comparison of theoritical experimental and computational methods" Phys. Med. Biol. 47, vol. 47, pp.3387-3405, 2002.

[5] M.I MISHCHENKO, L.D TRAVIS, A.A LACIS, “Scattering, Absorption, and Emission of Light by Small Particles", Cambridge Univ. Press, Cambridge, 2002

[6] P. GUERRA, J. AGUIRRE, J.E ORTUÑO, M.J LEDESMA, J.J VAQUERO, M. DESCO, J. RIPOLL, A. SANTOS,“Simulador Monte Carlo para el estudio de la propagación de la luz en el tejido" Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, 2009.

[7] D. KUMAR, R. SRINIVASAN, M. SING “Optical charactization of mammalian tissues by laser reflectometry and Monte Carlo simulatio", Med. Phys, vol. 26, 363-369, 200.

[8] M. ANSARI, R. MASSUDI, “Study of light propagation in Asian and Caucasian skins by means of the Boundary Element Method", Optics and Lasers in Engineering, vol. 47, pp 965-970, 2009.

[9] VV.TUCHIN, “Tissue Optics : Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis", SPIE Press 2º Edition, 2007.

[10] http://omlc.ogi.edu/news/jan98/skinopicts.html

Aplicación de funciones de base radial para la cancelación de latidos ectópicos en registros de ECG

J. Mateo Sotos[1], A. Torres Aranda[1], J.J. Rieta Ibañez[2]

[1] Grupo de Innovación en Bioingeniería, Universidad de Castilla-La Mancha, {jorge.mateo,ana.torres}@uclm.es

[2] Biomedical Synergy, Dpto. Ing. Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España, jjrieta@eln.upv.es

Resumen

El análisis del electrocardiograma (ECG) es la técnica no invasiva más extendida en el diagnóstico cardiológico. No obstante, para poder realizar estudios adecuados, es preciso eliminar los latidos ectópicos del ECG, que pueden ocurrir tanto en sujetos normales como en pacientes, ya que su presencia representa una importante fuente de error que debe ser disminuida antes de cualquier otro análisis. Este trabajo presenta un método para la cancelación del latido ectópico basado en una red neuronal de funciones de base radial (RNFBR). Se presenta una red neuronal para desarrollar un clasificador personalizado de latidos de señales de un electrocardiograma en un esfuerzo por mejorar aún más el rendimiento de procesamiento de ECG. Existen seis tipos de latidos, incluyendo: latidos normales (LN), contracciones ventriculares prematuras (CVP), bloqueos de rama izquierda (BRI), bloqueos de rama derecha (BRD), latidos estimulados (LE) y latidos ectópicos (LEC) los cuales se obtienen de la base de datos de PhysioNet. Los resultados medios conseguidos del método basado en RNFBR para la reducción latido ectópico (RLE) fueron de RLE = 7,23±2,18 (media±ds), en contraste con los métodos tradicionales que, para el mejor de los casos, se logró un RLE = 4,05±2,13. Los resultados demuestran que los métodos basados en RBFNN son capaces de obtener una disminución muy precisa de latidos ectópicos, junto con una baja distorsión del complejo QRST.

1. Introducción

En las últimas décadas, la aplicación de modelos matemáticos y análisis estadísticos para una mejor interpretación de los eventos cardíacos ha ofrecido muchas soluciones ventajosas para el reconocimiento rápido y automático de las extrasístoles ventriculares. La presencia de latidos ectópicos en el electrocardiograma perturba el patrón de impulso iniciado por el nodo sinusal, e implica que los intervalos RR adyacentes a un latido ectópico no puedan ser utilizados para el análisis de la variabilidad del ritmo cardíaco. Los registros del ECG son también usados como una herramienta para el análisis de la fibrilación auricular (FA), donde se necesita separar la actividad auricular (AA) de cualquier otra señal cardioeléctrica y los latidos ectópicos son un problema común para esta extracción [1]. Con respecto a esto, algunos de los métodos más populares se basan en la evaluación de los complejos QRS como la forma de onda más característica en el ECG. Las técnicas clásicas de extracción heurística de los descriptores del ECG se basan en la morfología del QRS [2,3] y los intervalos RR entre latidos [3,4]. Otros descriptores de ECG se basan en las componentes de frecuencia del QRS calculada con transformada de Fourier [5] o por complejos algoritmos eficientes mediante bancos de filtros [6]. Métodos más sofisticados aplican los procedimientos de plantillas del QRS en base a diferentes transformaciones, por ejemplo, transformadas Karhunen-Loève [7], las técnicas basadas en sustracción de complejo medio (SCM) [8], funciones Hermíticas [9], métodos basados en una modulación en frecuencia por pulso integrado (MFPI) [10] y algoritmos basados en el modelo "Matching Pursuits" [11], para aproximarse a la variedad de características temporales y frecuenciales de las ondas del complejo QRS. Otras técnicas, emplean la correlación cruzada con plantillas predefinidas del ECG para identificar marcadores de los componentes individuales de la onda en un ciclo cardiaco [12]. A pesar de que algunos de los estudios citados han demostrado las ventajas individuales del uso de plantillas de ECG basado principalmente en transformadas matemáticas sofisticadas, otros estudios han hecho hincapié en el beneficio particular de una serie de características heurísticas del QRS [13]. Una de las herramientas comunes de clasificación de los latidos ECG son las Redes Neuronales Artificiales (RNA) que han mostrado un desempeño preciso en las tareas de clasificación. Han sido de considerable de interés las RNA, Multi-Layer Perceptron (MLP) [14] y Función de Base Radial (FBR) [4].

En este trabajo se presenta un método para la clasificación de los latidos ectópicos y la supresión con una red neuronal de funciones de base radial (RNFBR). Esta red RBF se ha desarrollado con una estructura jerárquica de capas. Se inicia con un pequeño número de neuronas y luego agrega nuevas neuronas si el error de aproximación es mayor que un umbral predeterminado. Se aplicaron la colección de descriptores morfológicos QRS utilizados por Christov [2]. Se ha probado el rendimiento de los métodos de clasificación mediante la definición de dos clases, que cuentan con todos los comportamientos del QRS (clase 1: latidos normales (LN), contracciones ventriculares prematuras (CVP), bloqueos de rama izquierda (BRI), bloqueos de rama derecha (BRD), latidos estimulados (LE) y clase 2: latidos ectópicos (LEC)), así como en la dependencia de los contenidos y el tamaño del conjunto de aprendizaje. A pesar de que la cancelación de los latidos ectópicos puede eliminar la información médica relevante sobre el comportamiento ventricular, este trabajo se centra en el análisis de los registros de la

fibrilación auricular, donde la señal de la actividad auricular es el objetivo principal. Como consecuencia, la actividad ventricular normal y ectópica serán eliminadas.

2. Materiales

Para este estudio se han usado señales provenientes de PhysioNet [15], pertenenientes a las bases de datos siguientes: MIT-BIH Atrial Fibrillation Database, Long-Term AF Database, MIT-BIH Arrhythmia Database, AF Termination Challenge Database. Se ha trabajado para todas las señales con una frecuencia de muestreo de 1kHz Todos los latidos del corazón han sido reconocidos por los puntos de referencia y las anotaciones presentes en las bases de datos tomadas para el estudio. Hemos definido dos grupos de los latidos del corazón: (i) grupo 1 `LVNs para los tiempos LN, CVP, BRI, BRD y LE, (ii) grupo 2 `LVEs 'de latidos ectópicos.

Antes de proceder al análisis del ECG se aplicaron unos filtros de pre-procesamiento de la señal de entrada de ECG, con el fin de prevenir los artefactos que pudieran impedir la medición exacta y la clasificación de los latidos del corazón. Todas estas señales se han dividido en tres grupos. Cada uno de ellos ha tenido una función diferente dentro del proceso de reducción de los latidos ectópicos. Por esta razón, el 50% de las señales se han utilizado para el entrenamiento de la red y constituyen el primer grupo. El segundo grupo lo componen el 20% de las señales, que se han utilizado para validar el método. El último grupo (30%) se ha empleado para realizar una comparación con los métodos existentes.

3. Método

El rendimiento de una red neuronal de funciones de base radial depende del número de centros de las funciones de base radial, de sus formas, y del método utilizado para el aprendizaje [16]. Una de las características de estas funciones es que cualquier función se puede aproximar por una combinación lineal de funciones de base radial (i.e. $f(x) \approx \sum w_i \xi_j(x)$). Debido a ello, es posible realizar una combinación lineal de este tipo de datos que se aproxima a la función que generó estos datos. Para lograr este acercamiento, en este estudio se ha utilizado una regresión de varias funciones de base radial [17].

Debido a ello, es posible realizar una combinación lineal de este tipo de datos que se aproxima a la función que generó estos datos. Para lograr este acercamiento, en este estudio se ha utilizado una regresión de varias funciones de base radial [Jianming-08].

En el escenario de la clasificación de una red neuronal se realiza mediante una asignación de un espacio de entrada continua de $X(= \mathbb{R}^d)$ en un conjunto finito de clases $Y = \{p_1 \dots p_l\}$. En la fase de entrenamiento, los parámetros de la red se determina a partir de un conjunto de entrenamiento: $S = \{(x^\mu, p^\mu), \mu = 1, \dots, N\}$, cada vector de características $x^\mu \in \mathbb{R}^d$ se etiqueta con su pertenencia a una clase $p^\mu \in Y$. En la fase de recuerdo, las observaciones $x \in \mathbb{R}^d$ se presentan a la red que se estima su pertenencia a la clase p.

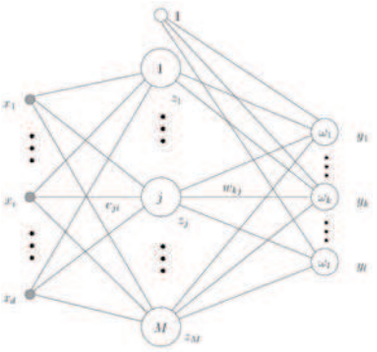


Figura 1. *Arquitectura de una red neuronal basada en funciones de base radial*

Se muestra en la ecuación (1) una de las funciones de base Gaussiana utilizadas en el estudio [18].

$$\phi_j(x) = exp\left(-\frac{\|x-c_j\|^2}{2\sigma_j^2}\right) \quad (1)$$

donde x es el vector de entrada con elementos $x_i \in \mathbb{R}$, y $c_j \in \mathbb{R}^d$ es el vector de centros de las función de base ϕ_j y tiene elementos $c_{ji} \in \mathbb{R}$, $\| \ \|$ denota la norma euclidiana. La asignación de funciones de base radial de redes neuronales con funciones de base M es entonces:

$$y_k(x) = \sum_{j=1}^{M} w_{kj} \phi_j(x) + w_{k0} \quad (2)$$

donde el w_{k0} denota las bias y Φ_0 es la función de base radial. La clasificación de datos se lleva a cabo con las redes RBF creadas con el algoritmo de aprendizaje propuesto. Dicho algoritmo construye una subred RBF para la aproximación de la función de densidad de probabilidad de una clase de objetos en el conjunto de datos de entrenamiento [19]. La forma general de los aproximadores de función RBF basada en la red es la siguiente:

$$f_t(x) = \sum_{c_j \in S_w} w_j \ exp\left(-\frac{\|x-c_j\|^2}{2\sigma_j^2}\right) \quad (3)$$

La cuestión esencial del algoritmo de aprendizaje es la construcción de la red basada en aproximación de funciones. Se aborda la manera de estimar el valor de la función de densidad de probabilidad en una muestra de entrenamiento. Suponemos que la densidad de muestreo es suficientemente alta [19]. Luego, se puede estimar el valor de la función de densidad de probabilidad $f_t(.)$ en una clase de prueba-t c_j de la siguiente manera:

$$f_t(c_j) = \frac{(k_1+1)}{|S_\mu|}\left[\frac{R(c_j)^m \pi^{\frac{m}{2}}}{\Gamma\left(\frac{m}{2}+1\right)}\right]^{-1} \quad (4)$$

donde $R(c_j)$ es la distancia máxima entre las muestras de entrenamiento más cercano de la misma clase, $R(c_j)^m \pi^{\frac{m}{2}}/\Gamma\left(\frac{m}{2}+1\right)$ es el volumen de una hiperesfera de radio $R(c_j)$ en un espacio vectorial m-dimensional; $\Gamma(.)$

es la función Gamma y k_1 es un parámetro a ser asignado a través de la validación cruzada o por el usuario.

3.1. Evaluación del rendimiento

El rendimiento de los métodos estudiados se probó mediante los datos clínicos de Physionet. Éste se evaluó a través de la estimación de la reducción del latido ectópico (RLE), es decir, la reducción latido a latido de la amplitud del pico ectópico que el método bajo evaluación es capaz de lograr. Por lo tanto, el RLE fue un vector de valores definidos como:

$$RLE\,(dB) = 10log\left({}^{R_{ECG}}/_{R_{EL}}\right) \qquad (5)$$

donde R_{ECG} es la amplitud del R-pico de la señal original del ECG, y R_{EL} es la amplitud de pico del latido ectópico residual.

La fiabilidad del método para el reconocimiento de latidos ectópicos fue estimada por dos índices estadísticos: sensibilidad (*Se*) y especificidad (*Sp*):

$$Se = \frac{TP}{TP+FN}, \quad Sp = \frac{TN}{TN+FP} \qquad (6)$$

donde TP es el número de las clasificaciones de verdaderos positivos (por latidos ectópicos clasificados en el grupo 2 `LVEs '); TN es el número de las clasificaciones de verdaderos negativos (para los latidos LN, CVP, BRI, BRD y LE clasificados en el grupo 1 `LVNs); FP es el número de las clasificaciones de falsos positivos para los tiempos LN, CVP, BRI, BRD y LE clasificados en el grupo 2 `LVEs'); FN es el número de las clasificaciones de falsos negativos (por latidos ectópicos clasificados en el grupo 1 `LVNs').

4. Resultados

La red para la clasificación de los latidos ectópicos ventriculares fue entrenada y evaluada con registros ECG independientes para asegurar una mayor imparcialidad y precisión en los resultados obtenidos.

# de neuronas	Training - Se(%)	Test -Se(%)
15	88.23	87.24
20	95.17	95.05
25	99.21	99.10
30	99.11	99.09

Tabla 1. *Comparación de Se para diferentes estructuras RNFBR*

La tabla 1 lista los resultados de entrenamiento y validación para el método propuesto con diferente número de neuronas y la figura 2 muestra la superficie de decisión final. RNFBR ofrece el mejor rendimiento de clasificación con 25 neuronas. La tabla 2 contiene los índices estadísticos calculados para el entrenamiento de la base de datos, incluyendo los valores de *Sp* para las respectivas anotaciones en el Grupo 1 `LVNs' y los valores de *Se* de los latidos que pertenecen al Grupo 2` LVEs'. En la tabla anterior, se han comparado los métodos de clasificación basado en: la estimación de la morfología y las características del intervalo RR con clasificador de discriminantes lineales [3], la estimación de las características de la morfología basadas en redes neuronales clasificadoras [2] y la estimación de las características de la morfología con redes de clasificación con *Kth* vecino más cercano [3].

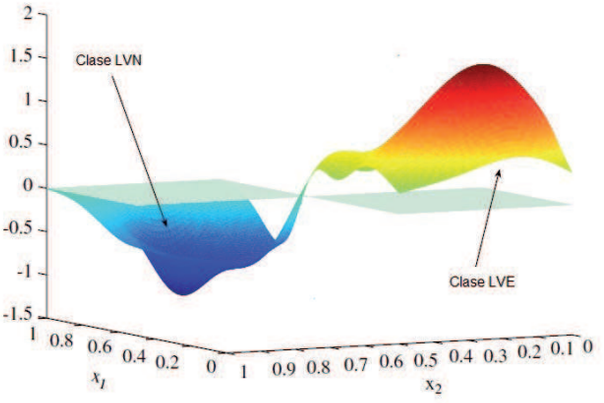


Figura 2.*Superficie de decisión después de actualizar los parámetros de red.*

Por otro lado, el método propuesto ha sido comparado con los sistemas basados en SCM. La tabla 3 resume los valores obtenidos de la RLE para los registros del ECG. Debe tenerse en cuenta que se produjeron diferencias significativas entre RNFBR y SCM de todos los registros analizados.

	Sp(%)	Se(%)
Chazal [3]	98.8	77.7
Christov an Bortolan [2]	99.7	98.5
Christov et al [11]	99.13	96.27
RNFBR	99.4	99.1

Tabla 2. *Resultados proporcionados por la comparación entre diferentes métodos de clasificación de latidos ectópicos*

#de neuronas	SCM	RNFBR
RLE	4.05§2.13	7.23§2.18

Tabla 3. *Resultados proporcionados por la comparación entre la SCM y RNFBR obtenidos para los registros de ECG. Los valores indican la media desviación estándar*

Como resumen gráfico, la figura 3 muestra la reducción del latido ectópico que corresponde a un registro del ECG. Como se puede apreciar, el método propuesto obtiene una plantilla de cancelación más precisa y mantiene el resto de los complejos QRS. Esto se debe a una buena clasificación y reducción de los latidos ectópicos.

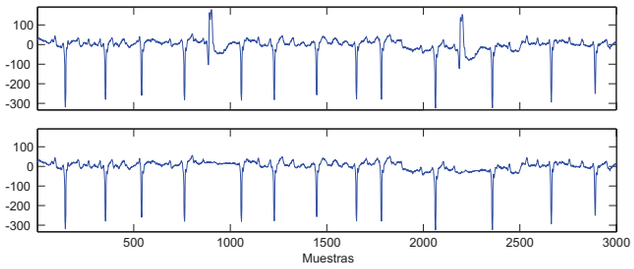


Figura 3. *Comparación entre la señal original de ECG y la señal obtenida después de la cancelación del latido ectópico por el método propuesto.*

5. Conclusiones

En este artículo se ha presentado un método basado en redes neuronales para reducir los latidos ectópicos en registros de ECG. El método propuesto se evaluó mediante un conjunto de datos extensos, que se puede considerar muy similar a las condiciones que se encuentran en el entorno clínico. La alta sensibilidad lograda por grupo 2 `LVE' y la alta especificidad para todas las anotaciones del grupo 1 'LVN,' demuestran que el conjunto de parámetros podría ser una aplicación fiable para el reconocimiento automático. Los resultados han demostrado que RNFBR es capaz de obtener una representación muy exacta de ECG, proporcionando así una alta reducción de los latidos ectópicos para registros de ECG de una sola derivación. Como conclusión, es suficiente remarcar que la red neuronal obtiene una reducción de latidos ectópicos y una baja modificación de complejo QRST en comparación con otros métodos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la Universidad de Castilla-La Mancha y por los proyectos TEC2010-20633 del Ministerio de Ciencia e Innovación, PII1C09-0036-3237, PII2C09-0224-5983 y el Patronato Universitario Cardenal Gil de Albornoz.

Referencias

[1] Sörnmo L, Laguna P. Bioelectrical Signal Processing in Cardiac an Neurological Applications. Elsevier Academic Press, 2005.

[2] Christov I, Bortolan G. Ranking of pattern recognition parameters for premature ventricular contraction classification by neural networks. Physiol Meas 2006;25:1281–1290.

[3] de Chazal P, O'Dwyer M, Reilly. R. Automatic classification of heartbeats using ecg morphology and heartbeat interval features. IEEE Trans Biomed Eng 2004;51:1196–1206.Doarn CR,

[4] Jekova I, Bortolan G, Christov I. Assessment and comparison of different methods for heartbeat classification. Med Eng Phys 2008;30(2):248–257.

[5] Minami K, Nakajima H, Toyoshima T. Real-time discrimination of ventricular tachyarrhythmia with fourier transform neural network. IEEE Trans Biomed Eng 2007;46(2):179–185.

[6] Wieben O, Afonso V, Tompkins W. Classification of premature ventricular complexes using filter bank features, induction of decision trees and a fuzzy rule-based system. Med Biol Eng Comput 1999;37:560–565.

[7] Gómez-Herrero G, Jekova I, Krasteva V, Christov I, Gotchev A, Egiazarian. K. Relative estimation of the karhunen-loève transform basis functions for detection of ventricular ectopic beats. Comput Cardiol 2006;33:569–572.

[8] Lemay M, Vesin J, van Oosterom A, Jacquemet V, Kappenberger L. Cancellation of ventricular activity in the ecg: evaluation of novel and existing methods. IEEE Trans Biomed Eng 2007;54(3):542–546.

[9] Lagerholm M, Peterson G, Braccini G, Edenbrandt L, Sörnmo L. Clustering ecg complex using hermite functions and self-organizing maps. IEEE Trans Biomed Eng 2000; 47(7):838–848.

[10] Solem K, Laguna P, Sörnmo L. An efficient method for handling ectopic beats using the heart timing signal. IEEE Trans Biomed Eng 2006;53(1):13–20.

[11] Christov I, Gómez-Herrero G, Krasteva V, Jekova I, Gotchev A, Egiazarian K. Comparative study of morphological and time-frequency ecg descriptors for heartbeat classification. Med Eng Phys 2006;28(9):876–887.

[12] Last T, Nugent C, Owens F. Multi-component based cross correlation beat detection in electrocardiogram analysis. Biomed Eng Online 2004;3(26):14.

[13] Krasteva V, Jekova I. Qrs template matching for recognition of ventricular ectopic beats. Annals of Biomedical Engineering 2007;35(12):2065–2076.

[14] Acharya R, Bhat P, Iyengar S, Roo A, Dua S. Classification of heart rate data using artificial neural network and fuzzy equivalence relation. Pattern Recognition 2003;36(1):61–68.

[15] 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.

[16] Lee CC, Chung PC, Tsai JR, Chang CI. Robust radial basis function neural networks. IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern 1999;29(6):674–685

[17] Jianming L, Yonggon L, Sudhoff SD, Zak HSß. Selforganizing radial basis function network for real-time approximation of continuous-time dynamical systems. IEEE Trans Neural Netw 2008;19(3):460–474.

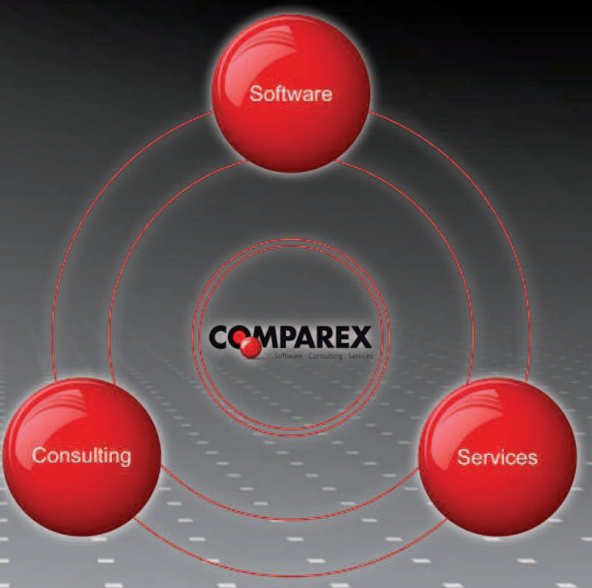
[18] Bishop C. Neural Networks for Pattern Recognition. Oxford University Press, Oxford, UK, 1995.

[19] Oyang YJ, Hwang SC, Ou YY, Chen CY, Chen ZW. Data classification with radial basis function networks based on a novel kernel density estimation algorithm. IEEE Trans Neural Netw 2005;16(1):225–236.

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Posters 2

COMPAREX GROUP



Comparación de métodos de compresión aplicados a electrocardiogramas

M.E. Malouli Idrissi

Dpto. de Teoría de la Señal y Comunicaciones. Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España, mouhai.malouli@alu.uah.es, mouahie@gmail.com

Resumen

La compresión de señales médicas presenta hoy en día un interés mayor por el almacenamiento y la comunicación, el objetivo de este artículo, la aplicación de los distintos métodos de compresión de electrocardiogramas (ECG) usando transformadas, a fin de encontrar el mejor método adaptado a ECG, por ello hemos estudiado tres métodos de compresión de ECG utilizando transformadas: método basado en la Transformada de Fourier Discreta (TFD), método basado en la Transformada de Coseno Discreta (DCT) y método basado en la transformada de Wavelet Discreta (TWD). Los resultados obtenidos de la variación de los valores de la raíz cuadrada del error (PRD) (the percent root mean square difference) en función de la Tasa de Compresión (TC) muestran que el método basado en la Transformada de Wavelet Discreta (TWD) llega a ser el mejor método de compresión de las señales ECG.

Introducción

El almacenamiento y la transmisión de la información medícale han vuelto actualmente d e los temas más importantes, debido al rápido desarrollo conocido en la telemedicina, en los últimos diez años. En la mayoría de los sistemas de adquisición de ECG, la señal se graba a unas frecuencias entre 250 Hz a 5 00 Hz en el caso de ECG clásico y a 1 KHz en el caso de ECG a al ta resolución. Por ejemplo la transmisión de una carpeta de 24 horas de grabación a una frecuencia de muestreo de 360 Hz y con una resolución de 11 bits/muestra, requiere aproximadamente 43 megabytes por canal. En el caso de alta resolución una grabación de 24 horas a una resolución de 12 bits/muestra necesita más de 100 megabytes de espacio de memoria. Estas cifras superan mayormente la capacidad convencional de almacenamiento y de transmisión. Entonces la compresión de ECG no es deseable sino necesaria para el almacenamiento o la transmisión, en consideración de un análisis de un diagnóstico asistido por ordenador, o incluso la creación de un banco de datos electrocardiográficos. Esta técnica ha conocido un interés renovado con el advenimiento de la telecardiología basado sobre la tecnologia de comunicación móvil con capacidades video. De hecho, la compresión sigue siendo una herramienta útil para la grabación y la transmisión móvil de un ECG o una parte de un ECG, un breve complejo QRS por ejemplo, en los sistemas de tratamiento o de transmisión en tiempo real. Este articulo esta organizado como el siguiente: en la sección 1 describiremos las tres técnicas de compresión de ECG, en la sección 2 describiremos, la Transformada de Fourier Discreta, la Transformada de Coseno Discreta et la Transformada de Wavelet Discreta, en la sección 3 compararemos los resultados obtenidos de la PRD de las tres transformadas, y en la sección 4 viene la conclusión.

1. Técnicas de compresión de ECG

Las técnicas de compresión de ECG, generalmente se clasifican en tres categorías: los métodos directos, los métodos que utilizan transformadas, y finalmente los métodos basados sobre el principio de extracción de parámetros característicos. En los métodos directos, como lo indica su nombre, las muestras de la señal se codifican directamente sin ninguna transformación particular [1]. La segunda categoría requiere una transformación de ECG en dominio discreto. Varias transformaciones ortogonales discretos [2] se utilizaron en la representación de una señal digital, por ejemplo Karhunen-Loeve transform (KLT), Fourier transform (FT), Cosine transform (CT), Walsh transform (WT), Haar transform (HT), etc. A principios de los años 60, se publicaron muchos artículos sobre la compresión de ECG basada en transformadas, por ejemplo FT [3] y ortonormal exponenciales [4]. Más tarde, se publicaron otros trabajos reportados por, KLT [5] y FT [6]. También hay un gran nombre de investigaciones sobre la compresión de ECG de tipo TWD [7]. La tercera categoría utiliza el principio de la modelización paramétrica de ECG. Luego estos parámetros se reutilizan en la fase de reconstrucción [8].

2. Los métodos de compresión

2.1. Transformada de Fourier Discreta

La TFD es una herramienta matemática de tratamiento de señal. La definición matemática de una señal s de N muestras es la siguiente:

$$S(k)=\sum_{n=0}^{N-1} s(n)\, e^{-2j\pi k\frac{n}{N}} \qquad (1)$$

Y la transformada inversa es:

$$s(n)=\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1} S(k)\, e^{2j\pi n\frac{k}{N}} \qquad (2)$$

En el algoritmo de compresión que proponemos, vamos a aplicar la transformada rápida de Fourier a segmentos de 2048 muestras cada segmento de 2048 muestras ha

transformado gracias a la transformada rápida de Fourier, y vamos a poner los coeficientes obtenidos que estén por debajo de un umbral elegido a cero.

Rechazamos los coeficientes de Fourier de alta frecuencias, y utilizamos solo los coeficientes de bajas frecuencias para la reconstrucción.

2.2. Transformada de Coseno Discreta

Los métodos de compresión de las señales basadas en la TCD, admite generalmente, una transformada ortogonal que se aplica a la señal original, y se trata de reducir la redundancia de esa señal en la nueva representación gracias a l a existencia de algoritmos eficientes para su cálculo. La clave del proceso de la compresión basado en la TCD, es una variante de la TFD. Como esta ultima transforma una señal discreta (señal compuesto de elementos distintos) unidimensional de amplitud en una información unidimensional de frecuencia. La TCD de un vector x de longitud N da otro vector y de N coeficientes, según la definición: por $k = 1, 2, ..., N$

$$y(k) = w(k)\sum_{n=1}^{N} x(n)\cos\left[\frac{\pi(2n-1)(k-1)}{2N}\right] \quad (3)$$

Con: $w(k) = \frac{1}{\sqrt{N}}; k = 1$

$$w(k) = \sqrt{\frac{2}{N}}; 2 \le k \le N$$

Y la transformada inversa ITCD de un vector y, es el vector x, según la definición: por $n = 1, 2, ..., N$

$$x(n) = \sum_{k=1}^{N} w(k)\, y(k)\cos\left[\frac{\pi(2n-1)(k-1)}{2N}\right] \quad (4)$$

La transformada de Coseno Discreta se utiliza frecuentemente gracias a sus resultados aproximados a los de la transformada de Karhunen-Loève que es conocida como la transformada ortogonal óptima.

La técnica prepuesta consiste en las siguientes etapas:

- Efectuar el desarrollo en TCD de una señal y retener los coeficientes preponderados;
- Realizar la transformada inversa a partir de los coeficientes retenidos;

A la reconstrucción, ignoramos los coeficientes que se encuentran por debajo de un umbral dado.

2.3. Transformada de Wavelet Discreta

La TWD es un método que analiza la señal en el dominio de tiempo y de frecuencia. La transformada de wavelet discreta se define como:

$$s(w,k) = \frac{1}{\sqrt{a_0^m}}\sum_k s(k) f\left(a_0^{-m} n - k\right) \quad (5)$$

La señal original se descompone en dos componentes a baja resolución (baja frecuencia y alta frecuencia): el principio de TWD es de no tener en consideración la parte de altas frecuencias, o truncarlas. Una descomposición tiempo-frecuencia de una señal de entrada tiene el objetivo de representar la señal con la ayuda de los componentes espectrales menos correlacionados que las muestras de la señal y concentrar la energía de la señal en un número pequeño de componentes.

Los dos componentes se llaman aproximaciones y detalles. Las aproximaciones son las partes de bajas frecuencias de la señal. Los detalles son las partes de altas frecuencias, como muestra la siguiente figura:

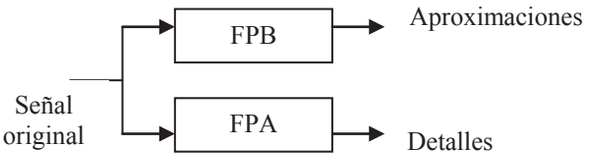


Figura 1. *Descomposición de Wavelet*

La TWD puede ser asimilada a un árbol a base de filtros de paso bajo y paso alto, cada etapa descompone la señal de entrada en dos componentes de baja y alta frecuencia. El esquema general de la TWD está representado en la figura 2, con los filtros paso bajo (FPB) y los filtros paso alto (FPA). La resolución de la señal de entrada de cada filtro se divide en dos, y esto se representa con el signo $\downarrow 2$. Y en la parte de la reconstrucción, tenemos el proceso inverso, es decir, tenemos un aumento en la resolución de la señal ($\uparrow 2$), y siempre con los filtros paso bajo y paso alto para llegar a una resolución igual a la de la señal original.

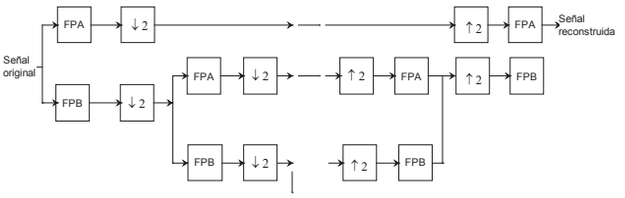
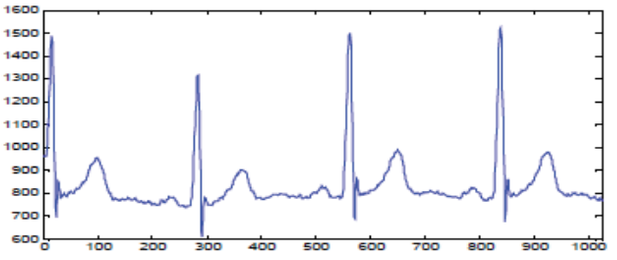


Figura 2. *Esquema general de la DWT*

El algoritmo de mallat [12] permite obtener los sub-señales con una aplicación recursiva, primero sobre la señal fuente y luego sobre la señal de aproximación obtenido de cada nivel de un banco de filtros paso bajo/paso alto (figura 3).

Señal ECG



a1 d3

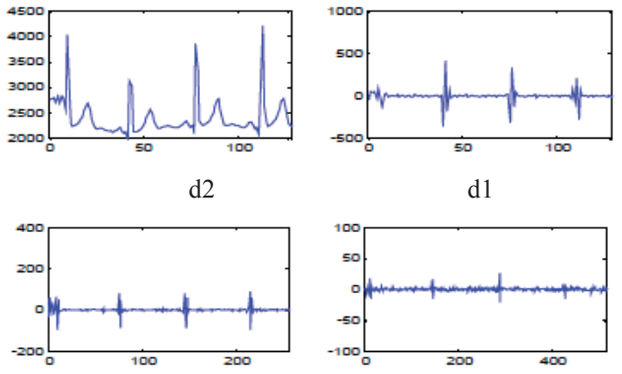


Figura 3. *Descomposición tiempo-frecuencia de una señal ECG*

3. Los resultados y las discusiones

Los performances de los distintos métodos de compresión considerados son evaluados en función de dos criterios:

- La tasa de compresión TC es el grado de compresión obtenido, se define con:

$$TC = \frac{\textit{número de bits de la señal original}}{\textit{número de bits de la señal reconstruida}} \quad (6)$$

Esta magnitud varía según el método de compresión utilizado.

- La distorsión es el error introducido por la operación de la compresión, debido al hecho de que la señal reconstruida no es exactamente idéntica a la señal original. La medida de la raíz cuadrada del error en porcentaje PRD esta definida como el siguiente:

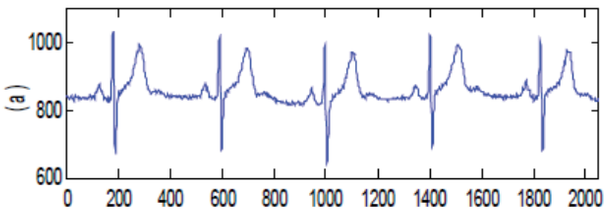
$$PRD = \sqrt{\frac{\sum_{n=0}^{N-1}\left[x_{org}(n) - x_{rec}(n)\right]^2}{\sum_{n=0}^{N-1} x_{org}{}^2(n)}} \times 100 \quad (7)$$

$x_{org}(n)$ y $x_{rec}(n)$ representan respectivamente la señal original y la señal reconstruida de dimensión N.

Los algoritmos TFD, TCD y TWD se evalúan utilizando, la tasa de compresión y el PRD como criterios de performances.

Los resultados obtenidos, a consecuencia del algoritmo TFD, TCD y TWD sobre las 2048 primeras muestras de la señal ECG 1, están representados respectivamente en las figuras 4, 5 y 6. Esta señal ECG está muestreada a 360 Hz y con una resolución de 11 bits/muestra [9].

Señal original



Señal reconstruida (TC=6.62, PRD=0.42)

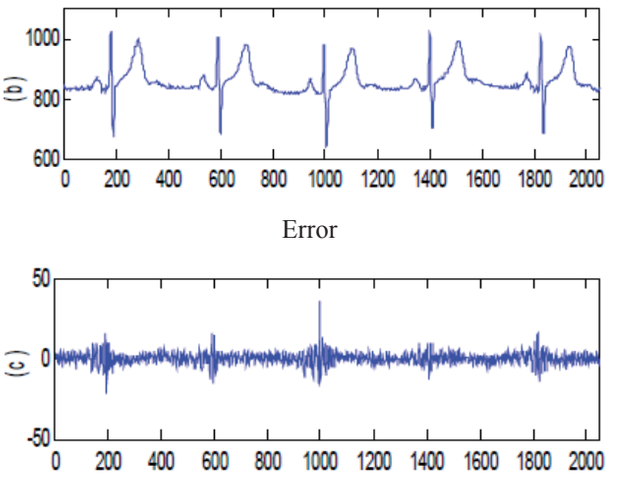


Figura 4. *Aplicación del algoritmo TFD sobre una señal ECG (a) señal original (b) señal reconstruida (c) error*

Señal reconstruida (TC=12.33, PRD=0.95)

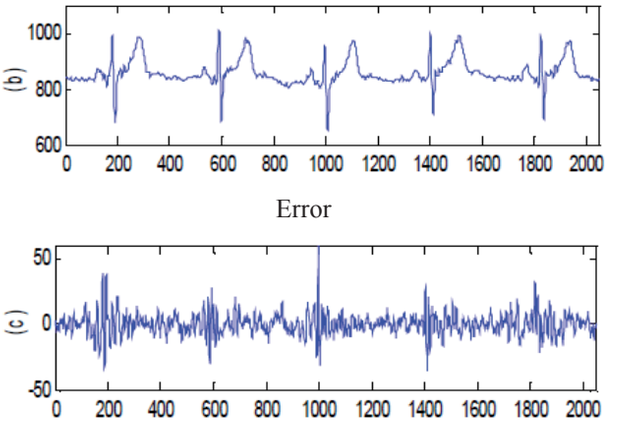


Figura 5. *Aplicación del algoritmo TCD sobre una señal ECG (a) señal original de la figura 4 (b) señal reconstruida (c) error*

Señal reconstruida (TC=17.60, PRD=0.51)

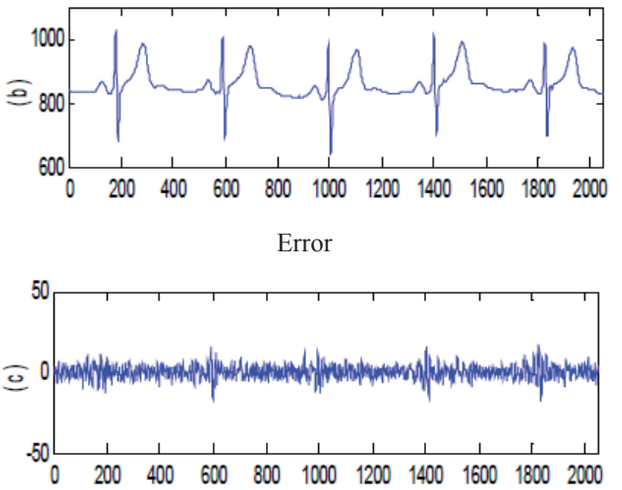


Figura 6. *Aplicación del algoritmo TWD sobre una señal ECG (a) señal original de la figura 4 (b) señal reconstruida (c) error*

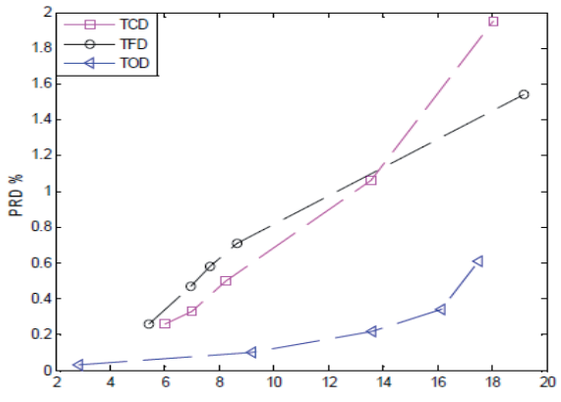


Figura 7. *Variación de PRD en función de la tasa de compresión*

Para el análisis y la reconstrucción de la señal ECG con la TWD, hemos utilizado Daubechies Wavelet (db6)

Observando las distintas curvas (Figura 7), llegamos a la conclusión, que el PRD aumenta con la aumentación de la TC. La compresión basada sobre la TWD de db6 da la mejor tasa de compresión con un mínimo de PRD.

La tabla 1 representa los resultados obtenidos con los distintos algoritmos que están basados sobre la TFD, TCD y TWD.

Algoritmos	Características de la señal	TC	PRD (%)
TFD propuesto	Muestreado a: 360 Hz Codificación: 11bits/mu	6.6	0.42
TCD propuesto	Muestreado a: 360 Hz Codificación: 11bits/mu	12.3	0.9
TWD propuesto	Muestreado a: 360 Hz Codificación: 11bits/mu	17.6	0.5

Tabla 1. *Comparación de los tres métodos de compresión*

4. Conclusión

En este articulo, hemos representado tres métodos de compresión basadas en transformadas. La TWD parece ser mejor en comparación con la TFD y La TCD. Los algoritmos propuestos para la señal elegida, garantiza la calidad de la señal y la conservación de la información considerada después de la reconstrucción.

Agradecimientos

Este trabajo no se habría podido realizar sin la ayuda de los comités organizadores. Quiero agradecerles a todos ellos cuanto han hecho para que este trabajo saliera adelante de la mejor manera posible.

Referencias

[1] S. M. Jalaleddine, C. G. Hutchens, R. D. Strattan, and W. A. Coberly, “ECG data compression techniques—A unified approach,” IEEE Trans. Biomed. Eng., vol.37, pp. 329 – 343, April 1990.

[2] D. F. Elliott and K. R. Rao, Fast Transforms: Algorithms, Analysis and Applications. New York: Academic, 1982.

[3] L. D. Cady, M. A. Woodbury, L. J . T ick, and M. M. Gertler, “A method for electrocardiogram wave-pattern estimation,” Circ. Res., vol. 9, pp. 1078-1082, 1961.

[4] L. G. Horan, N. C. Flowers, and D. A. Brody, “Principal factor waveforms of the thoractic QRS complex,” Circ. Res., vol. 12, pp. 131-145, 1964.

[5] M. E. Womble and A. M. Zied, “A statistical approach to ECG/VCG data compression,’’ in Optimization of Computer ECG Processing, H. K. Wolf and P. W. MacFarlane, Eds. New York: North-Holland, 1980, pp. 91-101.

[6] B. R. S. Reddy and I. S. N. Murthy, “ECG data compression using Fourier descriptors,” IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME- 33, pp. 428-434, Apr. 1986.

[7] A. Chatterjee, A. Naït-Ali, and P. Siarry, "An Input-Delay Neural Network Based Approach for Piecewise ECG signal compression," IEEE Transactions Biomedical engineering, 2005 May; 52(5):945-7.

[8] Ouamri and A. Naït-Ali, "ECG compression method using Lorentzian functions Model," Digital Signal Processing, n. 1, vol. 17, pp. 319-326, 2007.

[9] Goldberger AL., Amaral LAN., Glass L., Hausdorff JM., Ivanov PCh., 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 101(23):e215-e220, 2000.

[10] M. González-Audícana, X. Otazu, O. Fors, A. Seco y R. García, " Bondad de los algoritmos de descomposición wavelet de Mallat y ‘À TROUS’ para la fusión de imágenes Quickbird, " Teledetección y Desarrollo Regional. X congreso de Teledetección. Cáceres, España, 2003. pp. 295-300

[11] López Delis, Alberto Vázquez Seisdedos, Carlos Pascau Simón, Alexander, " Algoritmo de compresión para la señal de pulso arterial periférico," Universidad ciencias y tecnología Cuba, Volumen 10, Número 34, junio 2005. pp. 75-79

[12] L. Kaur, R. Chauhan, and S. Saxena, "Spacefrequency quantiser design for ul trasound image compression based on minimum description length criterion," Med Biol Eng Comput., vol. 43, pp. 33-9, 2005.

[13] Compresión de señales ECG utilizando DWT y codificación Huffman. Scientia et Technica Año XV, No 41, Mayo de 2009. Universidad Tecnológica de Pereira. ISSN 0122-1701 340 12 de mayo de 2009

[14] Universidad Autónoma de Sinaloa Facultad de Informática Maestría en Informática Aplicada “Análisis Comparativo de Diferentes Algoritmos de Compresión de Electrocardiogramas Mediante la Calidad en la Medición de sus Intervalos Característico” Culiacán, Sinaloa a Julio de 2008

Sistema de análisis de señales electroencefalográficas integrado con módulo de control XBee

L.A. García Ferri[1], L. González Núñez de Arenas[1], O. Rosales Morales[1], D. Ruiz Fernández[2], A. Soriano Payá[2]

[1] Grupo IBIS, Universidad de Alicante, Alicante, España, {lagf,lgn5,orm}@alu.ua.es

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

Resumen

En este artículo se presenta el desarrollo de un sistema BCI (Brain – Computer Interface), que consta de una parte de adquisición de señales electroencefalográficas (EEG) en la que se recoge los diferentes ritmos EEG con el sistema Biopac© MP35, una parte de análisis de las mismas en la que se emplea la Transformada Rápida de Fourier (FFT) para la extracción de características de los ritmos Alpha y Beta, y una parte de control compuesta por una tarjeta Arduino y el módulo XBee con Bluetooth. El sistema desarrollado intenta recoger una señal EEG característica con la utilización del menor número de electrodos posible.

1. Introducción

El análisis cuantitativo de las señales electroencefalográficas (EEG) es una medida de ayuda al diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el estado mental, como puede ser la epilepsia, la demencia, etc. [1]. No obstante, la utilización de EEG también puede desempeñarse en el estudio de posibles procesos toxicometabólicos. Por ejemplo, observando que el ritmo beta tiene una actividad importante, se puede llegar a la conclusión de sobredosis de barbitúricos.

No solamente se puede utilizar el análisis de señales electroencefalográficas para el diagnóstico clínico y de enfermedades neurológicas, sino también en la creación de Interfaces Cerebro – Máquina (BCI, en inglés *Brain Computer Interface*). Este tipo de software se destina a obtener la actividad cerebral utilizando electrodos que recogen la señal eléctrica generada por los impulsos neuronales. Esta señal, una vez filtrada adecuadamente, pasa a ser procesada por el computador con propósitos de utilizarla como señal de control.

Este último caso, donde se recoge la señal electroencefalográfica para procesarla mediante técnicas de computación, surge de la necesidad de crear aplicaciones para la comunicación entre personas con discapacidades motoras y el computador, que pueden ser tanto de forma permanente (BCI como tecnología de ayuda) o temporal (BCI como tecnología de rehabilitación). Al igual que se refiere a discapacidades motoras, también se hace referencia a traumas que hayan visto reducida la capacidad de movimiento de la persona, como por ejemplo la amputación de algún miembro o lesiones medulares, e incluso, pérdida del movimiento ocular, o un estado grave del cerebro en el que se ha recibido un golpe (ictus cerebral).

El objetivo principal del trabajo es implementar un BCI cuyo comportamiento conlleve la obtención de señales electroencefalográficas mediante un conjunto de recursos de presupuesto reducido, para que el sistema sea lo más económicamente asequible para el usuario final. Por otra parte, se ha planteado que el montaje de los electrodos sea lo menos aparatoso posible para el usuario, por razones de comodidad. En este caso, fueron suficientes 3 electrodos para obtener una señal aceptable libre de ruido que pudiese ser analizada y clasificada mediante un método de clasificación basado en umbrales.

El desarrollo de este artículo continúa con la descripción del estado del arte; prosiguiendo con la explicación de las áreas funcionales del cerebro y cuál es su utilidad dentro de un sistema BCI. Se sigue con la presentación en detalle del sistema implementado para concluir con la fase de resultados obtenidos y las conclusiones a las que se ha llegado.

2. Antecedentes y estado del arte

Debido a su gran utilidad, la investigación en el campo de los BCIs ha ido en aumento en los últimos años. Hasta los años 90 era un campo en el que apenas se había invertido tiempo y dinero en su desarrollo e investigación, debido a las grandes dificultades tecnológicas de la época, pero a raíz de los avances en las técnicas y medios de cómputo, se ha habilitado la posibilidad de que estos sistemas sean factibles.

Muchos de los proyectos desarrollados utilizan redes neuronales como clasificadores, utilizando diferentes metodologías para extraer información de las señales EEG, siendo en la mayoría de casos, variaciones de la transformada de Wavelet. Como en el caso de *Análisis de energía en señales electroencefalográficas basado en las transformada de wavelet discreta* [2], en el que se diseña un sistema software para el análisis de la energía en las señales EEG, para cada uno de los ritmos de la señal por medio de la utilización de la transformada de wavelet discreta. También se han hecho estudios analizando los diferentes métodos para obtener características de la señal como en el estudio *Brain Computer Interface (BCI) Aplicado al control de dispositivos domóticos para incrementar la accesibilidad de las personas dependientes en el hogar digital y su entorno habitual DOMO-BCI* [3],

en el que se comparan los métodos más eficaces para la extracción de características hasta el momento, como son, características espectrales a partir de la FFT, las transformadas de wavelet discreta y continua, modelos autorregresivos o filtros adaptados, siendo la extracción de características espectrales y las transformadas de wavelets los métodos más eficientes. También se hace un estudio detallado de los diferentes métodos para la clasificación de características siendo las redes neuronales las más eficientes para la realización de esta tarea.

Cabe reseñar los estudios que se están llevando a cabo para la creación de sistemas de adquisición de señales EEG portables y de bajo coste como es el caso de *Portable EEG Signa Acquisition System* [4] en el que se aborda el diseño y construcción de un sistema de adquisición de señales EEG portable, de bajo consumo eléctrico y mediante la utilización de electrodos pasivos.

A parte de estos proyectos más específicos, en los que se abordan tareas más concretas de un sistema BCI, existen otros proyectos en los que se abordan el diseño y construcción de un sistema BCI completo, como es el caso del proyecto *Diseño y construcción de un prototipo de interfaz cerebro-computador para facilitar la comunicación de personas con discapacidad motora* [5] en el que se diseña y se construye un sistema BCI basando su funcionamiento en el potencial evocado cognitivo P-300 con aceptables resultados (superiores al 50% de acierto en todos los casos probados). En el caso del estudio *Sistema de comunicación y control basado en el pensamiento* [6] se consigue crear un sistema BCI basado en la imaginación del movimiento y solo mediante dos señales de referencia, en el que se hace una diferencia de la energía espectral entre las dos señales (localizadas en los puntos C3 y C4) para saber si se está imaginando movimiento en la mano derecha o en la mano izquierda y tener así dos posibles señales de control.

3. Áreas funcionales del cerebro

Cabe destacar una clasificación funcional, dada por el neurólogo alemán Korbinian Brodmann [7], basada en lo que se denomina citoarquitectura, que es la organización de las neuronas en el soma cerebral. Esta organización se define en la denominada Área de Brodmann [8], la cual se extiende por el córtex cerebral y cuya organización se basa en células.

Brodmann hizo público este trabajo en 1909 e incluía el mapa de las áreas corticales en humanos, monos y otras especies. A lo largo del tiempo, se han ido especificando en más detalle distintos modelos de mapas corticales, publicados por Constantin von Economo y Georg N. Koskinas [9]. Sin embargo, en este trabajo y por simplicidad, se tomará como referencia las áreas de Brodmann para determinar en qué zonas colocar los electrodos. Específicamente, se ha conseguido obtener una señal lo suficientemente potente para manejar la parte de control atendiendo a las áreas 17, 18 y 19 de Brodmann, las cuales son responsables del procesamiento y de la asociación de la información visual (áreas 17 y 18 respectivamente) y responden a las diferentes combinaciones de los estímulos visuales, encargadas de recibir las entradas de V1 y V2 y proyectar las imágenes en el córtex parietal (área 19).

Para obtener la información de estas áreas, se realiza una colocación de los electrodos atendiendo al sistema internacional 10-20. Concretamente, en los puntos P3 y O1.

4. Sistema de análisis EEG integrado con el módulo Bluetooh XBee

La forma en la que se captan este tipo de señales es clave para obtener una señal lo más libre de ruido posible. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la tarea de eliminar el ruido y obtener una señal limpia no es trivial, puesto que la amplitud que caracteriza las señales electroencefalográficas se encuentra entre 0 y 200 μV, siendo una amplitud bastante pequeña en comparación con señales que se pueden solapar en la captación, cuya amplitud puede ser del orden de mV. Otra de las características de las señales electroencefalográficas es la frecuencia en la que se encuentran, entre 0.5 y 100 Hz. La señal captada se descompone en diferentes ritmos: Delta, Theta, Alpha, Beta, Mu, los cuales tienen rangos de frecuencias menores.

En este caso, el análisis se ha realizado con los ritmos Alpha y Beta, puesto que son en los que se localiza cambios notables para la función cerebral que se desea registrar.

4.1. Sistema Biopac© MP35 y montaje de los electrodos

Este sistema tiene un microprocesador interno para controlar la adquisición de los datos y la comunicación con el computador. Siguiendo con la misma filosofía de los sistemas BCI, la señal analógica proveniente de los electrodos es capturada por el sistema MP35, el cual la convierte en digital para que pueda ser procesada por el computador.

Una de las entradas más interesantes que tiene este sistema es el puerto de testeo del electrodo, *Electrode Check*, el cual sirve como herramienta de diagnóstico junto con el software Biopac® Student Lab PRO para determinar si los electrodos están correctamente conectados con el sujeto, entendiendo por correctamente conectados la colocación de los mismos y la impedancia existente entre ellos y la piel del sujeto (cuero cabelludo).

Según se recomienda en [10], el valor de la impedancia ha de ser menor a 10 KΩ. En este caso se han conseguido valores menores de impedancia al recomendado (del orden de 1.5 KΩ a 6 KΩ), utilizando electrodos superficiales adhesivos, empleando en la preparación los geles OneStep EEG-Gel y OneStep Cleargel para limpiar la zona y aplicar un producto conductor (productos proporcionados por la empresa alemana H&H Medizinprodukte GbR [11]).

Hay que tener en cuenta que, aunque los electrodos utilizados son electrodos de superficie adhesivos, hay zonas donde el electrodo no puede mantener su posición por sí solo y hay que ayudar a su fijación. Las zonas más problemáticas para mantener la posición del electrodo son el lóbulo de la oreja, que es el que siempre se utiliza en este trabajo para ubicar el punto de referencia a tierra.

Para poder recoger los registros que serán posteriormente analizados con el algoritmo correspondiente, es necesario

un software que sirva de interfaz entre el sistema MP35 y el módulo de análisis. En este caso, se ha utilizado el software Biopac® Student Lab PRO, que se incluía en el mismo paquete con el sistema MP35. Este software se compone de distintas funcionalidades para utilizar en el campo de la biomedicina, utilizando, en este caso la funcionalidad destinada para EEG.

Una vez se comprueba con el *Electrode Check* que la impedancia es adecuada y se ajustan los parámetros necesarios para la adquisición de EEG tales como selección de canales, frecuencia de muestreo (200 muestras/s.) y tiempo de adquisición (60 segundos), se realiza la adquisición de la señal, cuyos registros son guardados en formato txt, para procesarlos con el software de análisis.

4.2. Software de análisis. Extracción de características.

Este módulo es el encargado de extraer las características de la señal EEG y clasificarla. Con este fin, se ha implementado una aplicación software que permite visualizar de forma sencilla tanto la señal completa como diferentes características de la misma. A su vez, este software es el encargado de realizar la comunicación con el modulo externo de control.

Como sistema de clasificación se ha decido utilizar un cierto valor de umbral en el rango de frecuencias correspondiente al canal Alfa de la señal analizada. Para conseguir este objetivo la señal es analizada en ventanas configurables de tiempo mediante la FFT, con la que se obtiene su representación en el dominio de la frecuencia y a partir de este dominio se calcula la densidad espectral de potencia de la señal o periodograma.

A partir del periodograma se puede obtener la amplitud máxima de la señal en un determinado rango de frecuencias, que se comparan con el valor de umbral establecido para clasificar la señal.

La aplicación ha sido desarrollada de forma flexible, ya que permite detectar más de un evento en la misma señal analizada. Se entiende como evento cada una de las acciones individuales que el sujeto puede realizar y que producen un cambio en la señal. Para cada evento se establecen las diferentes características a analizar que lo definen para realizar la clasificación.

La interfaz se encuentra dividida en dos partes claramente diferenciables. En la parte superior, se encuentran cuatro pestañas donde se podrá configurar todos los datos del registro, extracción de características, y clasificación o la visualización del log. En la parte inferior se podrá visualizar la señal obtenida y los datos analizados.

Para cada evento se pueden establecer un máximo de dos acciones, cuya ejecución se irá alternando cada vez que se encuentre dicho evento en la señal. Para considerar que un evento ha sido encontrado deben cumplirse todas sus restricciones durante un cierto periodo de tiempo (*timeOn*). De igual forma para considerar que un evento ha dejado de estar presente, deben dejar de cumplirse alguna de sus restricciones durante otro periodo de tiempo (*timeOf*).

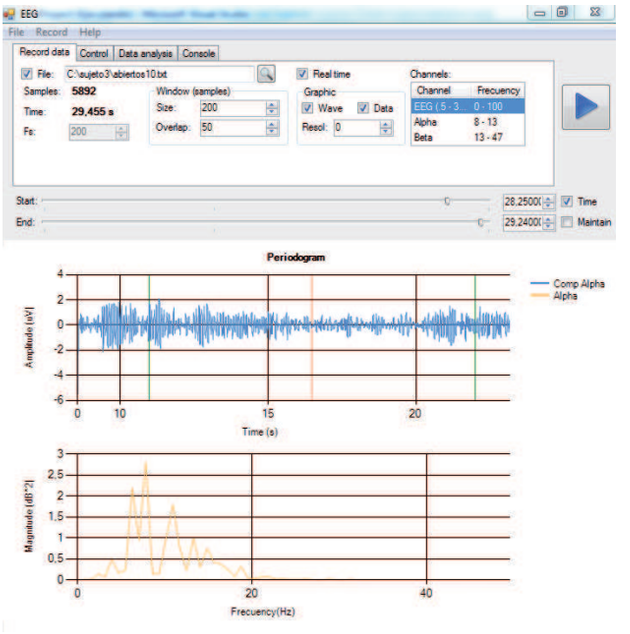


Figura 1. *Partes diferenciables del software realizado para el módulo de análisis de la señal electroencefalográfica*

4.3. Subsistema de control.

El módulo de control es el encargado de recibir los resultados del módulo de clasificación y gestionar el dispositivo o dispositivos sobre los que va actuar el BCI. En este caso, se ha optado por emplear una tarjeta Arduino Duemilanove con un módulo XBee Shield con Bluetooth. Uno de los motivos de la utilización de estos dispositivos es su bajo coste, y la flexibilidad proporcionada por una comunicación inalámbrica mediante Bluetooth.

El funcionamiento del sistema se basa en que el módulo de procesado de la señal envía una señal mediante el Bluetooth del computador a la tarjeta Arduino, y ésta, en función de la señal que reciba, activará o desactivará el circuito externo, en el que se encuentra un led (a modo de bombilla), de manera que al recibir corriente, se encenderá el led y al dejar de recibir corriente se apagará el led. Estas acciones serán las correspondientes a abrir y cerrar los ojos, respectivamente.

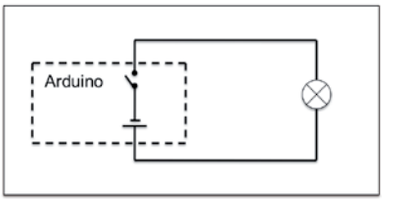


Figura 2. *Circuito externo controlado por el módulo Arduino*

Para realizar la comunicación mediante Bluetooth la velocidad de transmisión ha de ser de 115200 bps, ya que de otra forma el módulo Bluetooth no llegaba a ser reconocido por el computador. Además, el controlador utilizado para enlazar el dispositivo Bluetooth es el BlueSoleil y el circuito diseñado es el que se muestra en la Figura 2, en el cual la tarjeta Arduino actúa como pila y como interruptor al mismo tiempo, controlando, de esta manera, cuándo encender el led y cuándo apagarla.

La tarjeta Arduino dispone de 13 salidas digitales que funcionan a un voltaje de 5V, por lo que es suficiente para encender y apagar un led. Para el circuito se ha empleado un *protoboard* en el que se ha conectado el led y los cables de la tarjeta a la placa.

5. Fase de pruebas y resultados

Para la realización de las pruebas, se utilizaron diferentes sujetos y montajes para cada sujeto. De esta forma se realizaba una comprobación de un mismo montaje en diferentes sujetos, y diferentes montajes en el mismo sujeto.

El montaje definitivo utilizado es el que se ha descrito anteriormente: montaje bipolar parasagital P3 – O1 con referencia a tierra A1 (como se muestra en la figura 3).

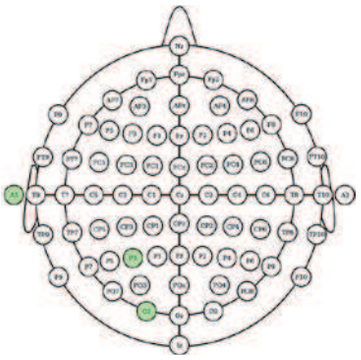


Figura 3.*Sistema 10-20 con el tipo de montaje para P3 – O1 y A1 como referencia a tierra*

El tipo de señal capturada para este tipo de montajes se puede ver reflejada en la figura 4, en la que se aprecia que la amplitud aumenta cuando el sujeto cierra los ojos, y disminuye cuando los abre.

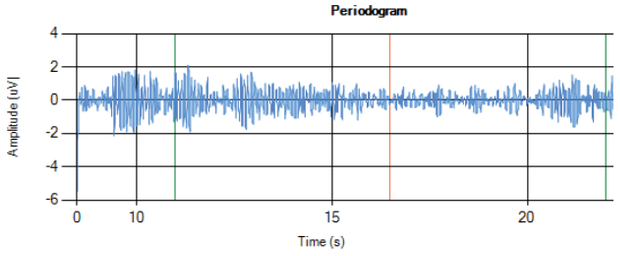


Figura 4. *Señal obtenida con el tipo de montaje P3 – O1 y A1 como referencia a tierra. La mayor amplitud de la señal muestra el estado de ojos cerrados del sujeto (la línea verde indica la zona donde se mantienen los ojos cerrados).*

6. Conclusiones

Como es un sistema basado en la obtención de las señales cerebrales, es muy importante el sistema empleado en la adquisición de las mismas. Se trata de señales de muy poca amplitud y el ruido, tanto el inherente a los mismos circuitos electrónicos, como los artefactos solapados a la señal EEG (señales EOG, EMG, etc.) suele ser bastante superior a este tipo de señales. Pero no sólo el sistema de adquisición de señales es importante, también lo es todo lo relacionado con la captación y montaje de la señal, como son la elección de unos electrodos apropiados y una buena preparación de la zona de contacto con geles abrasivos y conductores apropiados para reducir la impedancia.

Cada persona es distinta y la manera en la que su actividad cerebral trabaja, también lo es. Por eso, hay que tener en cuenta que si se quieren obtener buenos resultados, el sistema ha de ser flexible en cuanto a la configuración de ajustes para una fácil adaptación a cada individuo. Es importante tener en cuenta que, los registros también pueden variar en función el estado de nerviosismo, concentración o cansancio del mismo sujeto.

Los resultados obtenidos han sido bastante positivos, teniendo en cuenta que el número de electrodos utilizados ha sido de 3 (solamente un canal). Teniendo, en general, un porcentaje de aciertos bastante alto, alrededor del 80% en la mayoría de sujetos, llegando a alcanzar un 90% en algunos de ellos.

Agradecimientos

Agradecer a los diferentes sujetos que se han prestado voluntarios para tomar las muestras de adquisición, así como a todas las personas que nos han proporcionado el material con el que se ha llevado a cabo la adquisición de la señal.

Referencias

[1] A. James Rowan, E. Tolunsky (2004), Conceptos Básicos Sobre EEG con Mini-Atlas, Elsevier. (ISBN: 8481748293).

[2] Página Web de La Cofa, Observatorio Tecnológico, Telefónica Investigación y D esarrollo. http://www.lacofa.es/index.php/general/introduccion-a-los-sistemas-brain-computer-interface (Consultada: Febrero 2011).

[3] D. Ballesteros, H. Pardo. Software de análisis de energía en señales electroencefalográficas basado en las transformada de wavelet discreta. *Umbral Científico*, Nº 006, Junio 2005, pp.54-61. (ISSN: 1692-3375).

[4] Noor Ashraaf Noorazman, Nor Hidayati Aziz, Portable EEG Signa Acquisition System, Faculty of Engineering and Technology, Multimedia University Jalan Ayer Keroh Lama, Melaka, Malaysia, Febrero 2009.

[5] C. Arboleda, E. García, A. Posada, R. Torres, Diseño y construcción de un prot otipo de interfaz cerebro-computador para facilitar la comunicación de personas con discapacidad motora, *Revista EIA* Nº 11, Escuela de Ingeniería de Antioquía, Medellín (Colombia), Julio 2009, pp. 105-115. (ISSN: 1794-1237).

[6] A. Román González, Sistema de comunicación y control basado en el pensamiento, Universidad Paul Verlaine de Metz, Poland, Mayo 2010.

[7] Página Web de Department on Neurology, The University of Illinois, Chicago. http://www.uic.edu/depts/mcne/founders/page0014.html (Consultada: Julio 2011).

[8] Página Web de University of Michigan. http://www.umich.edu/~cogneuro/jpg/Brodmann.html (Consultada: Julio 2011).

[9] Constantin von Economo, Georg N. Koskinas (2008), Atlas of Cytoarchitectonicsof the Adult Human Cerebral Cortex, Karger. (ISBN: 978-3-8055-8289-6).

[10] James E. Cottrell, David S. Smith. Anestesia y neurocirugía. Elsevier España, 2002. (ISBN: 8481746339).

[11] Página Web de H&H Medizinprodukte GbR. http://www.onestep-eeg-gel.de/en/index.php (Consultada: Julio 2011).

Antonio Cibat Arnautó (1770-1811) cirujano, médico y físico. Precursor de la investigación interdisciplinar en ingeniería biomédica

J. Samitier[1,2,3]

[1] Department of Electronics, University of Barcelona, Barcelona, Spain

[2] Nanobioengineering group, Instiyute for Bioengineering of Catalonia (IBEC), Barcelona, Spain

[3] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Spain

Resumen

Antonio Cibat Arnautó (1770-1811) fue un hombre de ciencia, representante de la ilustración. Estudió en Barcelona y en el Reino Unido. Miembro de diversas Academias y Catedrático del Colegio de Cirugía de Barcelona, desarrolló una i ntensa actividad como profesor de Física Aplicada, escribiendo un remarcable libro de texto y siendo introductor del Galvanismo en nuestro país. Destacó como investigador de los orígenes y causas de las plagas de fiebres palúdicas y la forma de evitarlas. Fue un ferviente defensor de la higiene en el trabajo y de las políticas de sanidad basadas en criterios científicos. Poco conocido a ni vel nacional, sus trabajos y publicaciones merecieron la atención de sus colegas internacionales. Su visión para que los médicos y cirujanos conocieran la física experimental así como en la importancia del conocimiento basado en las ciencias básicas para poder comprender mejor el cuerpo humano tanto en la salud como en la enfermedad le llevo a afirmar: "Las ciencias naturales, que son la base del saber, se excluyeron de los estudios de de la cirugía médica, a pesar de que su conocimiento es tan indispensable que sin la física, la química y la botánica, ningún facultativo puede preciarse de ser consumado ni en cirugía ni en medicina".

Su aportación a la controversia Galvani-Volta sobre la electricidad animal, se analiza en esta memoria a partir de sus publicaciones y en especial de los capítulos dedicados a l a electricidad y al galvanismo en su libro sobre Física Experimental publicado en 1804.

1. Introducción

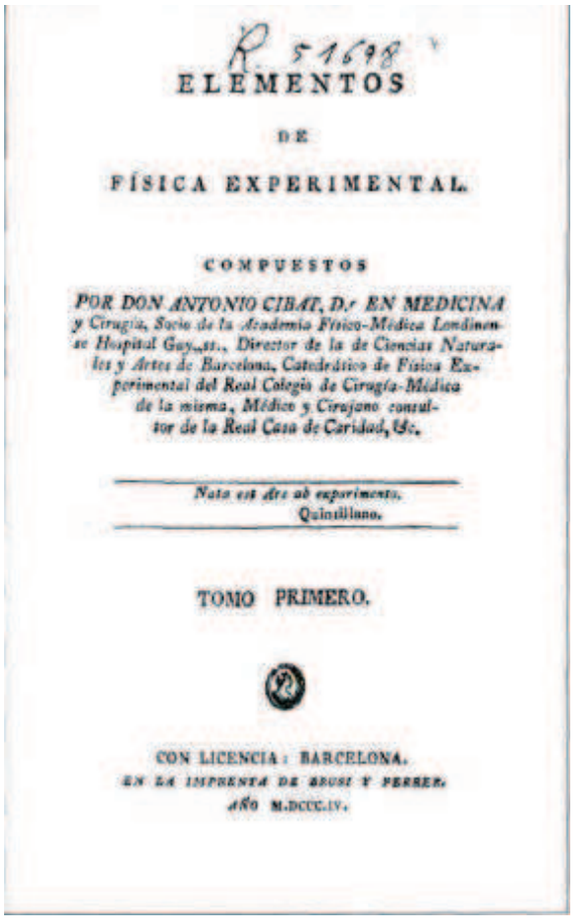
Cumpliéndose este año el bicentenario del fallecimiento del Dr. Antonio Cibat Arnautó, hemos creído conveniente analizar un parte de su obra científica en el contexto del galvanismo y el nacimiento de la electrofisiología [1].

Antonio Cibat nació en Cistella, provincia de Girona, en 1770. De familia acomodada, realizó estudios medico-quirúrgicos en Barcelona y Reino Unido. Se doctoró en la Universidad de Marischallana. Revalidó su título en el Real Protomedicato de Madrid y en Barcelona. Académico honorario de la Academia Médica Londinense del Hospital Guy's, académico de número de la Real Academia de Ciencia y Nobles de Barcelona. Fue Ayudante de Cirugía en el ejército de Cataluña durante la guerra con Francia de 1793 a 1795. Profesor de la Academia de Cirugía de Barcelona, impartió clases en el mismo entre 1796 y 1806, en que se suprimió la enseñanza de Fisica Experimental del curriculum del Colegio de Cirugía de Barcelona. Cibat se trasladó entonces a Madrid, partiendo en 1807 como Cirujano Mayor en la expedición del Marqués de la Romana por Alemania y Fionia. En 1809 vuelve a Madrid, partidario del gobierno de José Napoleón, y ejerce de Cirujano y diversos cargos en la gestión de políticas sanitarias y educación [2].

Publicó diversos libros y memorias, así como artículos de divulgación en la Gaceta de Madrid. Su producción tuvo una gran repercusión a nivel tanto nacional como internacional. En particular sus tratados sobre los orígenes y causas de las epidemias de fiebres.

2. Introducción a la electricidad y al galvanismo en el libro elementos de física experimental de Antonio Cibat (1804)

Antonio Cibat publicó el primer volumen de su Fisica Experimental en 1804, no apareciendo el segundo volumen hasta 1814, después de su fallecimiento, debido seguramente a sus obligaciones como cirujano del ejército. (En 1806 en la gaceta de Madrid pag 851-852 aparece una reseña del tomo I de Elementos de Física Experimental indicando que "…el segundo y último tomo está muy adelantado y casi concluido, y se dará a l uz quanto antes ; a 24 rs. rústica"…. En la Gaceta de Madrid de 1810 pag 1443 y 1444 como nota a pie de página a la reseña del discurso de Antonio Cibat sobre… *"Consideraciones generales y particulares de policía de sanidad que además deben de tenerse presentes en el desagüe de los pantanos, trabajo de las minas de carbón de piedra, abertura de canales, etc*…. Se indica que *Elementos de Fisica Experimental, primer volumen: el segundo está ya impreso, y se pondrá en venta luego que las circunstancias permitan hacerlo venir de Barcelona"*....).



R 51698

ELEMENTOS

DE

FÍSICA EXPERIMENTAL.

COMPUESTOS

POR DON ANTONIO CIBAT, D.r EN MEDICINA y Cirugía, Socio de la Academia Físico-Médica Londinense Hospital Guy,,st., Director de la de Ciencias Naturales y Artes de Barcelona, Catedrático de Física Experimental del Real Colegio de Cirugía-Médica de la misma, Médico y Cirujano consultor de la Real Casa de Caridad, &c.

Nata est res ab experimento.
Quintiliano.

TOMO PRIMERO.

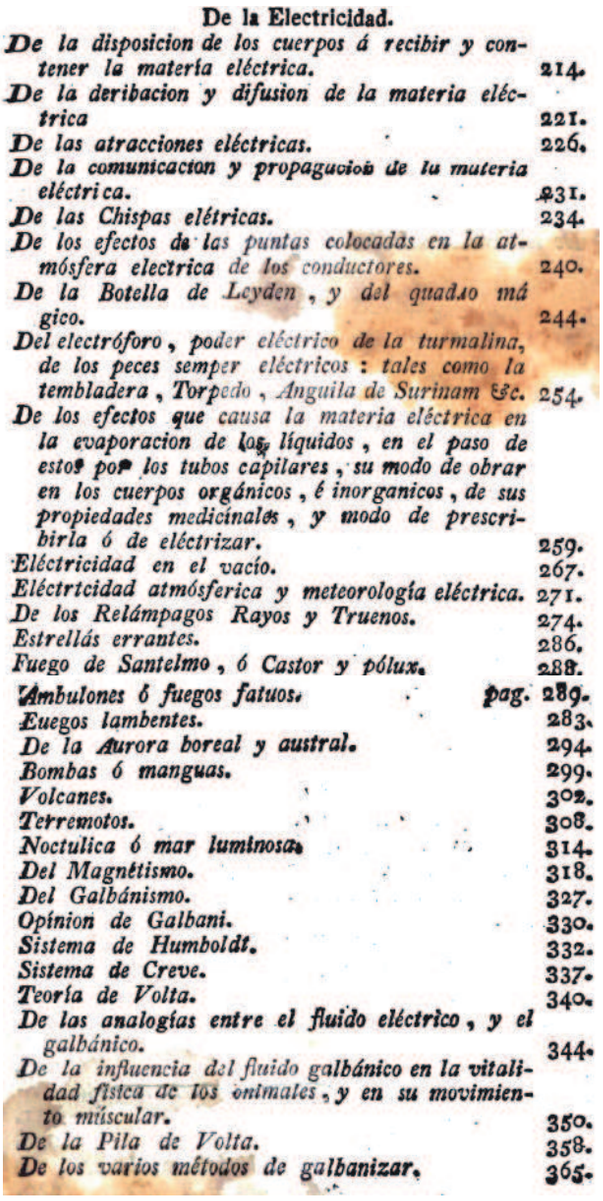
CON LICENCIA: BARCELONA.
EN LA IMPRENTA DE BRUSI Y FERRER.
AÑO M.DCCC.IV.

Figura 1: Portada del Volumen primero de los Elementos de Física Experimental publicado en 1804.

En su introducción, el Dr. Antonio Cibat manifiesta los motivos que le han llevado a escribir este libro, opinión que aparece también publicada en el número 188 de las Efemérides de España el viernes 6 de Julio de 1804.

Así Cibat indica *"... El autor de estos elementos, habiendo merecido que S.M. le confiase la del Colegio de cirugía-medica de Barcelona, examinó las obras de física nacionales y extranjeras con el objeto de ver si hallaba alguna que fuese acomodada a la capacidad de los jóvenes que debía dirigir, al actual estado de las ciencias físicas, a la estrechez del tiempo destinado a la enseñanza y al objeto de su clase, que es preparar a la juventud que se consagra al arte de curar para estudiar con fruto los varios ramos de la cirugía y la medicina. Pero quanto mas penetrado estaba de la importancia de la física experimental, y de la necesidad de un buen método, y de unos elementos perfectos, tanto más vivamente sintió la absoluta falta de estos...."*

Los dos volúmenes de Fisica Experimental se utilizaron durante diversos años como libros de texto en los colegios de cirugía y en la cátedra de Física Experimental creada en Barcelona en 1814



De la Electricidad.

De la disposicion de los cuerpos á recibir y contener la materia eléctrica. 214.
De la deribacion y difusion de la materia eléctrica 221.
De las atracciones eléctricas. 226.
De la comunicacion y propagacion de la materia eléctrica. 231.
De las Chispas elétricas. 234.
De los efectos de las puntas colocadas en la atmósfera electrica de los conductores. 240.
De la Botella de Leyden, y del quadro mágico. 244.
Del electróforo, poder eléctrico de la turmalina, de los peces semper eléctricos: tales como la tembladera, Torpedo, Anguila de Surinam &c. 254.
De los efectos que causa la materia eléctrica en la evaporacion de los líquidos, en el paso de estos por los tubos capilares, su modo de obrar en los cuerpos orgánicos, é inorganicos, de sus propiedades medicinales, y modo de prescribirla ó de eléctrizar. 259.
Eléctricidad en el vacío. 267.
Eléctrtcidad atmósferica y meteorología eléctrica. 271.
De los Relámpagos Rayos y Truenos. 274.
Estrellás errantes. 286.
Fuego de Santelmo, ó Castor y pólux. 288.
Ámbulones ó fuegos fatuos. pag. 289.
Fuegos lambentes. 283.
De la Aurora boreal y austral. 294.
Bombas ó manguas. 299.
Volcanes. 302.
Terremotos. 308.
Noctulica ó mar luminosa. 314.
Del Magnétismo. 318.
Del Galbánismo. 327.
Opinion de Galbani. 330.
Sistema de Humboldt. 332.
Sistema de Creve. 337.
Teoría de Volta. 340.
De las analogías entre el fluido eléctrico, y el galbánico. 344.
De la influencia del fluido galbánico en la vitalidad física de los animales, y en su movimiento múscular. 350.
De la Pila de Volta. 358.
De los varios métodos de galbanizar. 365.

Figura 2- Indice correspondinte a la parte sobe Electrcidad y Galbanismo publicado en los Elementos de Física Experimental.

El interés de Antonio Cibat por el Galvanismo y la relación de la electricidad con el cuerpo humano queda constatado a partir de su llegada como profesor en el Colegio de Cirugía de Barcelona en 1797 y los trabajos que presentó en el mismo. Así en 1798 presenta una disertación titulada "Sobre el trismus traumático". Posteriormente en 1799 presenta "Solución a los objeciones al trismus traumático" y en 1806 "Continuación de los ensayos experimentales con convulsiones". Paralelamente presentó en la Academia de Ciencias y Artes de Barcelona su memoria sobre "trismus traumático" en 1798. [3], Previamente en Madrid había presentado el 11-12-1794 un *"Ensayo sobre el trismos traumatico: o sea la ineficacia de los antiespasmódicos comúnmente usados para la curación", Lligall 3, Ms. 914 Archivo histórico de Valdecilla, Madrid.*

Este interés por el Galvanismo fue compartido por otros colegas [4], entre los que podemos destacar a Domenec

Bover en Barcelona (Discurso sobre el Galvanismo en 1802) o Pedro Gutierrez Bueno (Observaciones sobre el Galvanismo según se hallan en el curso de la Practica Química, Madrid 1803).

En este artículo nos centraremos en la visión que da Antonio Cibat en su libro [5] de Física Experimental de 1804. La primera constatación, es que a diferencia de los otros temas de Física Experimental expuestos, incluidos las cuestiones básicas de electricidad, Cibat presenta una introducción del fenómeno descubierto por Galvani, para después presentar las opiniones de Galvani, Humboldt, Creve y Volta.

En este sentido Cibat empieza diciendo *"...Se entiende comúnmente hablando por Galbanismo aquella propiedad en virtud de la qual se excitan movimineto s espasmódicos en el sistema de nervios y órganos musculares en que parecía estar extinguido el principio de la vida...."* Así mismo indica que *"... no solamente la acción de los metales obra sobre los órganos del movimiento, si que también se extiende a afectar las ensaciones. Mucho antes del descubrimiento de Galbani, había observado Sulcer que juntas una lámina de zinc y otra de plata, y aplicadas asi unidas a l a lengua, se producía en esta una sensación que no causaban separadas ni la lámina de plata ni la de zinc..."*

A continuación empieza con las diferentes opiniones existentes para explicar los fenómenos observados. El método utilizado es presentar una sucinta descripción sobre la interpretación que hace cada uno de estos autores, para a continuación iniciar una discusión basada en experimentos en algunos casos realizados por el propio Cibat para contrastar la certitud de la propuesta formulada.

Así empieza de forma sistemática con la opinión de Galvani.

"...Opinión de Galbani. Mira este físico a los músculos y nervios como otras tantas botellas de Leyden electrizadas de dos modos distintos, es decir, la superficie exterior de los nervios y músculos negative, y la interior positive, de cuya suposición infiere que establecida una combinación ente ambas, a beneficio de un excitador se descarga la electricidad excedente de la superficie electrizada positive, y pasa a la eléctrica negative, con lo que se excitan por la corriente de dicho fluido las convulsiones o movimientos musculares..."

En la discusión indica *".... Un gran número de físicos no-convienen con la expuesta teoría fundados en que si en los fenómenos galbánicos fueran sus excitaciones ocasionadas por la corriente de dicho fluido, producida a la manera de la descarga de una botella de Leyden electrizada, la superficie interior de los nervios, y la exterior de los músculos estando en comunicación deberían producirse en ellos convulsiones..."*

Sigue a continuación Cibat exponiendo los argumentos en contra de la interpretación de Galbani, para pasar al final a mostrar aquellas evidencias que *"...afianzan la opinión de Galbani...."*

Finalmente concluye *"... **La contradicción que suponen entre el descargarse por una sola vez que se ponga un excitador que comunique en las dos superficies de una botella de Leyden, y a lo mas con dos, y no descargarse sino con muchas la pierna de una rana, para nosotros no es un argumento que destruya el sistema de Galbani, por quanto creemos que la pierna de una rana tiene en sus nervios y superficie interior muscular una afinidad orgánico-química de que carece la botella de Leyden, por la que segrega, o recibe y acumula sin interrupción fluido eléctrico..."***

Esta argumentación es relevante en el contexto de la controversia Volta-Galvani sobre el origen de la electricidad animal y su similitud con el fluido eléctrico como indicaremos más adelante.

A continuación Cibat introduce la hipótesis de Humboldt:

"... (Humboldt) pretende que sin metales hay galvanismo, y que los metales solo sirven para aumentar la eficacia galvánica, quando la irritabilidad escasea. Para probar su modo de pensar, supone que la materia galbánica acumulada en los músculos se desprende de ellos en razón directa de los obstáculos que encuentra en la cadena..." y a continuación indica hasta 10 corolarios que infiere Humboldt, entre los que destacamos por su falsedad el noveno *"...El fluido galvánico atraviesa con más facilidad las substancias animales que las metálicas..."*

Cibat hace una crítica sistemática de los argumentos de Humboldt indicando experimentos realizados por el propio Cibat que no coinciden o entran en contradicción con los postulados de Humboldt. Así indica en su libro Cibat *" ...a pesar de que en la práctica de dichos experimentos, y del que sigue hemos tenido presentes las citadas condiciones, y demás circunstancias necesarias no hemos podido lograr lo que Humboldt nos promete en su obra..."*

En la referencia a los argumentos expuestos por Creve, Cibat indica: *"...Este Autor opina que los metales por la mayor afinidad que tienen con el oxígeno que con el hidrógeno del agua, la descomponen, lo que produce una irritación en las fibras musculares seguida de movimientos convulsivos..."*. Esta opinión incide en la relación entre los fenómenos galvánicos y los procesos químicos.

Cibat no es químico y así lo indica en su libro *"...No tenemos a la verdad conocimientos suficientes para formar opinión en la presente materia..."*. Pero concluye indicando *"... Así pues ya que en la física se tiene por regla la más segura que como se puedan explicar los fenómenos por fuerzas conocidas, no se debe recurrir a otras que no lo son...puede por la misma razón asegurarse, que la materia eléctrica animal es la principal causa de los fenómenos galvánicos, ya sea que esta se ponga en movimiento por la oxidación, o bien que la oxidación sea un efecto de la misma..."*

Finalmente, pasa a exponer Cibat la teoría de Volta. Antes de introducirla hace un resumen de las opiniones anteriores indicando:*"...Dexamos dicho el modo de*

pensar de Galbani directamente controvertido por Humboldt, y por incidencia, o indirecte por Creve, pero como quanto mas singulares son los fenómenos, tanto más se aviva la curiosidad de los hombres en examinar sus causas, difícilmente se hallaría en física un invento que haya dado motivo a tantas disputas como el galvanismo, y que haya hecho en poquísimo tiempo tantos progresos…"

En cuanto a la teoría de Volta, Cibat indica: *"... La opinión de Volta, está fundada en que los músculos en su superficie interior, y los nervios que por ellos se distribuyen, están cargados de electricidad, al modo de las botellas de Leyden, y que estableciendo comunicación entre ambas superficies interior y exterior, se verifican unas descargas eléctricas, que ocasionan las convulsiones…".* Así remarca: *"…Todos los físicos convienen en que el fluido eléctrico modificado por el organismo animal, es uno de sus principios…"* y finaliza indicando ***"…Estamos ciertos de que podemos con fundamento afirmar que la teoría de Volta fundada en el desequilibrio eléctrico, es por la que se explica con más exactitud y conformidad el galvanismo. Supone este A. (autor) que en la producción de los fenómenos galbánicos obra un fluido de una naturaleza particular, hasta el presente desconocido, el que se acumula en la fibra sensible, y al que no se le puede dar otro nombre que el fluido eléctrico animal…"***

Concluye estas exposiciones Cibat con un capítulo destinado a las analogías entre el fluido eléctrico y el galbánico. Así indica *"...opinamos con un gran número de físicos, que el fluido galbánico es de la naturaleza del eléctrico…"*

Finaliza Cibat con una premonición sobre la influencia que puede tener el conocimiento, detección y control del fluido eléctrico animal en las aplicaciones clínicas. Dice Cibat ***"… El reyno mineral nos ofrece exemplos manifiestos de las modificaciones que la naturaleza executa en el electricidad de ciertos cuerpos, lo que no promete que algún día llegaremos à conocer unos procederes semejantes en la electricidad animal, y con sus conocimientos podremos determinar su acción…"***

Finaliza Cibat el primer volumen de sus elementos de Física Experimental mostrando diferentes ejemplos sobre la influencia del fluido galvánico en la vitalidad física de los animales y en su movimiento muscular. Un capítulo de electrofisiología en el que por ejemplo se indica: *"…Entre los procederes de los pulmones en la segregación del oxígeno para los efectos insinuados, y los del cerebro en la segregación o desenvolvimiento del fluido galbánico, hallamos un gran número de relaciones. El cerebro creemos que es el disco de la máquina eléctrica animal, y los nervios los conductores; …Cargados naturalmente los nervios y músculos de dicho fluido, y puesto el cerebro por la voluntad en acción, transmite por los nervios con la velocidad que es natural al fluido galbánico, las cantidades suficientes y necesarias para vencer el poder aislante de la membrana propia de los músculos…por lo que nos ha enseñado nuestra atenta observación creemos poder sostener que el fluido eléctrico animal es la causa de estos efectos, y esperamos que la sucesión de los tiempos , y la aplicación de los sabios corroborará nuestra opinión…"*

3. La controversia Galvani-Volta

Desde la realización del experimento de Galvani en septiembre de 1786, publicado en 1791, [6], un encendido debate se desarrolló hasta 1845 sobre las causas que fundan la electrofisiología con diferentes niveles de debate. Desde si el galvanismo era un fenómeno similar a la electricidad o completamente diferente, hasta los partidarios de la teoría de Volta con la existencia de una fuerza de contacto y los partidarios de explicar los fenómenos mediante procesos químicos [7]. En este debate de gran complejidad participaron numerosos científicos.

Hoy sabemos que tanto Volta como Galvani tenían razón parcialmente.

A este respecto Cibat indica *"…Los físicos disputan qual sea el estimulante que da lugar a estos fenómenos. Unos piensan ser una substancia extraña á los órganos, que se une a ellos quando practicamos los referidos ensayos. Otros creen que es uno de los principios de que se componen, modificado por los procederes orgánico-químicos; pero nosotros nos inclinamos á que es una materia eléctrica animal, o una materia eléctrica modificada por los procederes de la vitalidad, por quanto vemos que las corrientes eléctricas no producen efectos iguales á los del fluido galbánico…"* .

Cibat participó activamente en esta controversia y dió a conocer las nuevas ideas que daban lugar a este nuevo ámbito de la electrofisiología en nuestro país. Hace ya doscientos años fue un precursor de la necesidad de combinar las ciencias básicas con la medicina y la cirugía. Un verdadero pionero de la ingeniería biomédica en nuestro país.

Referencias

[1] Gaceta de Madrid 2 de enero 1812 pag 8. (Erróneamente algunos autores indican 1812 como fecha de su fallecimiento debido a que su esquela apareció en la Gaceta de Madrid en Enero de 1812, aunque falleció el 20 de diciembre de 1811, como se indica en la misma).

[2] Palmero J.R. Nota sobre Antonio Cibat y la Cátedra de Física Experimental de Barcelona. (un proyecto de 1807) DYNAMIS Acta Hiapanica ad Medicinae Scientiarumque Historiam Illustrandam. Vol 2, 1982 pp 357-362.

[3] Perez, N. Anatomia, química y física experimental en el Real colegio de Barcelona. Tesis doctoral 2007 UAB.

[4] Perez N. Medicine and Science in a new medical-surgical context: The Royal College of Surgery of Barcelona (1760-1843) Medicine Studies 2010. Vol 2, pp 37-48

[5] Cibat A. Elementos de Fisica Experimental Barcelona 1804. Biblioteca de la Universitat de Barcelona

[6] Galvani L. "De viribus electricitatis in motu musculari commentaries"Bononiae 7 (1791) pp 363-418

[7] Kragh H. Confusion and controversy: Nineteenth century Theories of the Voltaic Pile. BEVILACQUA and FREGONESE eds. (2000), pp. 133-57.

Discriminación de ritmos desfibrilables en pacientes adultos y pediátricos

S. Ruiz de Gauna Gutiérrez, J. Ruiz Ojeda, D. González Otero, U. Ayala Fernández, E. Alonso González

Departamento de Electrónica y Telecomunicaciones, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Bilbao, España, {sofia.ruizdegauna,jesusmaria.ruiz,unai_ayala,erick_alonso}@ehu.es, digna.gonzalez@gmail.com

Resumen

El diseño de algoritmos de discriminación de arritmias desfibrilables para pacientes adultos y pediátricos requiere la búsqueda de parámetros de discriminación que sean eficientes independientemente del grupo de edad al que se apliquen. En este trabajo se definen dos parámetros en diferentes dominios de la señal y se estudia su capacidad de discriminación con una base extensa de registros ECG de pacientes adultos y pediátricos. Se demuestra que una combinación de ambos parámetros permite obtener una sensibilidad y especificidad adecuadas simultáneamente en pacientes adultos y pediátricos. Sin embargo, se constata la dificultad que presenta la discriminación de las taquicardias ventriculares pediátricas. La discriminación entre taquicardias ventriculares y taquicardias supraventriculares pediátricas es un reto tanto a la hora de adaptar un algoritmo de adultos para su uso pediátrico como a la hora de diseñar un único algoritmo de discriminación válido para pacientes de ambos grupos de edad.

1. Introducción

La parada cardiorrespiratoria (PCR) es la principal causa de muerte en la población adulta del mundo industrializado [1]. La mayor parte de las PCR ocurren fuera del hospital y el tratamiento aplicado por los equipos de emergencias incluye la desfibrilación, habitualmente a través del desfibrilador externo automático (DEA). El algoritmo de discriminación de ritmos (en adelante, ADR) del DEA analiza el ECG de superficie del paciente y recomienda el suministro de una descarga eléctrica si se detecta una arritmia ventricular maligna: fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) rápida. La PCR es 10 veces menos frecuente en niños que en adultos. Sin embargo, solo en EE.UU. se estima que 16000 niños mueren cada año de PCR [2]. Además, el impacto social y emocional por la muerte de un niño es muy grande debido a su elevada expectativa de vida.

En 2003 el Internacional Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recomendó el uso del DEA en niños de 1 a 8 años [3] basándose en las evidencias aportadas por dos estudios independientes [4, 5]. Desde 2005 las guías de resucitación recomiendan la adaptación de los DEA para su uso pediátrico. Para ello, es necesario demostrar que el ADR es preciso en la detección de arritmias desfibrilables pediátricas.

Los estudios de Atkinson y Cecchin [4, 5] analizaron el comportamiento de dos ADR diseñados para pacientes adultos con pacientes pediátricos y aportaron buenos valores de especificidad (habilidad para la detección de ritmos no-desfibrilables) y sensibilidad (habilidad para la detección de ritmos desfibrilables) para ritmos FV. Sin embargo, la sensibilidad para las TV pediátricas fue menor que la recomendada por la AHA. En 2008 un tercer estudio demostró que un ADR diseñado para adultos no cumplía la recomendación AHA de especificidad para las taquicardias supraventriculares (TSV) de pacientes pediátricos [6].

Existen importantes diferencias en la forma de onda, frecuencia y amplitud de la señal ECG entre pacientes pediátricos y adultos [5, 7, 8]. En este trabajo se han definido dos parámetros para la discriminación de ritmos desfibrilables intentando que estos se vean mínimamente afectados por estas diferencias y por tanto puedan aplicarse a ambos tipos de pacientes. Los resultados obtenidos son útiles tanto para poder adaptar un ADR de adulto para su uso pediátrico como para diseñar un único ADR optimizado para pacientes adultos y pediátricos conjuntamente, y centran el problema en la discriminación entre ritmos TSV (no-desfibrilables) y TV (desfibrilables) pediátricas.

2. Base de registros

En este estudio se utiliza una base de registros ECG de pacientes pediátricos y adultos obtenidos de fuentes intra y extra-hospitalarias. La base de registros contiene ritmos desfibrilables (FV y TV rápida) y no-desfibrilables: ritmos sinusales normales (RSN) y TSV. Las TV se consideran desfibrilables para frecuencias superiores a 150 latidos por minuto (lpm) en adultos y 20 lpm por encima del valor normal para su edad en niños [4]. Tres cardiólogos asignaron un tipo de ritmo y una recomendación de ritmo desfibrilable o no-desfibrilable para cada registro. La Tabla 1 proporciona un resumen de la composición de la base de registros. Los registros pediátricos aparecen divididos en tres grupos de edad: menores de 1 año, entre 1 y 8 años y mayores de 8 años.

La base de adultos contiene 955 registros de 820 pacientes, 574 desfibrilables de 541 pacientes y 381 registros no-desfibrilables de 351 pacientes. La duración media de los registros es de 13.0±5.3 s, 15.4±4.2 s para

los no-desfibrilables y 11.4±5.4 s para los desfibrilables. Fueron recopilados de tres fuentes distintas: bases públicas de registros (MIT-BIH y AHA); estudios de electrofisiología en dos hospitales españoles (Basurto y Donostia) y de los servicios de emergencias de Madrid y del País Vasco.

La base pediátrica contiene 986 registros de 612 pacientes pediátricos y adolescentes con edades entre 1 y 20 años (media 7.1±4.5 años). 862 registros de 579 pacientes son no-desfibrilables y 124 registros de 49 pacientes son desfibrilables. De un mismo paciente se ha permitido obtener más de un registro de un mismo ritmo cuando la morfología de los registros era diferente. La duración de los registros es de 13.7±9 s, 14.1±9.3 s para los registros no-desfibrilables y 10.9±4.9 s para los desfibrilables. El número de registros pediátricos desfibrilables es bajo, 58 FV de 22 pacientes y 66 TV de 36 pacientes. Todos los estudios realizados con pacientes pediátricos presentan esta limitación [4, 5, 6] debido a la dificultad de obtener registros de actividad ventricular en pacientes pediátricos. Los registros fueron recopilados retrospectivamente de forma intra-hospitalaria a partir de tiras de papel pertenecientes a l a historia clínica del paciente o en formato digital correspondiente a estudios de electrofisiología. Se recopilaron en cinco hospitales españoles (Cruces, Donostia, la Paz, Gregorio Marañón y san Joan de Deu). Todos los registros fueron almacenados con un formato digital común y una frecuencia de muestreo de 250 Hz.

Ritmo	Adultos		Pediátricos					
			<1 año		1–8 años		>8 años	
Desf.								
FV	374	(374)	3	(1)	18	(11)	37	(10)
TV	200	(200)	8	(4)	39	(19)	19	(13)
No-desf.								
RSN	292	(292)	14	(13)	312	(280)	214	(161)
TSV	89	(89)	38	(29)	147	(103)	137	(104)
Total	**955**	**(820)**	**63**	**(39)**	**516**	**(357)**	**407**	**(216)**

Tabla 1. *Número de registros recopilados por tipo de ritmo y por grupo de edad. El número de pacientes de cada ritmo se indica entre paréntesis.*

En la Tabla 2 se presenta la frecuencia cardiaca promedio por cada tipo de ritmo y grupo de edad. Los registros FV, a los que no se les puede asociar una frecuencia cardiaca, fueron excluidos del análisis.

Ritmo	Adultos	Pediátricos			
		Total	<1 año	1–8 años	>8 años
Desf.					
TV	241 (58)	232 (54)	226 (31)	247 (57)	206 (46)
No-desf.					
RSN	74 (15)	98 (21)	122 (19)	102 (19)	90 (20)
TSV	131 (32)	187 (40)	186 (45)	194 (39)	180 (39)

Tabla 2. *Frecuencia cardiaca media expresada en lpm (entre paréntesis, desviación estándar) de los registros adultos y pediátricos, salvo para los ritmos FV.*

Se observa cómo la frecuencia cardiaca de los ritmos RSN disminuye al aumentar la edad y que la frecuencia cardiaca en los ritmos TSV bastante más elevada en pacientes pediátricos que en adultos. Los resultados están en concordancia con los publicados en la literatura aunque las categorías de edad no son exactamente las mismas [9, 10].

3. Parámetros para la discriminación de ritmos desfibrilables

Los ritmos desfibrilables se caracterizan por una ineficiente contracción ventricular, que se manifiesta en el ECG por la ausencia de complejos QRS estrechos. En esta sección se describen dos parámetros para identificar la presencia de complejos QRS en el dominio de la pendiente y en el dominio del tiempo. Los parámetros se calcularon sobre segmentos de ECG de 3.2 s de duración y se utilizaron como máximo 3 segmentos por registro.

3.1. Dominio de la pendiente

El ECG de un ritmo sinusal normal presenta una variación lenta la mayor parte del tiempo salvo durante los complejos QRS, donde presenta una variación muy rápida de muy corta duración. Esto no sucede así en ritmos desfibrilables, caracterizados por complejos QRS anchos (TV) o por la ausencia de los mismos (VF). Esta diferencia puede caracterizarse a partir de la pendiente de la señal ECG.

En primer lugar, se calcula la pendiente como la primera diferencia del segmento ECG previamente procesado mediante un filtro paso-banda 0.5-30 Hz (Butterworth, orden 10). El valor de la pendiente se eleva al cuadrado y se normaliza a amplitud unidad:

$$x_d[n] = \left(x_{ecg}[n+1] - x_{ecg}[n]\right)^2$$

$$\overline{x_d}[n] = \frac{x_d[n]}{\max\{x_d[n]\}}$$

Se define el parámetro *sBW* como el percentil 25 de los valores de $\overline{x_d}[n]$, escalado por un factor igual a 1000. Se esperan valores de *sBW* pequeños en presencia de ritmos con complejos QRS estrechos (no-desfibrilables) y elevados en caso contrario.

3.2. Dominio del tiempo

En un ritmo normal con complejos QRS bien definidos, existen largos intervalos de tiempo donde las muestras toman valores alrededor de la línea base o isoeléctrica, si bien estos intervalos se reducen a medida que la frecuencia cardiaca aumenta. En el caso de ritmos desfibrilables, la proporción de tiempo del ECG alrededor de la línea base es muy pequeña debido a la actividad ventricular. Esta diferencia entre ritmos desfibrilables y no-desfibrilables está muy relacionada con la presencia o no de complejos QRS.

Para cuantificar estas diferencias, el segmento ECG se preprocesa con un filtro paso-banda Butterworth de orden 10 de 5-30 Hz. La elevada frecuencia de corte inferior del filtro permite eliminar las ondas P y T y enfatizar la presencia de complejos QRS. El ECG preprocesado se normaliza a amplitud unidad. El parámetro *bC* se define como la proporción de muestras del ECG normalizado de valor dentro del rango ± 0.1. Se esperan valores de *bC* elevados para los segmentos con complejos QRS (no-desfibrilables) y pequeños para los ritmos ventriculares.

3.3. Clasificación

Los dos parámetros se combinaron mediante un clasificador binario basado en un modelo de regresión logística múltiple. Para la clasificación se asignó un 1 (no-desfibrilable) a los segmentos con complejos QRS estrechos y un 0 en otro caso (ritmos desfibrilables). La variable del modelo (Y) y la probabilidad de ocurrencia de un segmento no-desfibrilable (P_{ND}) se definieron como:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot sBW + \beta_2 \cdot bC$$

$$P_{ND} = \frac{e^Y}{1+e^Y}$$

El umbral de decisión se ajustó a P_{ND} = 0.5, es decir, el segmento se clasificó como no-desfibrilable para $P_{ND} > 0.5$ ($Y < 0$) o como desfibrilable para $P_{ND} \leq 0.5$ ($Y \leq 0$). Los coeficientes β_i de la regresión se calcularon utilizando Matlab (MathWorks, Natick, MA).

4. Resultados

En la Figura 1 se presenta, mediante *box plots*, la distribución de los valores de cada parámetro por tipo de ritmo y para todos los segmentos ECG, sin distinguir por grupos de edad.

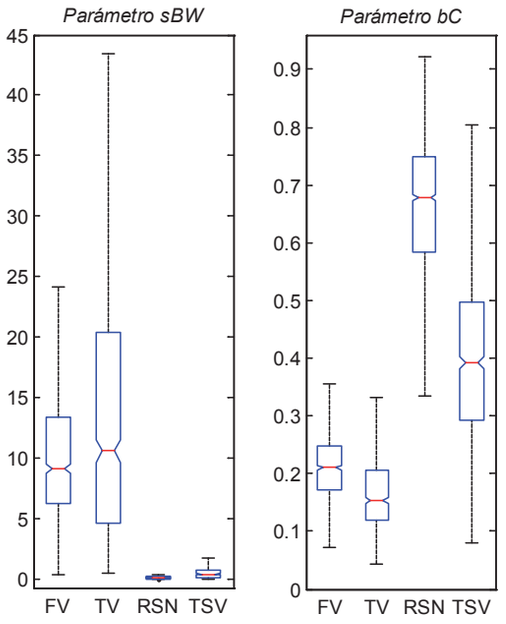


Figura 1. *Distribución de los valores de sBW y bC por tipo de ritmo.*

El valor medio (entre paréntesis, desviación típica) del parámetro *sBW* para los segmentos desfibrilables fue 12.17 (12.4) y para los segmentos no-desfibrilables 0.37 (0.82). El valor medio del parámetro *bC* para los segmentos desfibrilables fue 0.20 (0.07) y p ara los segmentos no-desfibrilables 0.57 (0.18).

Los resultados de sensibilidad y especificidad obtenidos con el clasificador basado en la combinación de ambos parámetros se muestran en la Tabla 3. La sensibilidad (especificidad) se ha calculado como la proporción de segmentos de 3.2 s clasificados correctamente como desfibrilables (no-desfibrilables). Estas figuras se presentan en la tabla para cada tipo de ritmo de forma global, para el grupo de adultos y para el grupo pediátrico, junto con los valores de la recomendación AHA para el comportamiento de los ADR en equipos comerciales [11].

Ritmo	Sensibilidad/Especificidad (%)			
	Total	Adultos	Pediátricos	Valores AHA
Desf.				
FV	95.0	95.2	93.5	>90
TV	90.1	93.4	79.6	>75
No-desf.				
RSN	99.6	99.3	99.8	>99
TSV	95.1	95.5	95.0	>95

Tabla 3. *Sensibilidad y especificidad de la clasificación por tipo de ritmo, global y por grupos de edad, de los segmentos ECG.*

En todos los casos se superan los valores fijados por la recomendación AHA. Sin embargo, la sensibilidad desciende a 79.6% en las TV pediátricas.

Los resultados globales de sensibilidad/especificidad para los segmentos desfibrilables vs. no-desfibrilables son 93.1/98.2% para todos los segmentos, 94.6/98.4% para adultos y 86.0/98.1% para los pacientes pediátricos.

5. Discusión y conclusiones

Los dos trabajos que avalaron la recomendación del ILCOR para el uso del DEA en pacientes pediátricos demostraron que dos ADR diseñados para adultos tenían una alta especificidad con ritmos pediátricos. Sin embargo, ambos estudios presentaron problemas para la clasificación correcta de las TV pediátricas. En [5] la sensibilidad TV era del 71% y en [4] los resultados no eran significativos porque solo había 3 registros TV en la base de datos. Con una metodología similar, Atkins et al. comprobaron que un ADR diseñado para adultos fallaba en la identificación de TSV pediátricas, con una especificidad de 87% [6]. Para solucionar el problema fue necesario incorporar nuevos criterios de detección al ADR en estudio.

El objetivo de este trabajo no ha sido el diseño de un ADR válido para pacientes pediátricos y adultos. Simplemente se ha tratado de analizar el comportamiento de dos parámetros de discriminación entre ritmos desfibrilables y no-desfibrilables con una base de

registros adultos y pediátricos. Definidos en dos dominios diferentes de la señal (pendiente y tiempo), su habilidad se basa en su capacidad para detectar la presencia de complejos QRS suficientemente estrechos. Si en la señal ECG se identifican complejos QRS de corta duración se puede afirmar que el ritmo es no-desfibrilable. La hipótesis inicial que sustenta este trabajo es que pueden identificarse parámetros de discriminación relativamente independientes de las diferencias morfológicas entre el ECG adulto y pediátrico, relacionadas fundamentalmente con la frecuencia cardiaca y la duración del complejo QRS.

Las figuras de sensibilidad y especificidad obtenidas combinando los dos parámetros estudiados cumplen las recomendaciones AHA para los tipos de ritmos analizados. Esto significa que pueden diseñarse algoritmos que detecten de forma eficaz la presencia o no de complejos QRS estrechos con independencia de la edad del paciente.

Sin embargo, se observa una sensibilidad excesivamente baja para las TV pediátricas (79.6%). La razón de este valor se encuentra en la dificultad de discriminar TSV y TV pediátricas. En muchos casos la frecuencia cardiaca de las TSV pediátricas está por encima del límite de las TV desfibrilables pediátricas y además presentan complejos QRS de duración elevada. Esto significa que para adaptar un ADR diseñado para adultos para su uso pediátrico sería necesario introducir un nuevo algoritmo de discriminación TSV/TV [12].

Aunque se ha comprobado que pueden utilizarse parámetros de discriminación de ritmos desfibrilables que sean útiles independientemente de la naturaleza adulta o pediátrica del ritmo analizado, para desarrollar un ADR válido para ambos grupos de edad parece también necesario introducir un nuevo algoritmo de discriminación TSV/TV.

El diseño de un único algoritmo para pacientes adultos y pediátricos debe incorporar otras etapas de decisión, cuyo análisis está fuera del alcance de este trabajo. En general, el ADR debiera incluir un algoritmo para la detección de ritmos no-desfibrilables con muy poca actividad eléctrica, como asistolias o ritmos idioventriculares; un algoritmo de discriminación entre FV (siempre desfibrilable) y TV (desfibrilable por encima de un umbral de frecuencia) y, como ya se ha explicado, un algoritmo de discriminación TSV/TV para evitar el diagnóstico erróneo de las TV pediátricas.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto TEC2009-10460) y del Gobierno Vasco (Programas de Formación y Perfeccionamiento de Personal Investigador) y, especialmente, a Osatu S. Coop. (Ermua, Vizcaya) por su cooperación en el proceso de recopilación de registros ECG.

Referencias

[1] Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for re suscitation. Circulation, vol 110, sup 21, 2004, pp 3385 -97 (ISSN: 0009-7322).

[2] Sirbaugh PE, Pepe PE, Shook JE et al. A prospective, population-based study of the demographics, epidemiology, management and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. Ann Emerg Med, vol 33, sup 2, 1999, pp 174-84 (ISSN: 0196-0644).

[3] Samson RA, Berg RA, Bingham R et al. Use of automated external defibrillators for c hildren: an update: an advisory statement from the pediatric advanced life support task force, International Liaison Committee on Re suscitation. Circulation, vol 107, sup 25, 2003, pp3250-5 (ISSN: 0009-7322).

[4] Atkinson E, Mikysa B, Conway JA et al. Specificity and sensitivity of automated external defibrillator rhythm analysis in infants and children. Ann Emerg Med, vol 42, sup 2, 2003, pp 185-96 (ISSN: 0196-0644).

[5] Cecchin F, Jorgenson DB, Berul CI e t al. Is arrhythmia detection by automatic external defibrillator accurate for children? Sensitivity and specificity of a n automated external defibrillator algorithm in 696 pe diatric arrhythmias. Circulation, vol 103, sup 20, 2001, pp 2483-8 (ISSN: 0009-7322).

[6] Atkins DL, Scott WA, Blaufox AD et al. Sensitivity and specificity of an automated external defibrillation algorithm designed for pediatric patients. Resuscitation, vol 76, sup 2, 2008, pp 168-74 (ISSN: 0300-9572).

[7] Aramendi E, Irusta U, Pastor E et al. ECG spectral and morphological parameters reviewd and updated to detect adult and paediatric life-threatening arrhythmia. Physiological Measurement, vol 31, sup 6, 2010, pp 749-61 (ISSN: 0967-3334).

[8] Rustwick B, Geheb F, Brewer J and Atkins D. Electrocardiographic characteristics for a utomated external defibrillator algorithms are different between children and adults. Circulation, vol 116, 2007 (ISSN: 0009-7322).

[9] Chan TC, Sharieff GQ and Brady WJ. electrographic manifestations: pediatric ECG. J Emerg Med, vol 35, sup 4, 2008, pp 421-30 (ISSN: 0736-4679).

[10] Finley JP and Nnugent ST. Heart rate variability in infants, children and young adults. J Auton Nerv Syst, vol 51, sup 2, 1995, pp 103-8 (ISSN: 0165-1838).

[11] Kerber RE, Becker LB, Bourland JD et al. Automatic external defibrillators for public access defibrillation: recommendations for specifying and reporting arrhythmia analysis algorithm performance, incorporating new waveforms, and enhancing safety. A statement for he alth professionals from the American Heart Association Task Force on A utomatic External Defibrillation, Subcommittee on AED Safety and Efficacy. Circulation, vol 95, sup 6, 1997, pp 1677-82 (ISSN: 0009-7322).

[12] Irusta U and Ruiz J. An algorithm to discriminate supraventricular from ventricular tachycardia in automated external defibrillators valid for a dult and paediatric patients. Resuscitation, vol 80, sup 11, 2009, pp 1120-33 (ISSN: 0300-9572)

Características de los potenciales epicárdicos de pacientes con síndrome de Brugada: aplicación del problema inverso

J. Pedrón Torrecilla[1], A.M. Climent[1], J. Millet[2], P. Berne[2], J. Brugada[2], R. Brugada[3], M.S. Guillem[1]

[1] BIO-ITACA, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

[2] Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

[3] Centre de Genètica Cardiovascular, Girona, España

Resumen

El síndrome de Brugada (SBr) causa la muerte súbita en pacientes con una estructura cardiaca normal. La manifestación del SBr es dinámica y muchos pacientes no muestran signos del síndrome durante el registro ECG. Los electrogramas (EGMs) de los pacientes con SBr muestran un retraso en la conducción y fraccionamiento en la zona del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) y, por lo tanto, podrían utilizarse para su diagnóstico, requiriendo para ello un procedimiento invasivo. Se han registrado mapas de potenciales de superficie (BSPM) de 67 derivaciones en 6 pacientes con SBr y 6 controles, calculando sus EGMs mediante la resolución del problema inverso de la electrocardiografía mediante el método de Tikhonov. Los EGMs calculados presentan tiempos de activación y duraciones del complejo QRS similares en el ápex y en el septo. Sin embargo, los EGMs del TSVD mostraron una activación más tardía en pacientes con SBr que en los controles (58 ± 7 vs 39 ± 5 ms, p <0,01) y sus EGM mostraron una mayor duración (122 ± 22 vs 85 ± 8 ms, p <0,01). Los EGMs calculados para pacientes con SBr mostraron anomalías consistentes, como las observadas en estudios electrofisiológicos, y podría ser utilizado para el diagnóstico y caracterización no invasiva del síndrome de Brugada.

1. Introducción

El síndrome de Brugrada (SBr) es un síndrome hereditario que causa la muerte súbita en pacientes con una estructura cardiaca normal [1]. El SBr es diagnosticado en base al historial clínico y familiar del paciente y a partir de un patrón característico del ECG, mostrando un segmento ST en forma de cueva ≥ 0.2 mV en las derivaciones precordiales derechas (siendo el ECG tipo I) [2]. Sin embargo, la manifestación clínica suele ser dinámica y muestra variaciones en el tiempo, incluyendo la normalización transitoria del segmento ST y la conversión a una onda ST con un patrón de tipo silla de montar. Los pacientes con SBr presentan ECGs de tipo I o de tipo silla de montar con una probabilidad similar durante el seguimiento, pero la mitad de sus ECGs no muestran ninguna anormalidad [3]. Aunque los segmentos ST de tipo silla de montar están vinculados al SBr, ya que generalmente se encuentran en este grupo de pacientes, no se consideran como diagnóstico a menos que se conviertan a un ECG de tipo I tras la administración de ajmalina o flecainida [4]. Los estudios experimentales han demostrado que el retraso debido a la heterogeneidad y la conducción en el epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) contribuyen a las características observadas en el ECG de los pacientes con SBr [5], [6].

Sin embargo, la influencia de las anormalidades de la despolarización y repolarización en la génesis del ECG en los pacientes con SBr es todavía un tema de debate [7]: mientras que algunos grupos creen que el retraso de la despolarización en el TSVD es la principal causa del patrón mostrado en los ECGs de los pacientes con SBr [8] [9], otros grupos apoyan la hipótesis de que pueda ser causada por la heterogeneidad transmural de la morfología de los potenciales de acción en la región del TSVD [10], [11]. A pesar de que estas hipótesis no son completamente excluyentes, sería de gran importancia determinar cuál es el mecanismo predominante en los pacientes con SBr con el fin de desarrollar herramientas que puedan aumentar la efectividad en el diagnóstico del síndrome. El análisis de la actividad eléctrica mediante el registro de electrogramas (EGM) epicárdicos o endocárdicos es una herramienta valiosa para la comprensión de esta patología. De hecho, los EGM registrados en el TSVD han revelado que la activación eléctrica en esta región está retrasada y es discontinua, lo cual se refleja en un retraso y fraccionamiento del EGM [12].

Sin embargo, el registro del EGM es un procedimiento invasivo que se realiza únicamente en pacientes ya diagnosticados con el síndrome y por este motivo no se utiliza como herramienta diagnóstica. En este estudio se calcularon los EGMs a partir de registros de superficie y la resolución del problema inverso de la electrocardiografía. Los EGMs calculados para los pacientes con SBr se han comparado con los de los sujetos control en términos de su tiempo de activación y duración.

2. Métodos

2.1. Población de pacientes

Se han incluido 6 pacientes diagnosticados con SBr y 6 sujetos control en este estudio. El diagnóstico clínico de los pacientes con SBr se realizó previamente a nuestro estudio y en base a la presencia de una elevación del segmento S de tipo cueva ≥ 0.2 mV en las dos derivaciones precordiales derechas, tanto de forma espontánea como tras la administración de ajmalina o flecainida. Los sujetos normales seleccionados no tenían

antecedentes de cardiopatía previa y tenían un ECG normal en estado de reposo.

2.2. Registro BSPM

Se registraron un total de 64 derivaciones simultáneamente durante 2 minutos, además de los 3 electrodos de las extremidades. Los electrodos se montaron en un chaleco ajustable [13] en los lugares representados en la figura 1. Las señales fueron adquiridas a una frecuencia de muestreo de 2048 Hz, con una resolución de 1 mV y un ancho de banda de 500 Hz. Antes de comenzar la adquisición, se inspeccionó visualmente la calidad de las señales de todos los electrodos. Posteriormente, todos los registros ECG fueron almacenados para su procesamiento posterior. Las derivaciones estándar del ECG fueron obtenidas a partir de las posiciones más similares a las derivaciones estándar del ECG (ver figura 1).

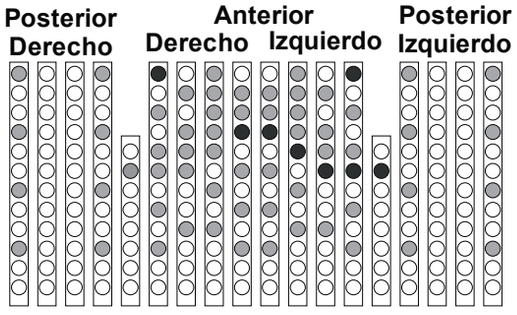


Figura. 1. *Posición de los electrodos en nuestro sistema BSPM. Los círculos negros se corresponden a la localización aproximada de las derivaciones precordiales, brazos derecho e izquierdo.*

2.3. Procesado de la señal ECG

Las señales de ECG fueron procesadas utilizando el software Matlab 7.10.0 (The Mathworks Inc,). En primer lugar, la línea base se estimó mediante el filtrado con un filtro paso bajo Butterworth de orden décimo, con una frecuencia de corte de 0,6 Hz después de diezmar la señal a una frecuencia de muestreo de 51,2 Hz. La línea base fue interpolada a 2048 Hz y se restó al registro original. Posteriormente, las señales de ECG se filtraron con un filtro paso bajo Butterworth de orden 10, con una frecuencia de corte en 70 Hz. La densidad espectral de potencia de todas las señales se calculó mediante el Periodograma de Welch con una ventana Hamming de 8 segundos y con un 50% de superposición. Las derivaciones que presentaran más de 0,5% de su contenido espectral en 50 Hz se filtraron con un segundo filtro notch de orden II centrado en 50 Hz. Todas las derivaciones se inspeccionaron visualmente después de la filtración y aquellas con un ruido considerable fueron excluidas para el posterior análisis.

Los complejos QRS se detectaron mediante la selección de un máximo local después de las pendientes más pronunciadas en un ECG simplificado por la técnica "Polyline splitting" [14]. A continuación, los promedios de complejos PQRST fueron obtenidos con la técnica "Template matching-averaging". Los puntos fiduciales en los latidos promedio se detectaron mediante la selección de los puntos anteriores o posteriores a los segmentos con pendientes más pronunciadas en un pulso simplificado obtenido con Polyline splitting. La detección de los puntos fiduciales fue manualmente verificada. Los puntos de Ponset y Toffset se utilizaron como puntos de anclaje para la estimación de la línea base sobre el promedio de latidos que finalmente fue sustraída a los complejos PQRST promedio.

2.4. Resolución del problema inverso

Con el fin de obtener los potenciales en el epicardio del corazón a partir de los potenciales registrados de forma no invasiva en la superficie del torso de los pacientes con SBr y los sujetos de control, se ha resuelto el problema inverso de la electrocardiografía utilizando el Método de Elementos de Contorno (MEC) [15]. Nuestro modelo de torso, representado en la figura 2, se compone de dos volúmenes conductores: el corazón y el torso, con una conductividad isotrópica y homogénea de 0,2 S / m y 0,1 S/m, respectivamente.

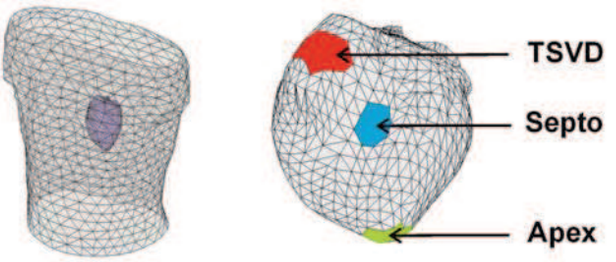


Figura 2*. Modelos de torso y corazón utilizados. Sobre el modelo de corazón se muestran las regiones epicárdicas estudiadas.*

Ambas superficies se teselaron con triángulos planos, con 4051 nodos y 7958 triángulos para la superficie del corazón y 682 triángulos y 1302 caras para la superficie del torso.

De acuerdo con la formulación MEC [16], [17], los potenciales en la superficie del tronco se puede calcular a partir de los potenciales en la superficie del corazón por medio de (1) - (3):

$$A_1 x = b \tag{1}$$

$$A_1 = \begin{pmatrix} D_{CC(nxn)} & G_{CC(nxn)} \\ D_{TC(mxn)} & G_{TC(mxn)} \end{pmatrix},\quad x = \begin{pmatrix} \Phi_C \\ \Gamma_C \end{pmatrix},\quad b = \begin{pmatrix} -D_{CT(nxm)}\Phi_T \\ -D_{TT(mxm)}\Phi_T \end{pmatrix} \tag{2}$$

$$\Phi_T = A\Phi_C = \left(D_{TT} - G_{TC}G_{CC}^{-1}D_{CT}\right)^{-1} \cdot \left(G_{TC}G_{CC}^{-1}D_{CC} - D_{TC}\right)\Phi_C \tag{3}$$

Donde Φ_C es el potencial en el epicardio del corazón, Φ_T es el potencial en la superficie del torso, Γ_C es el gradiente del potencial del epicardio, D_{XY} es la matriz de coeficientes que representa la contribución del potencial de un punto de Y a un punto de X. G_{XY} es la matriz de coeficientes que representa la contribución del gradiente de un punto de Y a un punto de X.

El problema inverso se puede resolver mediante el cálculo de la inversa de la matriz A (A^{-1}). Sin embargo, A^{-1} no está bien condicionada y, con el fin de superar la naturaleza mal condicionada de A^{-1}, el sistema debe ser

regularizado. Esta regularización se puede lograr mediante el método de Tikhonov, que consiste en un problema de mínimos cuadrados:

$$\min_{x\in E^n}\left\{\left\|A\,\Phi_C-\Phi_T\right\|^2+t\left\|B\,\Phi_C\right\|^2\right\} \quad (4)$$

donde A es la matriz de transferencia, t es el parámetro de regularización obtenido mediante el método de la curva-L y B es el parámetro de regularización espacial que en nuestro caso es de orden 0 (matriz identidad).

Finalmente, el problema inverso puede ser resuelto utilizando la expresión:

$$\Phi_C(t)=\left(A^TA+tB^TB\right)^{-1}A^T\Phi_T \quad (5)$$

Los EGMs unipolares son calculados aplicando (5) en el promedio de los latidos, calculado previamente para cada derivación.

2.5. Medidas del EGM

Los EGM epicárdicos calculados fueros analizados para la obtención de sus tiempos de activación y la duración del complejo QRS. Los tiempos de activación fueron calculados como los instantes con una máxima –dV/dt. Los tiempos de activación calculados finalmente se refirieron al primer instante de activación calculado. La duración de los complejos QRS se midió manualmente sobre los trazados de EGM por un observador experimentado.

2.6. Análisis estadístico

Los tiempos de activación y las duraciones de QRS de los pacientes de SBr y los controles fueron comparados para diferentes regiones del corazón: septo, ápex y TSVD. Las diferencias entre controles y pacientes con SBr fueron analizadas mediante el test t de Student. Se consideró un valor p menos de 0.01 como significativo.

3. Resultados

Se hallaron ECGs de tipo I en las derivaciones estándar de 3 pacientes (SBr-I) en el momento del registro, mientras que los 3 pacientes restantes presentaron un ECG sin trazados de tipo I (SBr-nI). Los EGMs calculados para tres pacientes se muestran en la figura 3, en la que se puede apreciar que los EGMs en la zona de TSVD fueron más anchos y más fraccionados en los pacientes de SBr que en los controles. Los EGMs calculados para otras regiones del epicardio presentaron menos fraccionamiento y un QRS más estrecho.

Como se muestra en la figura 4.A, los tiempos de activación calculados fueron coherentes con las observaciones experimentales, con una primera despolarización del septo, seguida por el ápex y con una despolarización más tardía del TSVD, tanto para los controles como para los pacientes con SBr.

Los tiempos de activación entre los controles y los pacientes con SBr para el septo (15 ± 2 vs. 17 ± 3 ms) y ápex (31 ± 2 vs. 33 ± 4 ms) no difirieron significativamente, como se puede observar en la Figura 4.B. Sin embargo, la activación en el TSVD fue significativamente más tardía en los pacientes de SBr que en los controles: 39 ± 5 vs. 58 ± 7 ms (p<0.01).

La duración de los complejos QRS en los EGMs de los controles frente a los pacientes con SBr no difirió significativamente para el septo (84 ± 13 vs. 91 ± 17 ms) ni para el ápex (79 ± 6 vs. 88 ± 10 ms), como se puede observar en la figura 4.B. Sin embargo, los EGMs en la región del TSVD de los controles fueron significativamente más estrechos que los de los pacientes con SBr: 85 ± 8 vs. 122 ± 22 ms (p<0.01).

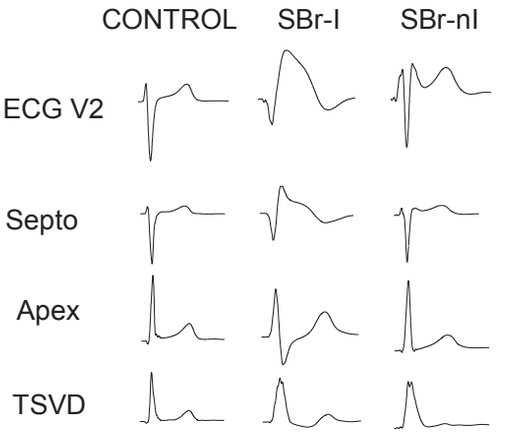


Figura 3. *ECGs y EGMs calculados para un sujeto control y dos pacientes con SBr en el septo, ápex y TSVD.*

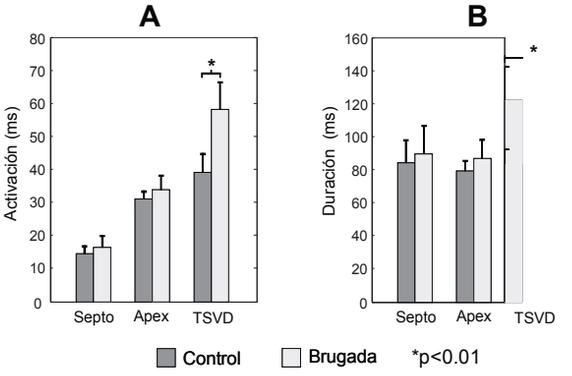


Figura 4. *Duraciones y tiempos de activación para los sujetos control y pacientes con SBr en el septo, ápex y TSVD.*

4. Discusión

4.1. Principales aportaciones

En este estudio hemos obtenido electrogramas epicárdicos de sujetos control y pacientes con SBr resolviendo el problema inverso de la electrocardiografía. Los EGMs calculados han mostrado una activación tardía del TSVD, junto con un alto grado de fraccionamiento. En cambio, los EGMs calculados para otras regiones epicárdicas no mostraron diferencias significativas con respecto a los sujetos control.

4.2. Comparación con estudios anteriores

El diagnóstico del síndrome de Brugada a partir del ECG estándar no es suficientemente sensible debido a la naturaleza transitoria de la elevación del segmento ST. Sin embargo, el análisis de los mapas BSPM ha

demostrado que los complejos QRS de los pacientes con SBr presentan características específicas que pueden servir para identificar a estos pacientes incluso en la ausencia de un ECG de tipo I [18]. El análisis de los EGMs calculados de pacientes de SBr ha mostrado una activación anormal en el TSVD tanto para los pacientes que presentaban un ECG de tipo I en el momento del registro como en los que no lo presentaron, lo que sugiere que esta región podría estar involucrada en la aparición de estas características no transitorias observadas en los mapas BSPM.

Las características de los EGMs calculados son coherentes con los resultados experimentales que se encuentran en humanos sanos, reflejando la secuencia de activación esperada. Los EGMs calculados para pacientes con SBr también han resultado ser coherentes con los estudios electrofisiológicos realizados en estos pacientes en los que se muestran activaciones del TSVD retrasadas y fraccionadas [12].

5. Conclusión

Los electrogramas calculados mediante el problema inverso de la electrocardiografía en pacientes de síndrome de Brugada muestran anormalidades en la activación coherentes con observaciones experimentales. El análisis de los electrogramas calculados a partir de registros no invasivos puede ser, por tanto, de utilidad para el diagnóstico del síndrome de Brugada.

Agradecimientos

Esta investigación ha sido financiada por el Ministerio Educación y Ciencia español bajo el proyecto TEC2009-13939, por la Universitat Politècnica de Valencia a través de su programa de investigación PAID y por las Conselleríias de Sanidad y Educación de la Generalitat Valenciana dentro de sus programa de fomento de la investigación.

Referencias

[1] Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, and Brugada R, "Brugada syndrome: from cell to bedside," *Curr Probl Cardiol*, vol. 30, pp. 9- 54, 2005.

[2] Brugada P and Brugada R, "Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome," *JACC*, vol. 20, pp. 1391-1396, 1992.

[3] Richter S, Sarkozy A, Veltmann C, Chierchia GB, Boussy T, Wolpert C et al., "Variability of the diagnostic ECG pattern in an ICD patient population with Brugada syndrome," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 20, pp. 69-75, 2009.

[4] Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D et al., "Brugada syndrome. Report of the second consensus conference," *Circulation*, vol. 111, pp. 659-670, 2005.

[5] Berruezo A, Mont L, Nava S, Checa E, Bartholomay E and Brugada J, "Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias," *Circulation*, vol. 109, pp. 1842-1847, 2004.

[6] Morita H, Zipes D, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Nakamura K, Morita ST et al., "Repolarization heterogeneity in the right ventricular outflow tract: correlation with ventricular arrhythmias in Brugada patients and in an in vitro canine Brugada model," *Heart Rhythm*, vol. 5, pp. 725-733, 2008.

[7] Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, Viskin S, Morita H, Fish JM, and Antzelevitch C, "The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization", *J. Mol. Cell. Cardiol*, vol. 49, pp. 543-553, 2010.

[8] Postema PG, van Dessel PF, Kors JA, Linnenbank AC, van Herpen G, et al., "Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in brugada syndrome a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation", *J. Am. Coll. Cardiol*, vol. 55, pp. 789-797, 2010.

[9] Postema, P. G., P. F. van Dessel, J.M. de Bakker, L.R. Dekker, A. C. Linnenbank, M.G. Hoogendijk, R. Coronel, J.G. Tijssen, A. A. Wilde, and H.L. Tan. "Slow and discontinuous conduction conspire in Brugada syndrome: a right ventricular mapping and stimulation study", *Circ. Arrhythm Electrophysiol*, vol. 1, pp. 379-386, 2008.

[10] H. Morita, D.P. Zipes, and J. Wu, "Brugada syndrome: insights of ST elevation, arrhythmogenicity, and risk stratification from experimental observations", *Heart Rhythm*, vol. 6, pp. 34-43, 2009.

[11] Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L et al., "Prevention of Ventricular Fibrilation Episodes in Brugada Syndrome by Catheter Ablation Over the Anterior Right Ventricular Outflow Trat Epicardium", *Circulation*, vol. 123, pp. 1270-1279, 2011.

[12] Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, Brugada R, Lizotte E, Chaubey S, Ben-Simon R, Chow AW, Lowe MD, McKenna WJ, "High-Density Substrate Mapping in Brugada Syndrome: Conbine Role of Conduction and Repolarization Haterogeneities in Arrhythmogenesis", *Circulation*, vol. 120, pp. 106-117, 2009.

[13] Guillem MS, Bollmann A, Climent A, Husser D, Millet J, Castells F, "How many leads are necessary for a reliable reconstruction of surface potentials during atrial fibrilaltion," *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 13, pp. 330-340, 2009.

[14] Jain R, Kasturi R, Schunck BG, "Machine Vision" Mc Graw Hill; 1995, p.196. New York, NY, USA.

[15] MacLeod RS, Brooks DH, "Recent Progress in Inverse Problems in Electrocardiology", *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*, vol. 17, pp. 73-83, 1998.

[16] Stenroos M, "The transfer matrix for epicardial potential in a piece-wise homogeneous thorax model: boundary element formulation", *Physics in Medicine and Biology*, vol. 54, pp. 5443-5455, 2009.

[17] Horácek BM, Clements JC, "The Inverse Problem of Electrocardiography: A Solution in Terms of Single- and Double-Layer Sources on the Epicardial Surface", *Mathematical Biosciences*, vol. 144, pp. 119-154, 1997.

[18] Guillem MS, Climent AM, Millet J, Berne P, Ramos R, Brugada J, and Brugada R, "Conduction abnormalities in the right ventricular outflow tract in Brugada syndrome detected body surface potential mapping", *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*, vol. 1, pp. 2537-2540, 2010.

Sleep Dynamics Analysis as a Source of a Reliable Sleep Quality Assessment

O. Urra Vicario[1,2,3], R. Jané Campos[1,2,3]

[1] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, Spain, {ourra,rjane}@ibecbarcelona.eu

[2] Dept. ESAII Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain

[3] CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Spain

Abstract

During the last years, sleep specialists have claimed the need of new Sleep Quality (SQ) descriptors to better characterize sleep structure, arguing the lack of physiological support of classical methods. Currently available indexes, mainly based in quantifying conjuncts of individual clinical features, fail to reliably describe the SQ of a patient. Sleep is a Complex System: emergent properties are coded in the interactions between its components hidden to the observer. In effect, if sleep components are analyzed isolated, relevant information is missed. As a consequence, medical doctors are obliged to always supervise the whole polysomnography (PSG) to confirm the final diagnose of a patient. This is empirical and, a very tedious work.

Principal Component Analysis (PCA) in 139 sleep profiles revealed a model of the Latent Structure of Sleep constituted by two components: Respiratory Clinic and Sleep Dynamics (SD), ratifying that the sleep variance cannot be covered by using markers from just one of those two components as done at the moment. We demonstrated that the fraction uncovered by clinics could be explained by fitting sleep transition dynamics of individual sleep stages to multi-exponential and power-law rules, and clustering model parameters adequately into Factor Score information-units. So, we built a simple set of classifiers combining both SD and Respiratory Clinical parameters. The set was validated in 139 SAHS patients as SQ Index and proven to enforce the SQ discrimination power of currently available indexes. This finding reveals the need for considering SD for getting a full coverage of SQ.

1. Introduction

Clinical features of Sleep Disorders rarely allow accurate diagnoses. Consequently Sleep Specialists need to empirically evaluate and consistently integrate a great volume of alternative sleep variables to complete the clinical information. The outcome of such analysis is embraced under the term Sleep Quality (SQ). In other words, SQ is related to Sleep Disorder Severity, so evaluating SQ would overcome diagnostic deficiencies of Sleep Disorder Markers. However, assessing SQ in such manner is tedious and limited by subjectivity and unfortunately, nowadays there is not any objective and quantitative Sleep Quality (SQ) Index [1,2].

This study is focused in the Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (SAHS) for which the most widely used marker is the AHI (Apnea Hypopnea Index). Regardless its extended use, AHI fails to accurately identify intermediate SAHS severity cases (moderate to mild) [3]. Alternative indexes such as RDI (Respiratory Disturbance Index) have been defined considering a broader range of respiratory episodes (apneas, hypopneas and other respiratory disturbances), but significant improvements haven't been achieved. This scenario comprises a very dangerous uncertainty marge for incorrect diagnoses, which has to be manually mitigated in the daily clinical practice by individual inspection and information integration of the whole PSG.

In the last decade, Systems Biology has proved that most biological systems are constituted by multiple elements establishing complex interactions between them. As a result, emergent properties that cannot be detected from inspecting isolated elements come up. This could explain the failure of classical clinical markers to make accurate diagnoses. Recent advances in Sleep Dynamics (SD) field show that sleep structure analysis under dynamics perspective goes one step beyond the traditional sleep macrostructure, which seems to be a simplistic approximation of sleep complexity [4,5]. In effect, SD is thought to be a direct reflex of multiple mechanisms underlying sleep [6]. So, we hypothesized that by modeling sleep stage transitions, missed system complexity could be preserved. In other words, SD is likely to play a crucial role to round out the incomplete SQ pattern given by classical markers.

In conclusion, finding dynamics markers that allow a reliable assessment of SQ would provide promising means for correlating directly sleep disruption with different pathological manifestations and overcome current clinical limitations of traditional metrics. Furthermore, for the first time, an objective and quantitative index of SQ (SQI) could be constituted as a necessary clinical application for preventing medical doctors from having to assess in regular basis a huge number of alternative sleep parameters manually.

2. Materials and Methods

The population of study is configured by 139 SAHS patients from the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP). Hypnograms were automatically generated by ProFusion PSG 2 software, and supervised individually by a sleep specialist doctor. Stage scoring was done according to Rechtschaffen & Kales rules. The

data from the correspondent medical reports of the patients were also available, from which the Clinical Variables Set was constructed.

For each hypnogram, stage-bout duration (in epochs) was computed. A sleep bout is defined as the consecutive period of time spent in a given sleep stage. For each patient, bout duration data was organized in normalized Cumulative Distribution Function like histograms (CDF): the bin with shortest bouts is located to the left with a height equal to one. Histograms were built either using a fixed bin-width set to one epoch (Single Epoch Histogram) or selecting optimal bin width for each data distribution by various methods (Optimized Histogram [7]; Variable Band Width Kernel [8]; Scott's Rule [9]).

Sleep Bout distribution was fitted to up to 5-terms multi-exponential (exp1, exp2, exp3, exp4, exp5) and power-law rule models. Goodness of Fit was assessed by W-score (a weighted system considering r-square; SSE, Sum of Squares Errors; RMSE, Root Mean-Square Error and adjusted r-square). For each patient and stage, several SD models were selected according to different best-fit criteria: overall best-fit, best exponential fit and best-fit within each of the modeling categories (exp1, exp2…). Those parameters constituted the Dynamics Variables Set. This part of the analysis was carried out in Matlab.

From that point on, the study was conducted in SPSS v17. The SQ Standard was set as the final diagnose validated by the doctor for each patient (Not SAHS, Mild, Moderate or Severe). The dimension of the Sleep Variables Set (Dynamics and Clinical Variables) was reduced in two steps. First, variables associated to SQ were identified by Chi-square based Tests. For Quantitative Vs Categorical variables, One-way ANOVA analyses were conducted or alternatively Brown-Forsythe-F and Welch-F tests when assumptions for the prior were violated. Strength of association was examined via the Contingency Coefficient, Lambda, Gamma and Sommer's *d* statistics, and associated variable pairs were detected by Tukey Post-hoc Test or alternatively Games Howell Test. For all tests, significant results were considered when $p<0.05$.

Second, Factor Analysis (FA) was performed separately over the sets of SD Variables and Clinical Variables that were found to be associated to SQ. Variables not meeting the criteria for data adequacy (Barlett's Sphericity and Kaiser Meyer Olkin Tests) were discarded. Similarly, R-matrix was manually examined, and variable pairs displaying a value of R greater than 0.9 or a p-value below 0.05 were discarded. PCA was carried out based in Covariance Matrix. Factors with eigenvalues below one were rejected, missing values replaced with the mean and interpretability of components optimized by Orthogonal Rotation. Factor Scores of Dynamics Variables were calculated for each subject.

Finally, discriminatory power of proposed SQI set was assessed and compared to that of AHI by Two-Step Cluster Analysis. Cluster Analysis is a statistical technique that gathers objects into similar clusters according to the classifier set. Clusters were constructed in the basis of Log-Likelihood distance measure. The optimal number of clusters was determined by the Bayesian Information Criterion (BIC).

3. Results

3.1. Customizing Bout Duration Data Preparation

Almost the 70% of the cases were best fitted after using Optimal Bin Width Selection Methods for histogram preparation, rather than Single Epoch Histograms. These results suggest that customizing data distribution analysis per patient and stage improves the quality of the subsequent fitting process.

Up to the moment, the available studies modeling SD have used Single Epoch Histograms [6,10], and precisely, one of the main problems reported by the authors has been the lack of sufficient bouts in a single night PSG: from an statistical point of view histograms are under-sampled and fitting is not meaningful. To solve this issue researchers pool together data from different patients grouped according to their SQ [11-13]. However, there is not any clear evidence for homogeneity of SD among individuals with same SQ. In fact, the SD of a subset of individuals extracted from an SQ-homogeneous population differ from that of the overall population [6], compromising the validity of data pooling procedures.

In contrast, customizing the Dynamics Variables Extraction procedure for each patient and stage eliminates the need for data pooling while obtaining satisfactory fits. This has three main advantages:

1. Standardized PSG duration protocols can be used
2. Individual SD is not biased by the group tendency, and thus the analysis of underlying SD is much more accurate.
3. As individual signals are the basis of the analysis, the technique can be directly used in individual clinical applications.

3.2. Sleep Latent Structure Model

FA over a set of more than 50 classical sleep attributes demonstrated that the latent structure of sleep is constituted by two components: Sleep Dynamics and Respiratory Clinical Parameters (FIGURE 1). In other words, for covering the sleep variance, markers for both aspects of sleep must be included. This would confirm why, classical markers, as optimized as they might be, fail to discriminate the totality of sleep profiles.

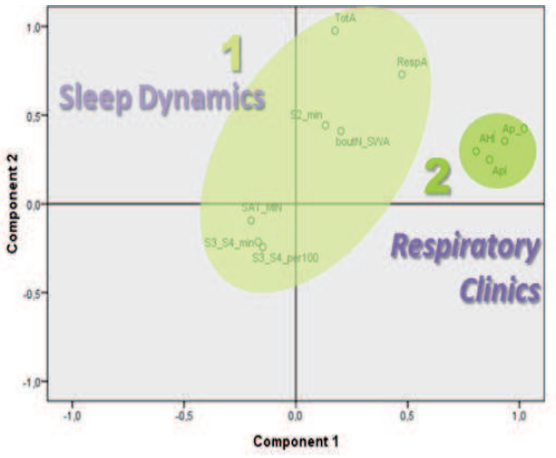


Figure 1. Sleep's Latent Structure Model. *Clustering of Sleep Attributes into Latent Components: Respiratory Clinical Parameters: AHI (Apnea Hypopnea Index), Ap_O (Obstructive Apneas), ApI (Apnea Index). Sleep Dynamics: TotA(Total Arousal Number), RespA (Respiratory Arousal Number), S2_min and S3_S4_min (minutes spent in S2 Stage and S3+S4 Stages respectively), S3-S4_per100 (percent of time spent in S3-S4 stage in relation to TTS-Total Time of Sleep), BoutN_SWA (number of times entering Slow Wave Activity – S2+S2+S4), SAT_MIN (Percent of Minimal O_2 saturation).Within a l atent component, each variable is statistically independent of every other variable*

Dependent Variable	Model	Coeff #	Post-Hoc test Results
Respiratory Clinics: AHI			All Vs All Except Not SAHS Vs Mild
Respiratory Clinics: ApI			Severe Vs All
Respiratory Clinics: ArI			Severe Vs All
Sleep Dynamics: W	Exp1	C2	Not SAHS Vs Severe
	Exp4	C1	Not SAHS Vs All
		C3	Severe Vs Moderate, Mild
	Exp5	C9	Not SAHS Vs Moderate
Sleep Dynamics: S1	Exp3	C3	Not SAHS Vs All
	Exp5	C2	Not SAHS Vs All
Sleep Dynamics: S4	Exp2	C4	Moderate Vs All
	Exp3	C5	Not SAHS Vs All
	Exp4	C1	Not SAHS Vs All
		C3	Not SAHS Vs All
		C7	Mild Vs All
Sleep Dynamics: R	Exp5	C8	Moderate Vs Mild, Severe
		C10	Not SAHS Vs All

Table 1. SQ-Associated Variables. *Association tests identified the variables significantly associated to SQ. Post-hoc tests indicate the SQ category pairs for which the Dependent Variable is discriminative (p<0. 05).*

3.3. SQ Discriminative Variables

In order to build the SQI set, we identified which variables were related to SQ. SQ of a patient was estimated from the supervised SAHS diagnose elaborated by the medical doctor after examining the whole PSG. Consistent to the Sleep Latent Structure Model (FIGURE 1), more than 300 dynamics and 54 clinical parameters were screened for correlations and associations with SAHS Diagnose.

TABLE 1 shows significantly associated models and coefficients to SQ, and the SQ Categories for which those variables have discriminative ability. The results indicate that most of the Clinical Variables are not actually related to SQ, despite its extended use as markers. Similarly, the most informative stages are W, S4 and R stages. Note that the discriminative capacity is complementary, meaning that the SQ Category pair that one stage is not able to differentiate, can be resolved by looking at other SD models.

Interestingly, during last years a growing demand for reviewing the current stage scoring system has come up with the new guidelines elaborated by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) in which N3 stage is defined, merging S3 and S4 stages together. Surprisingly, the present dynamics study demonstrates that S4 stage plays an important discriminative role when dealing with SQ, suggesting the need for reconsidering such decision.

3.4 Exposing Emergent Properties

SD provides a great amount of data that needs to be meaningfully processed. In effect, raw dynamics variables, although associated to SQ, were not able to classify satisfactorily the population according to the SQ. So, we speculated that proceeding that way, the complex nature of sleep was being obviated and thus, relevant emerging properties missed.

Factor Scores of SD variables provided the means for preserving such complexity and recovering the inherent informativity of the set. So, the final SQI was constituted taking into the account the Sleep Latent Structure by the Factor Scores of SQ-associated SD Variables and the most discriminative Respiratory Clinical Parameter (AHI) in representation of Dynamics and Respiratory components, respectively.

3.5 Performance of the Novel SQ Index Set

In order to assess the power of the set, cluster analysis was conducted for classifying the population according to its SQ (previously validated by a medical doctor). Faced with the lack of objective SQ Indexes, we compared the results against the classical SAHS marker (AHI) (FIGURE 2).

Cluster Analysis using AHI alone determined, inconsistent with the SQ category structure, that the analyzed population is segmented into 5 groups (8.63% of the cases were incorrectly classified). These results confirm that Respiratory Parameters alone are not enough for totally explaining the Sleep Variance.

In contrast, proposed SQI set returned 4 c lusters. And what is even more relevant, each of the four clusters contained exclusively subjects displaying same SQ. That is, proposed SQI set predicted correctly the SQ of the totality of the population.

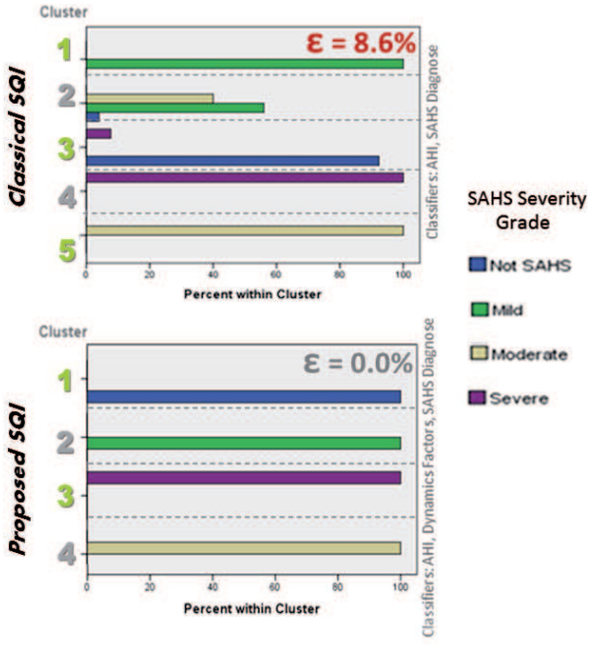


Figure 2. Cluster Analysis. *The population was classified into clusters according to similarities on t he two classifier sets: Classical SQI and Proposed SQI*

This finding confirms that SD Analysis covers the variance portion that cannot be explained by traditional markers alone, as hypothesized.

4. Conclusions

A simple SQI set formed of SD and Respiratory Clinical parameters is proposed and validated in 139 SAHS patients. The set enforces the SQ discrimination power of currently available indexes, revealing the need for considering SD for getting a full coverage of sleep.

The performance of the proposed SQI beats from far that of classical clinical markers, and opens new paths for the automatic and objective assessment of SQ and subsequent a reliable Diagnoses of Sleep Disorders, since:

1. The SQI set is able to correctly classify cases in which classical clinical markers fail (Full Classification Power)
2. Its composition respects the Sleep Latent Structure Model.
3. It provides simple and powerful means within the clinical field to reliably assess SQ
4. It eliminates the need of empirical supervision and evaluation of multiple clinical variables to confirm the final diagnose of a patient
5. It can be applied directly to standard PSG protocols

Note that redundancy allows defining flexible classifier sets adapted to individual SD. That is, if a patient does not contain enough information in a given stage so as to complete the standard SQI set, alternative sets can be built substituting missing variables by equivalent attributes.

Acknowledgements

This work was supported by a grant of the CIBER-BBN and TEC2010-21703-C03-01 of the MICINN, Spain.

The authors would like to thank Pulmonology Service of the Hospital Germans Trias i Pujol (Drs. J. Morera, J.A. Fiz and J.Abad) for providing access to the PSG signals acquired in their Sleep Disorders Laboratory

References

[1] Abrishami A, et al. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. Can J Anaesth, vol 57, sup 5, 2010, pp. 423-38

[2] Ramachandran SK, et al. A meta-analysis of clinical screening tests for obs tructive sleep apnea. Anesthesiology, vol 110, sup 4, 2009, pp.928-39

[3] Sullivan CE, et al. The apnea hypopnea index is a useless metric of s leep disordered breathing: pro-con. Annual Meeting of the American Thoracic Society, Atlanta, 2002

[4] Moser D, et al. Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. Sleep, vol 32, sup 2, 2009, pp. 139-49

[5] Himanen L, et al. Limitations of Rechtschaffen and Kales. Sleep Medicine Reviews, vol 4, sup 2, 2000, pp.149-67

[6] Bianchi M, et al. Obstructive Sleep Apnea Alters Sleep Stage Transition Dynamics. PLOS ONE, vol 5, sup 6, 2010

[7] Shimazaki H, et al. A method for Selecting the Bin Size of a Time Histogram. Neural Computation, vol 19, sup 6, 2007, pp. 1503-27

[8] Shimazaki H, et al. Kernel Bandwidth Optimization in Spike Rate Estimation. J Comput Neuroscience, vol 29, sup 1, 2010, pp. 171-82

[9] Scott, DW. On Optimal and Data-Based Histograms. Biometrika, vol 66, sup 3, 1979, pp. 605-610

[10] Chu-Shore J, et al. Power Law Vs Exponential State Transition Dynamics: Application to Sleep-Wake architecture. PLOS ONE, vol 5, sup 12, 2010

[11] Lo CC, et al. Common scale-invariant patterns of sleep-wake transitions across mammalian species. Proc Natl Acad Sci USA, vol 101, sup 50, 2004, pp. 17545-8

[12] Kim JW, et al. Marcov Analysis of S leep Dynamics. Physical Review Letters, vol 102, sup 17, 2009, pp. 178104

[13] Swihart BJ, et al. Characterizing Sleep Structure Using the Hypnogram. *J Clin Sleep Med,* vol 4, 2008, pp. 349-355

Ronquidos no-regulares como herramienta de screening de severidad de SAHS

J. Mesquita[1,2], J.A. Fiz[2,3], J. Solà-Soler[1,2], J. Morera[3], R. Jané[1,2]

[1] Departament ESAII, Universitat Politècnica de Catalunya, España

[2] Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona, España; CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España {joana.margarida.gil,jordi.sola,raimon.jane}@upc.edu

[3] Servicio de Neumología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, España, jafiz@msn.com, josepmorera.germansTrias@gencat.net

Resumen

El ronquido es uno de los indicios más tempranos y consistentes de obstrucción en la vía aérea superior que puede conducir al Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño (SAHS). Diversos estudios en ronquidos post-apneicos (PA) -aquellos que se producen inmediatamente después de una apnea- han demostrado que este tipo de ronquido es distinto del ronquido normal. Sin embargo, los ronquidos PA son menos probables, y a menudo incluso inexistentes en roncadores simples y sujetos con SAHS ligero. En este trabajo abordamos el estudio de los ronquidos normales no regulares, que son los ronquidos sucesivos separados por ciclos de respiración normal. Los resultados obtenidos demuestran que los parámetros acústicos de los ronquidos normales no regulares pueden ser útiles para realizar un primer screening de la severidad del SAHS.

1. Introducción

El Síndrome de Apnea-Hipoapnea del Sueño (SAHS) es un serio trastorno del sueño con una alta prevalencia. El ronquido es uno de sus primeros síntomas más consistentes. El ronquido tiene unas características particulares, además de ser un indicio de la patología también puede ser un factor causante [1]-[3]. Por lo tanto, debido a su importancia patológica, numerosos estudios han analizado y caracterizado el ronquido en los dominios temporal y frecuencial mediante diversas técnicas acústicas [4]-[6].

En nuestro estudio previo [7] introdujimos el concepto de *ronquidos regulares* como aquéllos producidos en ciclos respiratorios consecutivos. Demostramos que el intervalo de tiempo entre ronquidos regulares tiene distinta distribución en sujetos con distintos niveles de severidad del SAHS. En este trabajo analizamos el potencial de las características de los ronquidos *no regulares* para el screening de sujetos con SAHS. Según nuestro método, dos ronquidos sucesivos son no regulares si están separados por ciclos respiratorios consecutivos y/o apneas. Perez-Padilla et al [8] y Fiz et al [9] estudiaron los ronquidos producidos después de una apnea: ronquidos post-apneicos (PA). Sus resultados mostraron que el espectro del primer ronquido PA es distinto del resto de episodios de ronquido. Recientemente, Xu et al [10] han encontrado diferencias en diversos parámetros frecuenciales entre los primeros ronquidos PA después de apneas obstructivas producidas en el paladar blando superior e inferior.

Los pacientes con SAHS severo producen un mayor número de apneas durante a lo largo de la noche que los sujetos con SAHS ligero y los roncadores simples. Estos últimos pueden producir un número muy reducido o incluso nulo de ronquidos PA. En este trabajo abordamos el análisis por separado de los dos grupos que constituyen los ronquidos *no regulares*: los ronquidos PA y los ronquidos normales *no regulares* [1]. Investigaremos la información contenida en ambos grupos de ronquidos en un conjunto de 34 sujetos. Y más específicamente, examinaremos la potencialidad de los ronquidos normales no regulares para indicar la severidad el SAHS, algo que hasta la fecha sólo se ha estudiado en ronquidos PA.

2. Material y métodos

2.1. Adquisición de la señal de ronquido

Las señales de sonido respiratorio se registraron durante los estudios polisomnográficos en el laboratorio del sueño del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* de Badalona. El sonido respiratorio se adquirió con un micrófono electret unidireccional encapsulado y situado sobre la tráquea a la altura del cartílago cricoides mediante una banda elástica. Las señales se registraron durante el sueño mediante un e quipo de un solo canal (Snoryzer Uno; Sibel SA, Barcelona, Spain). La señal se amplificó y filtró paso-banda entre 70 y 2000Hz con un filtro analógico Butterworth de segundo orden, y luego se digitalizó con una frecuencia de muestreo de 5000Hz y un conversor A/D de 12 bits [11].

2.2. Detección de ronquidos y apneas

Los episodios de ronquido y apnea se identificaron mediante un detector y analizador previamente entrenado y validado (DLL Snore Analyzer v9.52), desarrollado por nuestro grupo para el dispositivo de un solo canal usado para registrar la señal de sonido respiratorio [11],[12]. El detector automático también identifica lo ronquidos PA.

2.3. Base de datos

Nuestra base de datos consta de señales de sonido respiratorio de 34 sujetos (8 mujeres y 26 hombres) con un rango de edad entre 37-72 años y un rango de Índice de Apnea-Hipoapnea (IAH) entre 3.2-109.9h^{-1} (Tabla 1).

	Edad	IMC	NRonq	IAH	Número
m	50	28.5	2190	37.6	34
sd	10	3.9	937	30.1	(8 M; 26 H)

Tabla 1. Características de los sujetos.

AHI = Índice de Apnea-Hipoapnea, NRonq= número total de ronquidos, IMC = Índice de masa corporal, M = mujer, H=hombre, m = media, sd= desviación estándar.

2.4. Clasificación de ronquidos no-regulares

En nuestro anterior estudio [7] nos focalizamos en el estudio de ronquidos regulares y no regulares. En este artículo estamos interesados en detectar solo ronquidos *no regulares* a través de la diferencia de tiempo entre instantes de producción de un ronquido y el instante de producción de su predecesor. Sea *TI* el intervalo de tiempo entre ronquidos sucesivos:

$$TI(i) = S_{ini}(i) - S_{ini}(i-1) \qquad (1)$$
$$i = 1,\ldots, NSn$$

donde S_{ini} *(i)* es el inicio del i-ésimo ronquido detectado *S(i)* y *NSn* es el número total de ronquidos detectados. Para seleccionar los ronquidos regulares y no r egulares aplicamos el umbral adaptativo $TH_{adaptive}(i)$ propuesto previamente a la secuencia de *TI* [7]:

$$TH_{adaptive}(i) = \begin{cases} \theta, & i < 10 \\ A + B & i \geq 10 \end{cases}$$

$$A = (1-\delta)\frac{\sum_{10}^{i} TI(i-1)\ \mathrm{H}[\,TH_{adaptive}(i-1) - TI(i-1)]}{\sum_{10}^{i} \mathrm{H}[TH_{adaptive}(i-1) - TI(i-1)] - 1} \qquad (2)$$

$$B = \delta\frac{\sum_{10}^{i} TI(i-1)\ \mathrm{H}[\,TH_{adaptive}(i-1) - TI(i)] + TI(i)}{\sum_{10}^{i} \mathrm{H}[TH_{adaptive}(i-1) - TI(i)]}$$

El umbral se inicializa con θ=10. Teniendo presente la definición de *TI* en (1), el peso asignado al i-ésimo *TI* para calcular el umbral adaptativo $TH_{adaptive}(i)$ en el i-ésimo ronquido es δ=0.5. H[β] es la función de Heaviside, que vale 0 para β<0 y 1 para β>=0. Los ronquidos *no regulares* se definen como aquellos para los que $TI(i) > TH_{adaptive}(i)$. Después de seleccionar *todos los ronquidos no regulares* (*GANR*), los dividimos en dos subgrupos: *GP: grupo de ronquidos producidos inmediatamente después de una apnea, o sea ronquidos PA no regulares; GN: grupo de ronquidos separados por ciclos de respiración normal, o sea ronquidos no regulares normales.*

2.5. Parámetros y características

Se han calculado diversos parámetros de los ronquidos de los tres grupos, GANR, GP y GN. En el dominio temporal, se estudiaron la Intensidad Sonora Máxima y Media. En el dominio frecuencial, los parámetros calculados fueron las frecuencias de Pico, Media, Mediana y Máxima, y parámetros que describen la forma del espectro como la Desviación Estándar, el coeficiente de Simetría y el Aplanamiento Espectral [13]. En el estudio se incluyen la media, desviación estándar y percentil 75 de los parámetros más significativos. Los p-valores se obtienen con el test U de Mann-Whitney de independencia de poblaciones, calculado con los puntos de corte del IAH=5, 15 y 30 h^{-1}.

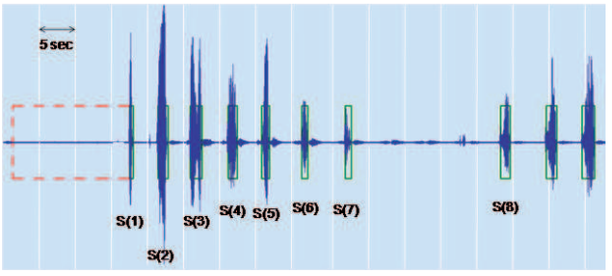


Figura 1. Extracto de la señal de ronquido. La caja con línea discontinua corresponde a un episodio de apnea. Las cajas con línea sólida corresponden a episodios de ronquido. *S(1)* es un ronquido PA no regular. Todos los episodios *S(2) - S(7)* son ronquidos regulares. *S(8)* es un ronquido normal no regular.

3. Resultados

Después de aplicar $TH_{adaptive}$ a las secuencias de ronquidos de nuestro conjunto de 34 s ujetos, seleccionamos los ronquidos *no regulares* (GANR). Para cada sujeto, los ronquidos GANR se dividieron en los dos subgrupos GP y GN descritos anteriormente. La Tabla 2 resume el número de ronquidos analizados en cada grupo para el conjunto de 34 sujetos. Como nuestros sujetos con SAHS ligero a moderado (rango de IAH: 3.2-12.1h^{-1}) tenían muy pocos ronquidos PA, construimos dos subconjuntos de sujetos. El SUBCONJ17 contiene 17 sujetos con SAHS moderado a severo que presentan ronquidos tanto del grupo GP como GN (Tabla 3). Y el SUBCONJ11 comprende 11 sujetos con SAHS ligero a moderado que casi únicamente producen ronquidos del grupo GN (Tabla 4).

	NS Total	NS por sujeto
GANR	21204	624 ± 253
GN	20400	600 ± 240
GP	804	24 ± 35

Tabla 2. *CONJUNTO 34 SUJETOS* *(rango IAH: 3.2-109.9h^{-1})*

	NS Total	NS por sujeto
GANR	12712	748 ± 225
GN	11930	702 ± 220
GP	782	46 ± 38

Tabla 3. *SUBCONJ 17 SUJETOS* *(rango IAH: 15.1-109.9h^{-1})*

	NS Total	NS por sujeto
GANR	5177	471 ± 208
GN	5170	470 ± 207
GP	7	0.6 ± 1.2

Tabla 4. *SUBCONJ 11 SUJETOS* *(rango IAH: 3.2-12.1h^{-1})*

GANR: grupo de todos los ronquidos *no regulares*. GN: subgrupo de los ronquidos normales *no regulares*. GP: subgrupo de ronquidos PA *no regulares*. NS Total: número total de ronquidos en cada grupo. NS por sujeto: media ± desviación estándar del número de ronquidos por cada sujeto

Para todo el conjunto de 34 sujetos se estudiaron los parámetros acústicos para los grupos de ronquidos GANR y GN (Tabla 5 y Tabla 6, respectivamente). En todos los ronquidos *no regulares*, GANR (Tabla 5), se observa que las intensidades sonoras máxima y media son significativamente mayores en los sujetos SAHS más severos, para los tres puntos de corte del IAH considerados (5, 15 and 30h^{-1}). También se obtuvieron diferencias significativas en la media, desviación estándar y percentil 75 de diversos parámetros espectrales que miden la distribución frecuencial de energía. Entre ellos, la Desviación Estándar, *Std Dev*, que mide la dispersión de la energía en frecuencia (segundo momento del espectro) y el coeficiente de simetría (tercer momento del espectro) fueron significativamente distintos ($p<0.05$) en pacientes con niveles de severidad opuesta con puntos de corte del IAH de 15 y 30h^{-1}.

Se obtuvieron los mismos resultados destacables en los

		Imax			*Imedia*			*Desv Est*			*CSim*		
		M	SD	pC75	M	SD	pC75	M	SD	pC75	M	SD	pC75
S IAH	**<5**	55.24 ± 3.1	8.48 ± 1.7	61.09 ± 4.7	44.73 ± 2.9	7.63 ± 1.5	49.30 ± 3.6	183.64 ± 36.6	59.07 ± 18.7	228.83 ± 38.9	213.92 ± 49.8	67.91 ± 13.2	257.76 ± 56.8
	>=5	61.87 ± 5.2	10.40 ± 2.4	70.36 ± 7.2	50.93 ±4.5	9.39 ±2.21	58.12 ± 6.8	198.92 ± 40.3	55.80 ± 13	233.25 ± 45.3	260.45 ± 47.63	76.98 ± 17.9	313.86 ± 59.47
p_5		**0.0150***	0.1148	**0.0174***	**0.0201***	0.1148	**0.0231***	0.3778	0.8099	0.6496	0.1148	0.3227	0.1030
S IAH	**<15**	59.49 ± 5.7	9.04 ± 1.6	66.18 ±6.1	47.90 ±5.1	7.97 ± 1.8	53.35 ± 7	178.61 ±42.1	51.00 ±16.9	209.89 ±48.7	214.56 ±50.4	73.00 ±19.7	257.13 ± 62.4
	>=15	61.86 ±5.2	10.73 ± 2.5	70.74 ± 7.8	51.30 ± 4.3	9.76 ± 2.2	58.86 ± 6.5	205.97 ±36.1	58.66 ±11	243.65 ±38.2	274.31 ± 36.3	77.30 ± 16.6	331.24 ± 44.5
p _15		0.1053	**0.0272***	0.0713	0.0510	**0.0299***	**0.0359***	0.0713	0.1053	**0.0299***	**0.0041***	0.5559	**0.0029***
S IAH	**<30**	59.18 ± 5.5	9.15 ± 1.7	66.12 ± 6.3	48.30 ± 5	8.23 ± 2	54.01 ± 7.1	182.63 ± 37.8	53.56 ± 16.3	217.21 ± 45.2	226.90 ± 49.4	74.95 ± 16.9	274.31 ± 61.3
	>=30	62.79 ±4.8	11.10 ± 2.5	72.07 ± 7.5	51.89 ± 3.9	10.03 ± 2.1	59.80 ± 6	210.00 ± 37.7	58.51 ± 10.2	246.52 ± 39.3	279.94 ±34.7	76.76 ± 18.5	336.55 ± 44.8
p _30		**0.0338***	**0.0068***	**0.0165***	**0.0218***	**0.0181***	**0.0199***	**0.0401***	0.2771	**0.0401***	**0.0040***	0.8495	**0.0040***

Tabla 5. Características del **CONJUNTO de 34 SUJETOS GANR (todos los ronquidos *no-regulares*)**

		Imax			*Imedia*			*Desv Est*			*CSim*		
		M	SD	pC75	M	SD	pC75	M	SD	pC75	M	SD	pC75
S IAH	**<5**	55.25 ± 3.1	8.48 ± 1.7	61.09 ± 4.7	44.73 ± 2.9	7.64 ± 1.5	49.30 ± 3.6	183.63 ± 36.6	59.10 ± 18.7	228.86 ± 39	213.90 ± 49.7	67.93 ± 13.2	257.82 ± 56.9
	>=5	61.67 ± 5.1	10.39 ± 2.4	70.10±7	50.76 ± 4.4	9.37 ± 2.2	57.85 ±6.7	198.17 ± 40.1	55.97 ± 13.3	232.89 ± 45.3	258.74 ± 46.5	76.85 ± 18	311.80 ± 58.2
p_5		**0.0150***	0.1148	**0.0174***	**0.0201***	0.1277	**0.0265***	0.3778	0.7688	0.6885	0.1277	0.3227	0.1030
S IAH	**<15**	59.48 ± 5.6	9.03 ± 1.6	66.19 ± 6.1	47.90 ± 5	7.98 ± 1.8	53.35 ± 7	178.56 ± 42	50.93 ± 17	209.9 ± 46.7	214.46 ± 50.3	72.96 ± 19.7	257.01 ±62.1
	>=15	61.60 ± 5.1	10.70 ± 2.5	70.41 ± 7.6	51.08 ± 4.2	9.73 ± 2.2	58.51 ± 6.4	205.01 ± 36	58.92 ± 11.4	243.19 ± 38.3	272.12 ± 35.3	77.16 ± 16.7	328.61 ± 43.4
p_15		0.1053	**0.0272***	0.0836	0.0510	**0.0429***	**0.0429***	0.0713	0.1134	**0.0328***	**0.0058***	0.5559	**0.0032***
S IAH	**<30**	59.13± 5.4	9.14 ± 1.7	66.04 ± 6.3	48.24 ± 5	8.21 ± 2	53.90 ± 7	182.49 ± 37.7	53.44 ± 16.5	217.07 ± 45.2	226.57 ±49.1	74.74 ± 16.9	273.79 ± 60.8
	>=30	62.51 ± 4.8	11.07 ± 2.5	71.71 ± 7.4	51.66 ± 3.9	10.01± 2.1	59.45 ± 5.9	208.87 ± 37.8	58.91 ± 10.5	246.06 ± 39.4	277.37 ± 33.8	76.74 ± 18.6	333.59±43.6
p_30		**0.0368***	**0.0083***	**0.0218***	**0.0238***	**0.0181***	**0.0218***	**0.0401***	0.2621	**0.0435***	**0.0061***	0.8225	**0.0061***

Tabla 6. Características del **CONJUNTO de 34 SUJETOS GN (ronquidos *normales no-regulares*)**

Valores son media ± desviación estándar. M: media. SD: desviación estándar. pC75: percentil 75. S IAH: Sujetos con IAH por encima o debajo de los puntos de corte 5, 15 and 30h^{-1}. * Significación obtenida en el Test U de Mann-Whitney. p_X <0.05 se considera estadísticamente significativo.

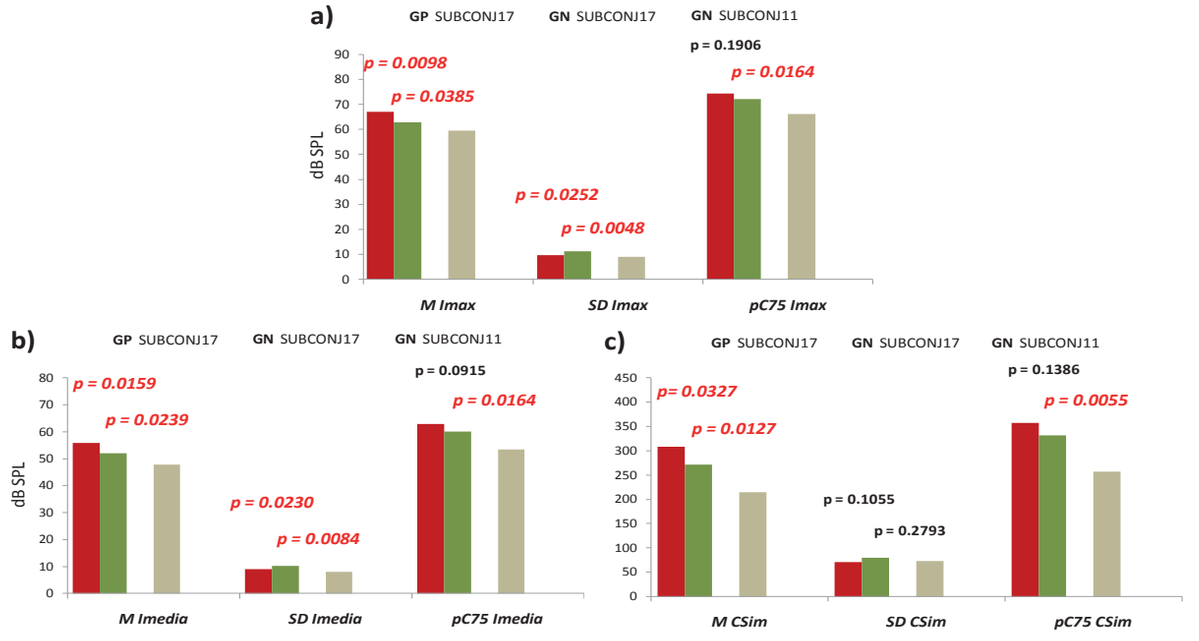


Figura 2. Gráficos de barras de los parámetros más significativos para los grupos de ronquidos GP y GN del SUBCONJ17 y SUBCONJ11. Se muestra la significación estadística entre los grupos GP y GN del SUBCONJ17, y entre GN de ambos subconjuntos. a) Parámetros de la intensidad máxima; b) Parámetros de la intensidad media; c) Parámetros del coeficiente de simetría.

ronquidos normales *no regulares*, GN (Tabla 6). La significación estadística obtenida para GN es menos prominente que en el grupo GANR porque los ronquidos PA *no regulares* están excluidos de este grupo. Aún así, los resultados muestran que los ronquidos normales *no regulares* contienen una información notable acerca de la severidad de los sujetos con SAHS. Los resultados obtenidos para los parámetros frecuenciales (frequencia Pico, Media, etc) no fueron significativos ni para GANR ni para GN.

Con el SUBCONJ17 y el SUBCONJ11 el objetivo era estudiar el efecto de la presencia/ausencia de ronquidos PA *no regulares* en dos grupos de sujetos con niveles opuestos de severidad del SAHS. Los resultados para los parámetros más significativos se muestran en los gráficos de barras de la Fig.2. Existen diferencias estadísticamente significativas en la media, desviación estándar y pC75 de los tres parámetros (*Imax*, *Imean*, *CSymm*) (Fig.2 a), b) y c)) de GP y GN en el SUBCONJ17. También se obtuvieron resultados notables al comparar los ronquidos GN en ambos subconjuntos. Se observa que todos los parámetros (media, SD y pC75) de GN en el SUBCONJ17 tienen un valor significativamente superior que los mismos parámetros de GN en el SUBCONJ11 ($p<0.05$). Ello sugiere que existen diferencias apreciables entre las características acústicas de los ronquidos normales *no regulares* de los sujetos con SAHS ligero y severo. Así pues, los parámetros *Imax*, *Imean* y *CSymm* de los ronquidos normales *no regulares* parecen ser características clave para distinguir a l os sujetos con SAHS ligero y severo.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha propuesto un nuevo método para el screening del SAHS y se ha validado en un conjunto de 34 sujetos. El método consiste en estudiar las características acústicas de los ronquidos normales no regulares. Los parámetros temporales incluyen la intensidad sonora media y máxima. En el dominio frecuencial, los parámetros son las frecuencias Pico, Media, Mediana y Máxima, y aquellos que describen la forma del espectro como la Desviació Estándar, el coeficiente de Simetría y el Aplanamiento espectral.

La novedad de este trabajo, respecto a publicaciones anteriores del grupo [7], es que se utiliza un grupo de ronquidos que están presentes en todos los sujetos roncadores: los ronquidos normales *no regulares*. Se trata de ronquidos sucesivos separados por ciclos de respiración normal. Es decir, ronquidos que no son producidos en ciclos respiratorios consecutivos (ronquidos *regulares*) ni tampoco se producen inmediatamente después de un e pisodio de apnea (ronquidos PA *no regulares*). Diversos estudios han demostrado la efectividad de las características de los ronquidos PA para distinguir sujetos con SAHS ligero y severo. Sin embargo, a menudo nos encontramos con el hecho de que, en los roncadores simples y los sujetos con SAHS ligero, el número de ronquidos PA es muy reducido o i ncluso inexistente. En este trabajo hemos superado esta limitación, puesto que hemos demostrado que existe información significativa sobre la severidad del SAHS en los ronquidos normales *no regulares*.

Además, también se han observado diferencias significativas entre las características de los ronquidos PA *no regulares* (GP) y los ronquidos normales *no regulares* (GN). Este hecho sugiere que la comparación de estos dos tipos de ronquido puede resultar una herramienta prometedora para estratificar una población compuesta de sujetos con SAHS moderado a severo. Por último, se ha observado que los parámetros de los ronquidos normales *no regulares* tienen valores significativamente mayores en los sujetos con SAHS severo que en los sujetos con SAHS ligero. Una vez más, ello atestigua el hecho de que los ronquidos normales *no regulares* pueden proporcionar un primer screening de la severidad del SAHS.

Referencias

[1] D. Pevernagie, R. M. Aarts, and M. De Meyer, "The acoustics of snoring," Sleep Medicine Reviews, vol. 14, no. 2, pp. 131-144, Apr.2010.

[2] "American Academy of Sleep Medicine. ICSD - International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual," 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine,2005.

[3] F. Dalmasso and R. Prota, "Snoring: Analysis, measurement, clinical implications and applications," Eur Respir J, vol. 9, no. 1, pp. 146-159, 1996.

[4] A. S. Karunajeewa, U. R. Abeyratne, and C. Hukins, "Multi-feature snore sound analysis in obstructive sleep apnea syndrome," Physiol. Meas., vol. 32, no. 1, p. 83, 2010.

[5] M. Herzog, A. Schmidt, H. Bremert, B. Herzog, W. Hosemann, and H. Kaftan, "Analysed snoring sounds correlate to obstructive sleep disordered breathing," Eur. Arch. Otorhinolaryngol., vol. 265, no. 1, pp. 105-113, Jan.2008.

[6] J. Solà-Soler, R. Jané, J. A. Fiz, and J. Morera, "Formant frequencies of normal breath sounds of snorers may indicate the risk of Obstructive Sleep Apnea Syndrome," in Proc. IEEE Eng. Med. Soc. 30th Annu. Int. Conf. ,Vancouver, BC, Canada, 2008, pp. 3500-3503.

[7] J. Mesquita, J. A. Fiz, J. Solà-Soler, J. Morera, and R. Jané, "Regular and non regular snore features as markers of SAHS," in Proc. IEEE Eng. Med. Soc. 32nd Annu. Int. Conf. , Buenos Aires, Argentina, 2010, pp. 6138-6141.

[8] J. R. Perez Padilla, E. Slawinski, L. M. DiFrancesco, R. R. Feige, J. E. Remmers, and W. A. Whitelaw, "Characteristics of the snoring noise in patients with and without occlusive sleep apnea," Am. Rev. Respir. Dis., vol. 147, no. 3, pp. 635-644, 1993.

[9] J. A. Fiz, J. Abad, R. Jane, M. Riera, M. A. Mananas, P. Caminal, D. Rodenstein, and J. Morera, "Acoustic analysis of snoring sound in patients with simple snoring and obstructive sleep apnoea," Eur Respir J, vol. 9, no. 11, pp. 2365-2370, Nov.1996.

[10] H. Xu, W. Huang, L. Yu, and L. Chen, "Sound spectral analysis of snoring sound and site of obstruction in obstructive sleep apnea syndrome," Acta Oto-Laryngologica, vol. 130, pp. 1175-1179, 2010.

[11] J. A. Fiz, R. Jané, J. Solà-Soler, J. Abad, M. Á. García, and J. Morera, "Continuous analysis and monitoring of snores and their relationship to the apnea-hypopnea index," The Laryngoscope, vol. 120, no. 4, pp. 854-862, Apr.2010.

[12] R. Jané, J. A. Fiz, J. Rigau, J. F. Alonso, F. Sopena, J. Solà-Soler, I. Vilasseca, J. Abad, J. M. Montserrat, and J. Morera, "Sleep apnoea-hypopnea screening by snoring analysis using a single-channel device,", 36 ed The European Respiratory Society (ERS) annual congress, 2010.

[13] R. Jané, J. A. Fiz, J. Solà-Soler, S. Blanch, P. Artís, and J. Morera, "Automatic snoring signal analysis in sleep studies," in Proc. IEEE Eng. Med. Soc. 25th Annu. Int. Conf. , Cancun, Mexico, 2003, pp. 366-369.

Modelado de la degradación de fluorescencia del fotosensibilizador durante la Terapia Fotodinámica

I. Salas García, 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, Santander, Cantabria, España.

{arcedj,isalas}@unican.es

Resumen

En este trabajo se presenta un modelo predictivo para Terapia Fotodinámica tópica aplicada a un carcinoma basocelular. Se considera la distribución de la radiación óptica de excitación en el tejido, la distribución inhomogénea de un fotosensibilizador de uso tópico, la evolución de las reacciones fotoquímicas involucradas en el procedimiento fotodinámico y la emisión de fluorescencia del fotosensibilizador durante el tratamiento. Dicho modelo permite observar la degradación del fotosensibilizador a medida que transcurre la terapia y observar la influencia de dicho fenómeno en la emisión de fluorescencia para diferentes condiciones de aplicación del tratamiento.

1. Introducción

La aplicación de la Terapia Fotodinámica (TFD) como medida terapéutica en el campo de la dermatología ha cobrado un gran interés debido a su gran potencialidad para eliminar el cáncer de piel no melanoma (como el carcinoma basocelular o el carcinoma de células escamosas) y patologías precursoras del cáncer como la queratosis actínica, una de las neoplasias malignas más frecuentes. El tipo de fotosensibilizador (FS) utilizado determina en gran medida no sólo las condiciones de aplicación de la sustancia fotosensible (tópica, sistémica, concentración, tiempo de incubación), sino también las características de la fuente de luz empleada, fundamentalmente la longitud de onda de emisión apropiada para excitar el FS [1]. Entre los FSs de uso tópico más utilizados en dermatología, se encuentra el Metvix®. Éste se presenta como una crema que contiene el precursor (metil aminolevulinato, MAL) del FS (Protoporfirina IX, PpIX) que se producirá de forma endógena en las células tumorales tras un periodo de incubación determinado. Una vez transcurrido dicho periodo, se aplica la radiación óptica que desencadena una interacción de tipo fotoquímico entre la luz y el tejido en presencia del oxígeno. Este último es indispensable para que se desencadene un tipo de reacción conocida como tipo II y responsable de la producción de diferentes especies de oxígeno reactivo, entre ellas el oxígeno singlete, altamente citotóxico y encargado de la destrucción de las células tumorales.

A pesar de la gran cantidad de parámetros fotofísicos y fotoquímicos involucrados en la TFD, los protocolos clínicos actuales tan sólo establecen un limitado número de ellos dependiendo del tipo de FS empleado pero sin tener en cuenta aquellos relacionados con el paciente o tipo de patología. Sin embargo, se ha comprobado que tanto el tipo como la morfología y el grado de oxigenación del tejido maligno tienen una gran influencia en los procesos subyacentes a la TFD y por lo tanto, en la respuesta al tratamiento por parte del paciente. Las diferentes respuestas al tratamiento manifiestan la necesidad de desarrollar protocolos de tratamiento personalizados y dinámicos que permitan adaptar de formar precisa la dosimetría de la TFD para obtener una respuesta óptima en todos los pacientes [2]. Para lograrlo es precisa una planificación acertada y la monitorización de determinados parámetros que indiquen la evolución de la terapia in situ con el fin de reajustar el tratamiento en caso de que fuese preciso.

Los modelos predictivos son una herramienta de gran utilidad para poder ajustar la dosimetría del tratamiento y conocer a priori la respuesta que presentará un tejido determinado bajo unas condiciones específicas [3]. La fluorescencia del FS puede ser utilizada para estimar la degradación del agente fotoactivo y como una medida dosimétrica implícita durante el tratamiento. Por lo tanto el modelado de la fluorescencia del FS durante la TFD es de gran interés tanto en la planificación del tratamiento como en su futura monitorización. Las técnicas de detección de fluorescencia comúnmente utilizadas proporcionan la fluorescencia detectada en la superficie de la patología tratada siendo complicado conocer su dependencia con la profundidad en el tumor. En este trabajo se presenta una primera aproximación para modelar la evolución espacio temporal de la cantidad de FS y su emisión de fluorescencia durante la aplicación de TFD tópica a un carcinoma basocelular. La propagación de la radiación óptica de excitación se obtiene mediante el método de Monte Carlo y la emisión de fluorescencia del FS teniendo en cuenta la variación espacio temporal de la concentración de FS durante la TFD, la densidad de fotones de excitación y el rendimiento cuántico de fluorescencia. El modelo utilizado tiene en cuenta la distribución no homogénea del precursor del FS y su síntesis en el componente fotoactivo. La interacción fotoquímica entre la radiación óptica de excitación y el tejido tumoral en presencia de oxígeno se caracteriza mediante un modelo fotoquímico que permite obtener la degradación temporal del FS. Los resultados obtenidos

muestran la variación temporal de la emisión de la fluorescencia del FS en diferentes puntos espaciales del tumor a medida que el FS se degrada durante el tratamiento.

2. Modelo para TFD y fluorescencia del FS

El modelo para TFD y emisión de fluorescencia del FS que se presenta a continuación, se estructura en tres partes fundamentales. En primer lugar, se presenta el modelo de transporte óptico basado en la RTT, que se ha utilizado para obtener la distribución de la radiación óptica de excitación en el tejido. A continuación, se obtiene la distribución inhomogénea de un precursor de FS aplicado de forma tópica y se calcula la concentración de FS sintetizada a partir de éste durante el periodo de incubación. Finalmente, se recoge el modelo fotoquímico utilizado para caracterizar las reacciones que tienen lugar durante el proceso fotodinámico y se obtiene la fluorescencia emitida por el FS.

2.1. Radiación óptica de excitación

Los tejidos son medios turbios, fuertes dispersores de la luz, y con grandes variaciones en sus propiedades ópticas. La distribución de la luz en el tejido se puede obtener mediante la Teoría de Transporte de la Radiación (RTT) [1]. En el estado estacionario cuando la fuente de luz ha iluminado la muestra de tejido durante el tiempo suficiente de forma que los niveles de luz han alcanzado el equilibrio, y en una región libre de fuentes, la ecuación RT puede expresarse como

$$\hat{s}\cdot\vec{\nabla}I(r,\hat{s}) = -(\mu_a+\mu_s)I(r,\hat{s}) + \frac{\mu_s}{4\pi}\int_{4\pi} p(\hat{s}\cdot\hat{s}')I(r,\hat{s}')d\Omega' \qquad (1)$$

donde la radiación óptica viene desde la dirección $\hat{s}'$ y es redireccionada a $\hat{s}$, $I(r,\hat{s})$ es la intensidad específica en W/m^{2}sr, μ_a es el coeficiente de absorción, μ_s es el coeficiente de scattering, $p(\hat{s},\hat{s}')$ es la función de fase de scattering que describe la distribución estadística de ángulo de esparcimiento de la luz, y Ω es el ángulo sólido. El modelo RTT se resolvió mediante el método de Monte Carlo [4]. Este método proporciona una buena aproximación para resolver problemas relacionados con el transporte de la luz en los tejidos debido a su carácter estocástico.

2.2. Distribución de precursor y formación del FS

Tras la aplicación de forma tópica del precursor del FS (MAL) en la superficie de la piel, comienza un proceso de difusión a través del tejido y su transformación endógena en el FS (PpIX). Se ha utilizado la ley de difusión de Fick para caracterizar la distribución inhomogénea del precursor y calcular la concentración acumulada en cada punto del tejido durante el periodo de incubación. Según esta ley, si existe una diferencia de concentración de una sustancia, sus moléculas se mueven desde la zona de mayor concentración a la de menos, de forma que el flujo de sustancia sigue la dirección opuesta al gradiente de concentración.

$$J = -D\frac{\partial M}{\partial z} \qquad (2)$$

Donde J es el vector de flujo que indica la dirección y magnitud de la sustancia, D es el coeficiente de difusión, M es la concentración de precursor y z es la profundidad en el tejido.

El proceso de difusión a través de las capas de la piel está limitado por varios factores, entre los que se encuentra el efecto barrera que ofrece la capa córnea y que se caracteriza mediante la permeabilidad K, el coeficiente de difusión a través de la epidermis y la dermis D, el tiempo de relajación del precursor como consecuencia de la generación del FS y otros procesos (flujo linfático y perfusión sanguínea) τ, y la tasa de conversión del precursor en el elemento fotoactivo PpIX [5]. La evolución temporal de la concentración de precursor a diferentes profundidades en la muestra de tejido se puede calcular como

$$M(t) = M_o\int_0^t\left(\frac{K}{\sqrt{D\pi t'}}e^{-\frac{z^2}{4Dt'}} - \frac{K^2}{D}e^{\frac{K}{D}z}e^{\frac{K^2}{D}t'}erfc\left(\frac{K}{\sqrt{D}}\sqrt{t'}+\frac{z}{2\sqrt{Dt'}}\right)\right)e^{-\frac{t'}{\tau}}dt' \qquad (3)$$

Donde M_o es la concentración de precursor del FS en la superficie de la piel en $t=0$ y z es la distancia desde la capa cornea localizada en $z=0$. Una vez conocida la concentración del precursor MAL alcanzada en cada punto del tejido, se calcula la concentración de la sustancia fotosensible, S_0, acumulada durante el periodo de incubación. Este cálculo permite conocer la concentración de FS disponible en el tejido tumoral al comienzo del periodo de radiación. Asumiendo que el tiempo de relajación de la PpIX es mucho más rápido que el tiempo de difusión del MAL, $\tau_p \ll t$, la concentración de PpIX es proporcional a la concentración instantánea de MAL y se puede calcular mediante la expresión 4, donde ε_p es el rendimiento del proceso de conversión y $\tau_{a\to p}$ es el tiempo de relajación del precursor debido a la generación de PpIX [5].

$$S_0(t) = \varepsilon_p\frac{\tau_p}{\tau_{a\to p}}M(t) \qquad (4)$$

2.3. Interacción fotoquímica y emisión de fluorescencia

La interacción entre la luz y el FS produce el cambio de éste a su estado triplete excitado, que a su vez interacciona con el oxígeno celular mediante dos tipos de reacciones, conocidas como Tipo I y Tipo II. Entre estos dos tipos de reacciones, las de Tipo II se consideran predominantes y se caracterizan por producir una especie de oxígeno reactivo conocida como oxígeno singlete y considerado como el principal agente citotóxico responsable de la destrucción de las células malignas [1].

Para modelar una reacción de Tipo II, se ha utilizado un modelo fotoquímico que tiene en cuenta las transiciones entre estados energéticos de las partículas involucradas en el proceso, como el FS o el oxígeno [6,

7]. Las soluciones del sistema de ecuaciones diferencial *stiff*, (5) a (10), se han obtenido mediante una herramienta de resolución de ecuaciones diferenciales disponible en la plataforma Matlab®. Las soluciones obtenidas proporcionan la evolución temporal de las concentraciones moleculares de los componentes involucrados en este tipo de reacciones en cualquier punto del tejido.

$$\frac{d[S_0]}{dt} = -\nu\rho\sigma_{psa}[S_0] - kpb[{}^1O_2][S_0] + \frac{\eta_{10}}{\tau 1}[S_1] + \frac{\eta_{30}}{\tau 3}[T] + \frac{\alpha s}{\tau 3}[T][{}^3O_2] \quad (5)$$

$$\frac{d[S_1]}{dt} = -\frac{1}{\tau 1}[S_1] + \nu\rho\sigma_{psa}[S_0] \quad (6)$$

$$\frac{d[T]}{dt} = -\frac{\eta_{30}}{\tau 3}[T] - \frac{\alpha s}{\tau 3}[T][{}^3O_2] + \frac{\eta_{13}}{\tau 1}[S_1] \quad (7)$$

$$\frac{d[{}^3O_2]}{dt} = -\frac{\alpha s}{\tau 3}[T][{}^3O_2] + \frac{\eta_0}{\tau 0}[{}^1O_2] + P \quad (8)$$

$$\frac{d[{}^1O_2]}{dt} = -kpb[S_0][{}^1O_2] - kcx[R][{}^1O_2] - ksc[C]i[{}^1O_2] - \frac{\eta_0}{\tau 0}[{}^1O_2] + \frac{\alpha s}{\tau 3}[T][{}^3O_2] \quad (9)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = -kcx[{}^1O_2][R] + U \quad (10)$$

En estas ecuaciones, $[S_0]$ es la concentración de FS en estado base, $[S_1]$ es la concentración de FS en estado singlete excitado, $[T]$ es la concentración de FS en estado triplete excitado, $[{}^3O_2]$ es la concentración de oxígeno en estado base, $[{}^1O_2]$ es la concentración de oxígeno singlete, $[R]$ es la concentración de receptores intracelulares del oxígeno singlete, $[C]_i$ es la concentración se scavengers, τ_1 es el tiempo de relajación del estado S_1 a S_0, τ_3 es el tiempo de relajación del estado T a S_0, τ_0 es el tiempo de relajación del estado ${}^1O_2$ a ${}^3O_2$, η_{10} es el rendimiento cuántico de transición del estado S_1 a S_0, η_{13} es el rendimiento cuántico de transición de S_1 a T, η_{30} es el rendimiento cuántico de transición de T a S_0, η_0 es el rendimiento cuántico de transición de ${}^1O_2$ a ${}^3O_2$, α_s es el factor de eficiencia para la transferencia de energía de T a ${}^3O_2$, kpb es la tasa de fotoquemado biomolecular, kcx es la tasa de citotoxicidad biomolecular, ksc es la tasa de reacción del ${}^1O_2$ con varios scavengers, ν es la velocidad de la luz en el tejido, ρ es la densidad de fotones, σ_{psa} es la sección transversal de absorción de las moléculas de S_0, P es la tasa de difusión y perfusión de oxígeno y U es la tasa de reparación de daño celular.

La emisión de fluorescencia producida cuando las moléculas de FS en estado singlete excitado regresan a su estado de mínima energía se produce simultáneamente con las reacciones fotoquímicas. La emisión de fluorescencia del FS se obtiene teniendo en cuenta la variación espacio temporal de la concentración de FS durante la TFD para calcular la densidad de fotones de excitación absorbidos por las moléculas de FS y el rendimiento cuántico de fluorescencia (η_{10}). Por lo tanto, la densidad de potencia de fluorescencia generada puede ser expresada como

$$P_f = \nu \cdot \rho \cdot \sigma_{psa} \cdot [S_0] \cdot \eta_{10} \cdot E_{fotón_{\lambda em}} \quad (4)$$

donde $E_{fotón_{\lambda em}} = h \cdot c / \lambda_{em}$ es la energía del fotón a la longitud de onda de emisión de fluorescencia, h es la constante de Planck, c es la velocidad de la luz en el vacío y λ_{em} es la longitud de onda de emisión de fluorescencia.

3. Resultados

Se calcula la propagación de la radiación óptica de excitación para un láser con haz cilíndrico de diámetro 0.3 cm perpendicular a la muestra de tejido. La irradiancia se fija a 100 mW/cm^2 y el periodo de radiación 10 minutos. La geometría propuesta para el tejido esta compuesta de dos capas, siendo la superior un tumor basocelular de 3 mm que se asienta sobre una capa de tejido sano. Las propiedades ópticas utilizadas en la región tumoral a la longitud de onda de excitación (635 nm) fueron μ_a=1.5 cm^{-1}, μ_s=104.76 cm^{-1}, g=0.79 and n=1.5 mientras que para el tejido sano se consideró un índice de refracción de 1.37.

La concentración de precursor aplicada en la superficie de la patología se obtuvo teniendo en cuenta el protocolo clínico actual para Metvix® (aplicar 1 mm de grosor de crema cubriendo 5 mm extra de piel sana alrededor de la patología y periodo de incubación de 3 horas) asumiendo una lesión circular de radio 1 cm y teniendo en cuenta la densidad de precursor del FS por gramo de crema. La longitud de onda de excitación de la PpIX es 635 nm y la de emisión de fluorescencia de 705 nm.

En la Fig. 1 se representa la evolución de la concentración de FS obtenida durante la TFD. El FS se distribuye de forma inhomogénea acumulándose una mayor cantidad en las zonas superficiales y como se puede observar sufre una rápida degradación como consecuencia del fotoquemado a medida que avanza el tiempo de tratamiento.

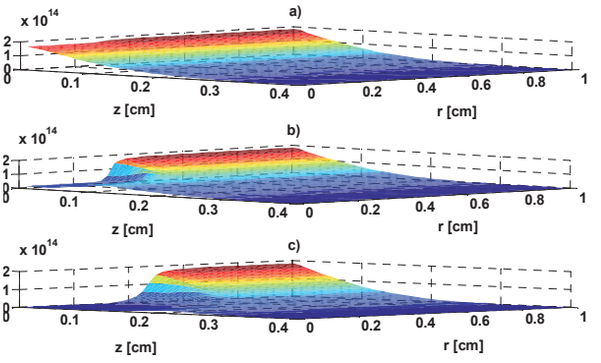


Figura 1. *Concentración de fotosensibilizador [cm^{-3}] en función de la profundidad en el tejido (z) y la distancia al centro del haz de iluminación (r) en a) t=6 s, b) t=60 s and c) t=600 s*

Se han obtenido mapas espaciales de densidad de potencia de fluorescencia emitida por el FS a diferentes profundidades y en diferentes instantes temporales

durante la aplicación de la PDT. La fluorescencia emitida por el FS decrece a medida que progresa el tratamiento como se puede observar en las Fig. 2 a), 2 b) y 2 c) para una profundidad de 0.05 mm en el tejido. Los resultados muestran una rápida degradación de la fluorescencia debido al rápido fotoquemado del FS.

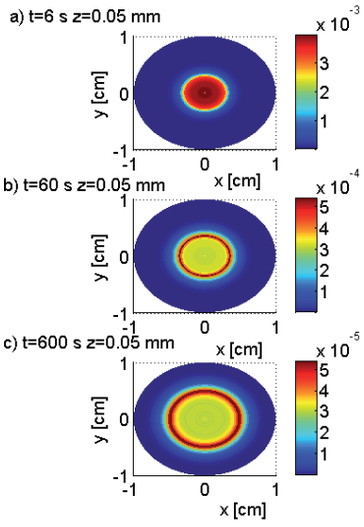


Figura 2. *Mapas de emisión de fluorescencia [W/cm^3] a una profundidad de 0.05 mm en a) t=6 s, b) t=60 s y c) t=600 s*

Igualmente se puede observar que a medida que el fotoquemado aumenta, la fluorescencia generada proviene mayormente de las zonas más profundas del tumor tal y como se muestra en la Fig. 3. Lo que indica que los efectos producidos por la terapia en dichas zonas serán los últimos en ocurrir.

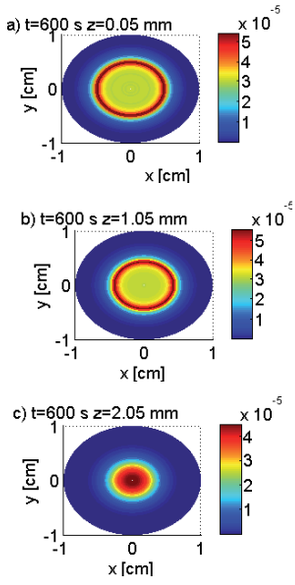


Figura 3. *Mapas de emisión de fluorescencia [W/cm^3] en t=600 s para una profundidad de a) 0.05 mm, b) 1.05 mm y c) 2.5 mm*

4. Conclusiones

En este trabajo se presenta un modelo predictivo para TFD aplicada a un carcinoma basocelular. Se considera la distribución de la radiación óptica de excitación en el tejido, la distribución inhomogénea de un FS de uso tópico, la evolución de las reacciones fotoquímicas y la emisión de fluorescencia del FS durante el tratamiento. Dicho modelo permite observar la degradación del FS a medida que transcurre la terapia y observar la influencia de dicho fenómeno en la emisión de fluorescencia para diferentes condiciones de aplicación del tratamiento.

Los resultados obtenidos constatan el rápido fotoquemado que sufre el agente fotosensible y por lo tanto un decrecimiento en la fluorescencia emitida por este a medida que progresa el tratamiento. Igualmente se ha observado que a medida que transcurre la radiación la fluorescencia emitida proviene mayoritariamente de las capas más internas del tumor, indicando que los efectos del tratamiento en dichas zonas se producirán los últimos.

La utilización de modelos predictivos como el utilizado en el presente trabajo, permitirá un futuro ajuste más preciso de la dosimetría de aplicación del tratamiento de una forma más personalizada.

Agradecimientos

Este trabajo ha utilizado para su realización fondos del Programa para el desarrollo de proyectos de I+D+i de interés estratégico en la comunidad de Cantabria en el campo de la Biomedicina y Biotecnología de la Fundación Leonardo Torres Quevedo y de la Fundación San Cándido.

Referencias

[1] Vo-Dinh T. Biomedical Photonics Handbook. CRC Press, Boca Raton 2003.

[2] Fanjul-Vélez F, Salas-García I, Fernández-Fernández L A, López-Escobar M, Buelta-Carrillo L, Ortega-Quijano N, Arce-Diego J L. Photochemical model of Photodynamic Therapy applied to skin diseases by a topical photosensitizer. Proceedings of SPIE 7373:73730S, 2009.

[3] Liu B, Farrell TJ, Patterson MS. A dynamic model for ALA-PDT of skin: simulation of temporal and spatial distributions of ground-state oxygen, photosensitizer and singlet oxygen. Phys. Med. Biol., vol 55, 2010, pp 5913-5932.

[4] Wang L, Jacques SL, Zheng L. MCML – Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. Computer methods and programs in biomedicine, vol 47, 1995, pp 131-146.

[5] Svaasand LO, Wyss P, Wyss MT, Tadir Y, Tromberg BJ, Berns MW. Dosimetry model for Photodynamic Therapy with topically administered photosensitizers. Lasers in Surgery and Medicine, vol 18, 1996, pp 139-149.

[6] Foster TH, Murant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL, Hilf R. Oxygen Consumption and Diffusion Effects in PDT. Radiation Research, vol 126(3), 1991, pp 296-303.

[7] Hu XH, Feng Y, Lu J Q, Allison RR, Cuenca R E, Downie GH, Sibata CH, Modeling of a type II Photofrin-mediated PDT process in a heterogeneous tissue phantom. Photochemistry and Photobiology vol 81, 2005, pp 1460-1468.

Implementación modular en GPU de un algoritmo de reconstrucción basado en FDK para tomografía de rayos X

E. Liria[1], J. García[2], M. Abella[1], F. Isaila[2], J. Carretero[2], M. Desco[1,3,4]

[1] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III de Madrid, España

[2] Área de Arquitectura y Tecnología de Computadores, Universidad Carlos III de Madrid, España

[3] Laboratorio de Imagen Médica, Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

[4] Centro de investigación en red en salud mental (CIBERSAM), Madrid, España

Resumen

La mayoría de los tomógrafos para pequeño animal están basados en geometría cone-beam con un detector plano orbitando en trayectoria circular. La reconstrucción en estos sistemas se suele hacer con un método basado en el algoritmo propuesto por Feldkamp, Davis y Kress (FDK). El aumento de velocidad en la reconstrucción para tomografía rayos X (TAC) es un requisito fundamental para la extensión de su aplicación clínica. En este artículo se presenta una implementación eficiente de un algoritmo de reconstrucción modular basado en FDK, que aprovecha las posibilidades de cómputo paralelo y la eficiente interpolación provista en CUDA al usar memoria de texturas que ofrecen las unidades de procesamiento gráfico (GPU). El algoritmo implementado, probado en un micro-TAC de alta resolución, presenta una mejora de velocidad de ejecución de la etapa de retroproyección de un factor 40x respecto a una implementación secuencial de referencia escrita en C, manteniéndose en todo momento la calidad de la reconstrucción.

1. Introducción

La tomografía axial computarizada de rayos X (TAC) es uno de los procedimientos de diagnóstico y evaluación por imagen médica más utilizados [1]. Conforme ha ido evolucionando la tecnología, los tiempos de adquisición han ido disminuyendo. Por otra parte, la evolución de los paneles detectores ha supuesto un aumento de la densidad de elementos detectores, resultando en una mayor cantidad de datos a procesar [1]. A este aumento del volumen de datos se le añade el requisito de reconstrucciones más rápidas impuesto por los usos actuales del TAC. En este sentido, la planificación y monitorización en radioterapia, la cirugía asistida por imagen y otras modalidades clínicas requieren una respuesta lo más rápida posible [2]. Por contra, los desarrollos en la algorítmica de reconstrucción no han traído avances equivalentes en lo que a tiempos se refiere, convirtiéndose en una barrera para la ampliación del uso de esta tecnología [2]. Esta problemática motiva la necesidad de buscar procedimientos de aceleración que se adecuen a la creciente complejidad y exigencias de la reconstrucción.

Este trabajo presenta una solución al problema citado en el marco del TAC de geometría de haz cónico y trayectoria circular por aplicación del algoritmo de Feldkamp, Davis y Kress (FDK) [3]. Este algoritmo es la extensión de la retroproyección filtrada para geometría de haz cónico incorporando unos factores de corrección de la longitud de los rayos. Así, los dos componentes principales del algoritmo son filtrado y retroproyección. Por su mayor complejidad algorítmica, es la segunda fase la que consume la mayor parte del tiempo total de procesamiento [1].

Una posibilidad para acelerar la reconstrucción consiste en emplear algoritmos alternativos. Éstos se pueden clasificar en tres grupos: el primer grupo interpola una retícula polar en otra rectangular en el espacio de Fourier para poder hacer uso de la familia de transformadas rápidas de Fourier (FFT); el segundo grupo acelera la retroproyección mediante procesos recursivos de sumas parciales y tratando todas las proyecciones simultáneamente; el tercer grupo utiliza un enfoque de divide y vencerás, y divide la imagen reconstruida en imágenes menores, en algún caso utilizando para la división la transformada de Fourier de la imagen [4]. Según sus autores, algunos de estos algoritmos llegan a multiplicar por 40 la velocidad de reconstrucción [5, 6], aunque se debate sobre la calidad de las reconstrucciones [4] y su falta de generalidad al depender de las propiedades de la imagen [7].

Otro enfoque es la aplicación de técnicas de computación paralela. Para ello existen multitud de enfoques. Algunos de ellos son rígidos y de coste elevado, como el uso de circuitos integrados específicos de la aplicación (ASIC) o de dispositivos FPGA [8].

Actualmente, una alternativa que está usándose con éxito, es la programación sobre unidades de procesamiento gráfico (GPU), la cual permite explotar la clase de paralelismo que se da en la retroproyección [13-15]. Con un coste relativamente bajo y una potencia creciente, resultan ser herramientas casi perfectas para este tipo de tareas [1]. Para facilitar su manejo, en lugar de programar directamente con las librerías para tratamiento de gráficos, hay lenguajes específicos para aprovechar su potencia, como es el caso de CUDA.

Este trabajo presenta una implementación basada en multi-GPU del algoritmo FDK, partiendo de la implementación en C, Mangoose [16]. El algoritmo permite aprovechar características de multiprocesador y, en caso de detector una GPU disponible compatible con CUDA, acelera las dos etapas principales del algoritmo: para el filtrado se utiliza la función CUFFT, disponible en el *toolbox* de CUDA; para la etapa de retroproyección las proyecciones filtradas se cargan secuencialmente en memoria de textura para utilizar la eficiente interpolación proporcionada por la GPU.

2. Trabajos relacionados

Xu y Mu eller [2], abordan la aceleración de la retroproyección en la GPU, utilizando tanto las componentes gráficas aceleradas (AG-GPU), como la configuración de multiprocesador (MP-GPU). Zhao et al. [1] emplean esquemas eficientes para manejar conjuntos de datos demasiado grandes para la memoria de la GPU y aprovechan las simetrías de rotación usando los cuatro canales de color de la textura. Schiewietz et al [17] incluyen corrección de los artefactos de anillo y cupping. Riabkov et al. [18] comparan dos implementaciones disintas de retroproyección. Knaup et al. [13] dividen el volumen total en partes que caben en la memoria compartida para evitar tiempos de latencia largos al acceder a memoria global y optimizar el uso de la caché de texturas (cada parte necesita un trozo de proyección más pequeño. Noël et al. [19] aprovechan la disponibilidad de memoria compartida, cargando todas las imágenes proyectadas en la memoria de la GPU y computando la intensidad de cada vóxel por retroproyección en paralelo; Okitsu et al. [14] se centran en la reducción del tiempo de acceso a la memoria externa del dispositivo y en la ocultación de la latencia de memoria. Yan et al. [20] aplican una combinación de estrategias de aceleración para ahorrar tiempo de procesamiento de copias y reducir el coste computacional en el mapeo entre rodajas a reconstruir y sus proyecciones. Sherl et al. [15] se centran en reducir el número de instrucciones y uso de registros.

3. Implementación sobre GPU

En esta sección se describirán los detalles de diseño e implementación de los módulos necesarios para versiones en GPU basadas en CUDA [21]. Es importante remarcar que actualmente se cuentan con versiones basadas en cómputo CPU en caso de no contar con dispositivos GPU en el sistema.

La implementación propuesta busca acelerar las etapas computacionalmente más costosas de Mangoose: el filtrado y la retroproyección. Para facilitar el mantenimiento y la mejora de las etapas de forma independiente, se implementan como módulos genéricos, permitiendo la adaptación de la solución a distintas tecnologías (CUDA, OpenCL, multithreads, etc).

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestra el diagrama de flujo de los procesos de la aplicación de reconstrucción, indicando los componentes comunes y específicos del diseño modular de la solución. Por otro lado, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se enumeran los componentes principales del núcleo de reconstrucción basado en GPU para uno o varios dispositivos.

En esta sección se describirán los detalles de diseño e implementación de los módulos necesarios para versiones en GPU basadas en CUDA [21]. Es importante remarcar que actualmente se cuentan con versiones basadas en cómputo CPU en caso de no contar con dispositivos GPU en el sistema.

Para la etapa de filtrado se ha usado CUFFT, la librería de transformadas rápidas de Fourier (FFT), que se suministra de forma gratuita junto con las herramientas de desarrollo

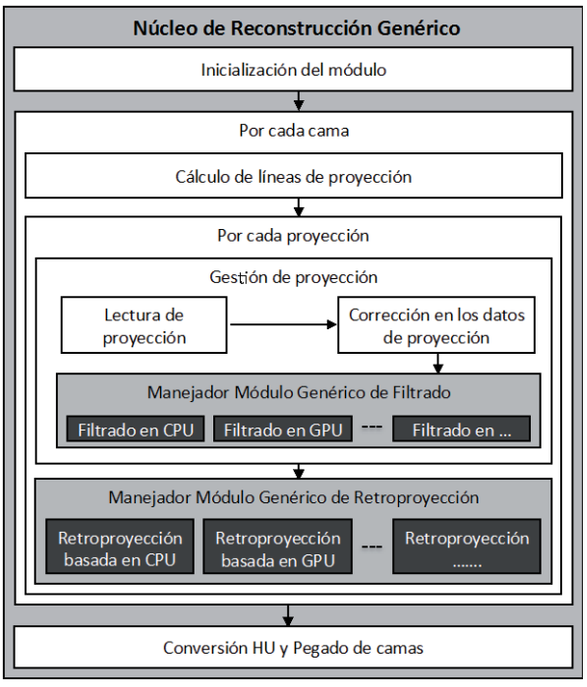


Figura 1. Detalle de la implementación del núcleo de reconstrucción genérico para distintas tecnologías.

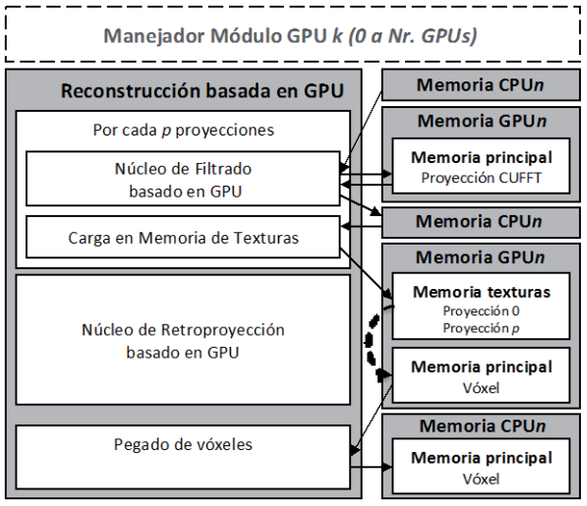


Figura 2. Manejador del módulo genérico basado en múltiples dispositivos GPU. La línea punteada indica un acceso a memoria dentro de la misma GPU.

de CUDA, en su versión 4.0. Dado que tanto los datos de partida como el resultado del filtrado son números reales, se usan la transformada directa de reales a complejos y la inversa de complejos a reales. Es habitual que esta implementación permita mayor rendimiento en velocidad y uso de memoria que el caso más general de transformar de complejos a complejos. El filtrado se aplica individualmente sobre cada proyección antes de llamar a la retroproyección.

En lo que respecta a la retroproyección, se utiliza un esquema centrado en el vóxel [22]. Las proyecciones se tratan individualmente y se cargan en la memoria de textura según la capacidad de la GPU.

El volumen entero queda cargado en la memoria del dispositivo de forma que se va actualizando con cada k las sucesivas llamadas a la función de retroproyección (donde k es el número de proyecciones que se tratan a la vez y es configurable automáticamente dependiendo de la memoria de textura disponible). Se almacena en memoria como una sucesión de valores de las dimensiones *X*, *Y* y *Z*. Para sacar partido de la localidad en memoria, y así explotar al máximo su ancho de banda, la lectura para el cálculo de la retroproyección de cada vóxel se hace secuencialmente en ese mismo orden.

Para tamaños arbitrarios no es válido suponer que todo el volumen se puede cargar en la memoria de la GPU. El algoritmo está diseñado para trabajar con tamaños arbitrarios, fragmentando las proyecciones o el volumen según la memoria disponible en la GPU.

4. Entorno de evaluación

Los datos se han adquirido con el subsistema TAC de un equipo eXplore PET/CT de General Electric Healthcare [23]. Este sistema está basado en una geometría de haz cónico y trayectoria circular, adquiriéndose proyecciones sobre 360° a intervalos de 1°. Las adquisiciones se hicieron con ocho disparos por posición, con un tamaño de proyección de 512×512 y 2048x2048, y tamaño de pixel de 0.2 mm y 0.05 mm respectivamente.

El sistema usado para la evaluación del método está dotado de un Intel Xeon E5640 (dos procesadores de cuatro núcleos a 2.67 GHz), de 64 GiB de RAM, y de dos tarjetas NVIDIA Tesla C2050 y dos tarjetas ASUS GTX 470. Todas las tarjetas evaluadas están conectadas a un bus PCI Express 16x.

La calidad de las reconstrucciones se ha evaluado comparando con una implementación de referencia en C, el reconstructor de Mangoose [16]. Para la comparativa con otros trabajos se presentan solo los tiempos de la parte de retroproyección ya que es éste el dato que da de forma consistente. Para normalizar las medidas, usamos los GUPS (número de actualizaciones de vóxeles necesarias por segundo dividido por 2^{30}) [13].

5. Resultados

Por inspección visual y trazando perfiles no se encuentran diferencias entre la imagen reconstruida por el procedimiento de referencia y la obtenida por la implementación propuesta. La Tabla 1 compara distintas implementaciones de trabajos anteriores.

La Figura 3 muestra los tiempos obtenidos para las etapas de filtrado y reconstrucción, junto al tiempo total de procesamiento. Se observa que para proyecciones pequeñas el mejor resultado obtenido es alcanzado con 2 GPUS. Esto es debido principalmente al coste adicional de transferir datos entre los distintos dispositivos. Sin embargo, para proyecciones de gran tamaño, aumentar el grado de paralelismo ayuda a reducir significativamente el tiempo de ejecución.

Versión	CPU (s)	GPU (s)	Max GUPS
Este trabajo (sec)	131,5	3,0	15,0
Este trabajo (paral)	17,2	0,8	56,2
Riabkov, D., et al [16]	-	12,8	5,0
Yan, G.R., et al [18]	-	5,2	8,6
Knaup,, M., el at [13]	4,0	5,0	13,2

Tabla 1. *Comparación de distintos sistemas de reconstrucción. En este trabajo se muestran los tiempos de reconstrucción secuencial (sec) y paralelo (paral).*

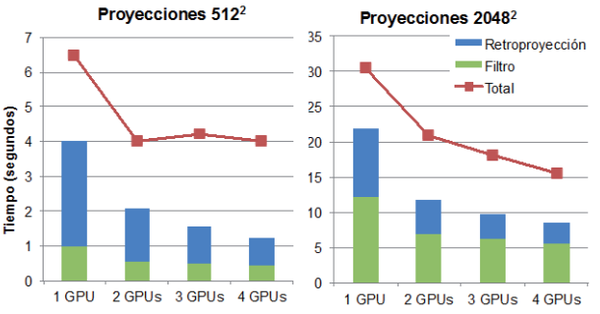


Figura 3. *Resultados de tiempos para las implementaciones de referencia (una CPU) y los casos de 1, 2, 3 y 4 GPUs para 2 tamaños de proyección (512 y 2048).*

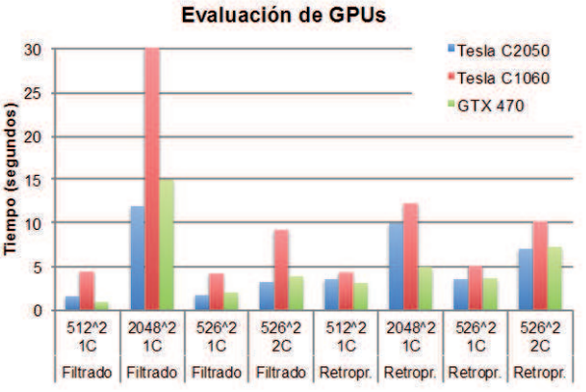


Figura 4. *Resultados de tiempos para las implementaciones sobre distintas GPUs. Comparadas cuatro tamaños de proyección sobre una cama (1C) y dos camas (2C).*

La Figura 4 muestra los resultados de la evaluación de cuatro tamaños de proyecciones sobre tres tarjetas GPU distintas. Como se observa en la figura, la elección de la

tarjeta es un factor clave para reducir tiempos de cómputo.

6. Discusión y conclusiones

Este trabajo presenta una solución al problema de la aceleración de la reconstrucción para FDK. Ofrece una implementación modular de las etapas de filtrado y de retroproyección, que mejora los tiempos en un 25x y 162x respectivamente. Aunque es difícil llevar a ca bo comparaciones directas entre distintas implementaciones debido principalmente a las diferencias entre el hardware [19], podemos decir que la implementación propuesta supone una mejora respecto a t rabajos publicados recientemente de un 4x [13,16,18].

La principal desventaja de hacer filtrado y retroproyección con módulos diferenciados es el no poder aprovechar sinergias entre las distintas etapas, dando lugar, a un aumento significativo de transferencias entre CPU y GPU. Sin embargo, la modularidad permite la sustitución eficiente de la algoritmia implementada, facilitando la adaptabilidad de la solución propuesta a nuevas arquitecturas y dispositivos.

La estrategia escogida consiste en almacenar todo el volumen en memoria principal y cargar sucesivamente las proyecciones. Esta técnica permite reducir significativamente el tiempo de procesado y aumentar la localidad de los datos alojados en memoria.

La necesidad de interpolar sobre los valores de la proyección hace que las proyecciones sean candidatas ideales a ser almacenadas en memoria de texturas. De esta manera se obtienen dos beneficios. Por un lado, el coste de su obtención es prácticamente equivalente a una simple lectura, ahorrándose así, el cálculo de la interpolación. Por otro lado, la caché de acceso a la memoria de texturas acelera el acceso continuado a datos físicamente próximos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos AMIT Project del programa CDTI CENIT, TEC2007-64731, TEC2008-06715-C02-01, RD07/0014/2009, TRA2009 0175, RECAVA-RETIC, RD09/0077/00087 (Ministerio de Ciencia e Innovación), ARTEMIS S2009/DPI-1802 (Comunidad de Madrid) y TIN2010-16497 (Ministerio de Ciencia e Innovación).

Referencias

[1] Zhao, X., J.-J. Hu, and P. Zhang, GPU-Based 3D Cone-Beam CT Image Reconstruction for Large Data Volume. Int J Biomed Imaging, 2009. 2009: pp 149079.

[2] Xu, F. and K. Mueller, Real-time 3D computed tomographic reconstruction using commodity graphics hardware. Phys Med Biol, 2007. 52(12): pp 3405-3419.

[3] Feldkamp, L.A., L.C. Davis, and J.W. Kress, Practical cone-beam algorithm. J. Opt. Soc. Amer., 1984. 10(6): pp 612–619.

[4] Rodet, T., F . Noo, and M. Defrise, The cone-beam algorithm of Feldkamp, Davis, and Kress preserves oblique line integrals. Med. Phys., 2004. 31(7): pp 1972-1975.

[5] Xiao, S., Y. Bresler, and D.C. Munson, Fast Feldkamp algorithm for cone-beam computer tomography. Proceedings of the 2003 IEEE International Conference on I mage Processing, 2003. 2: pp 819-22.

[6] Basu, S., O(N2 log2N) Filtered Backprojection Reconstruction Algorithm for Tomography. IEEE Trans. ima. proc., 2000. 9(10).

[7] Pipatsrisawat, T., et al. , Performance analysis of the filtered backprojection image reconstruction algorithms. IEEE International Conference on Ac oustics, Speech, and Signal Processing Proceedings, 2005. 5: pp 153-6.

[8] Aggarwal, P. and R. Mehra, High Speed CT Image Reconstruction using FPGA. Int J Computer Applications, 2011. 22(4): pp 7-10.

[9] Stsepankou, D., K. Kornmesser, and J. Hesser, FPGA acceleration of cone-beam reconstruction for the X-ray CT. Proceedings of the IEEE International Conference on Field-Programmable Technology, 2004: pp 327-330.

[10] Que, Z., et al ., Implementing Medical CT algorithms on Stand-alone FPGA b ased systems using an efficient workflow with Sysgen and Simulink. Proceedings of the IEEE International Conference on Computer and Information Technology, 2010: pp 2391-2396.

[11] Brasse, D., et al., Towards an inline reconstruction architecture for micro-CT systems. Phys Med Biol, 2005. 50: pp 5799-811.

[12] Li, J.C., C. Papachristou, and R. Shekhar, An FPGA-based computing platform for real-time 3D medical imaging and its application to cone-beam CT reconstruction. Imag Sci Tech, 2005. 49(3): pp 237-245.

[13] Knaup, M., S. Steckmann, and M. Kachelriess, GPU-Based Parallel-Beam and Cone-Beam Forward- and Backprojection using CUDA, in IEEE Nuclear science Symposium Conference Record. 2008. p. 5153-7.

[14] Okitsu, Y., F. Ino, and K. Hagihara, Accelerating cone beam reconstruction using the CUDA-enabled GPU, in Proceedings of the 15th international conference on High performance computing. 2008, Springer-Verlag: Bangalore, India. p. 108-119.

[15] Scherl, H., et al. , Fast GPU-based CT reconstruction using the common unified device architecture (CUDA), in IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec. 2007. p. 4464-4466.

[16] Abella, M., et al., Software Architecture for Multi-Bed FDK-based Reconstruction in X-ray CT Scanners. Computer methods and programs in biomedicine, 2011. (in press).

[17] Schiwietz, T., et al., A Fas t And High-Quality Cone Beam Reconstruction Pipeline Using The GPU. Proc. SPIE Medical Imaging, 2007. 6510: pp 65105H.

[18] Riabkov, D., et al ., Accelerated cone-beam backprojection using GPU-CPU hardware, in Proc. 9th Int'l Meeting Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine. 2007. p. 68-71.

[19] Noël, P.B., et al., GPU-based cone beam computed tomography. Computer methods and programs in biomedicine, 2010. 98: pp 271-277.

[20] Yan, G.R., et al., Fast cone-beam CT image reconstruction using GPU hardware. Journal of X-Ray Science and Technology, 2008. 16(4): pp 225-234.

[21] CUDA CUFFT Library PG-00000-003_V3.1. 2010.

[22] Turbell, H., Cone-beam Reconstruction using Filtered backprojection, in Department of Electrical Engineering. 2001, Linköpings universitet: Linköping, Sweden.

[23] Vaquero, J.J., et al., Assessment of a New Hig h-Performance Small- Animal X-ray Tomograph. IEEE Trans. Nucl. Sci., 2008. 55(3): pp 898-905.

Comparativa de métodos de registro para estudios de resonancia magnética en pacientes con daño cerebral adquirido

L.M. González Rivas[1, 2], M. Luna Serrano[1, 2], J.M. Tormos Muñoz[3], E.J. Gómez Aguilera[1, 2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), E.T.S.I. de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {lmgonzalez,mluna,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Instituto Guttmann – Hospital de Neurorrehabilitación, Badalona, España, jmtormos@guttmann.com

Resumen

El daño cerebral adquirido modifica repentinamente la vida de los pacientes y de sus familiares. Las técnicas actuales de imagen médica permiten determinar las áreas cerebrales afectadas cuando se produce un DCA. Por tanto, representan una herramienta fundamental para la caracterización de lesiones de este tipo. Las técnicas de análisis y procesado de imágenes, como el registro, nos permiten identificar estructuras homólogas entre estudios distintos. En este trabajo se implementan y evalúan tres métodos de registro. También se ha diseñado una herramienta de análisis de imagen médica que nos permite interactuar con estos métodos.

1. Introducción

El daño cerebral adquirido (DCA) hace referencia a una lesión que afecta a parte o a la totalidad del tejido cerebral y provoca una pérdida de funciones que limitan la autonomía personal del paciente. El DCA es la principal causa de discapacidad del adulto en los países de nuestro entorno. Las principales causas de DCA son el traumatismo craneoencefálico, los accidentes cerebro-vasculares, las hipoxias/anoxias y los tumores cerebrales [1].

El DCA puede afectar a áreas cerebrales muy diferentes, por lo que las secuelas son diversas. La tendencia actual es la de planificar y diseñar una rehabilitación individualizada para cada paciente. La plasticidad cerebral es la adaptación funcional del sistema nervioso central (SNC) a través de cambios estructurales y funcionales. El proceso de rehabilitación puede favorecer el proceso de plasticidad cerebral minimizando las secuelas del DCA.

La utilización de técnicas de procesado y análisis de imagen puede ayudar a orientar de una manera más efectiva el diseño y seguimiento de las tareas de rehabilitación al aportar información cuantitativa sobre el alcance de la lesión.

Los objetivos principales de este trabajo son: implementar en Matlab tres métodos de registro (dos métodos de registro no-rígido y un método de registro rígido que se utilizará en la etapa de preprocesado), evaluar esos tres métodos y diseñar e implementar en Matlab una herramienta de análisis que pueda ser incorporada en un futuro a uno de los paquetes software más utilizados en esta área de investigación: el "*Statistical Parametric Mapping*" (SPM).

2. Material y métodos

En este apartado se describen con detalle los métodos de registro implementados. Estos métodos implementados son intersujeto (estudios de imagen de diferentes pacientes) y monomodal (todas las imágenes empleadas son de resonancia magnética).

El método de registro rígido implementado es un método de registro 3D que se utiliza en la etapa de preprocesado y permite normalizar espacialmente los estudios de imagen implicados en el proceso de registro.

Los dos métodos de registro no-rígido implementados son:

- *Free Form Deformation* (FFD): basado en transformaciones definidas por funciones base.
- *Demons* ortogonal: basado en modelos mecánicos

Cada uno de estos algoritmos está precedido por una etapa de preprocesado en la que se realiza una adaptación de la intensidad media de píxel (homogenización de la intensidad) de la imagen fuente a la de la imagen referencia. A continuación se segmenta la imagen eliminando el ruido de fondo y se adapta el marco del fondo a la parte efectiva de la imagen. La parte efectiva de la imagen se define en este trabajo como el área de la imagen que contiene la información estructural propiamente dicha.

Los métodos y la herramienta de análisis se han desarrollado con MATLAB. El procesador es un Intel Core2 Quad a 2.33GHz, 4GB de RAM y Windows 7 Professional 32 bit.

2.1. Registro rígido 3D

A pesar de que durante la adquisición de imágenes existen protocolos de alineamiento y colocación del paciente en el escáner, existe siempre un desalineamiento tanto en la posición como en la orientación entre cada par de estudios de imagen.

Este método de registro se utiliza en la etapa de preprocesado de los estudios de imagen para eliminar ese

desalineamiento (ver Figura 1). Consiste en tres rotaciones y tres translaciones [2].

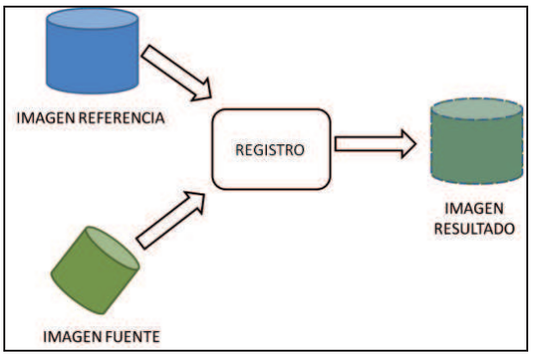


Figura 1. *Registro Rígido 3D*

2.2. Demons ortogonal

Demons [3] es un algoritmo de registro no rígido cuyo objetivo es transformar la imagen fuente mediante un proceso de difusión sobre los objetos que conforman la imagen. Este método busca iterativamente asemejar la imagen fuente a la imagen referencia utilizando conceptos termodinámicos (energía).

La idea básica es considerar los contornos de los objetos contenidos en una de las imágenes como una membrana semipermeable y dejar a la otra imagen difundir a través de esta interfase por la acción de "efectores" situados entre las membranas. Estos efectores son análogos a los "demons" de Maxwell.

En la Figura 2 podemos observar el modelo difusivo, donde una imagen deformable difunde a través de los contornos de la imagen estática por la acción de los "demons" situados en la interfase.

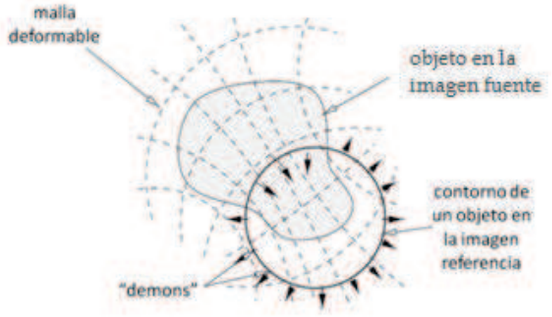


Figura 2. *Registro Demons*

Esta fuerza dirige el objeto de la imagen fuente al de la imagen referencia utilizando información del gradiente entre los objetos en ambas direcciones [4]. Esta fuerza atrae los objetos en la dirección que une ambos objetos. Para una imagen fuente m y una imagen referencia s, la fuerza básica de Demons se expresa como:

$$\vec{f} = (m-s)\times\left(\frac{\vec{\nabla}s}{\left|\vec{\nabla}s\right|^2+(m-s)^2}+\frac{\vec{\nabla}m}{\left|\vec{\nabla}m\right|^2+(s-m)^2}\right)$$

Para mejorar la alineación de los objetos e incluir información en la dirección ortogonal se añade un término de fuerza adicional que trabaja en la dirección ortogonal y utiliza como magnitud la curvatura de los objetos [5]. Esta fuerza adicional se expresa como:

$$\vec{g} = \frac{k_s-k_m}{\sqrt{|\nabla m|^2+\varepsilon^2}}\left(-\frac{\partial m}{\partial y},\frac{\partial m}{\partial x}\right)-\frac{k_m-k_s}{\sqrt{|\nabla s|^2+\varepsilon^2}}\left(-\frac{\partial s}{\partial y},\frac{\partial s}{\partial x}\right)$$

Donde k_I es la curvatura del objeto I:

$$k = div\left(\frac{\vec{\nabla}I}{\sqrt{\|\nabla I\|^2+\varepsilon^2}}\right).$$

Las fuerzas paralela y ortogonal se combinan y ponderan obteniendo un campo de fuerzas Demons global que se va aplicando iterativamente hasta que la similitud entre la imagen fuente y la imagen referencia alcance un umbral determinado. Además, se ha implementado una estrategia de multi-resolución en la que se comienza con imágenes de poca resolución. Esta estrategia obtiene un campo de fuerzas más global que se va refinando con el aumento de resolución de las imágenes.

2.3. Free Form Deformation (FFD)

Este método utiliza una malla de puntos de control [6]. Cada uno de los puntos de control define una nueva posición para cada una de las regiones vecinas a esos puntos. Los puntos de control se desplazan iterativamente con el objetivo de disminuir el gradiente de la diferencia entre imágenes. El desplazamiento de cada punto de control afecta a varias regiones vecinas, como se puede ver en la Figura 3.

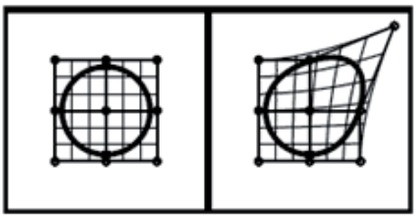


Figura 3. *Registro FFD*

Este método se basa en transformaciones parametrizadas por curvas definidas a trozos. La deformación de forma libre es el producto matricial de B-splines cúbicas 1D. Los puntos de control actúan como parámetros de deformación de las B-Splines y el nivel de deformación elástica alcanzado depende de la resolución de la malla de puntos de control. Para alcanzar un compromiso entre resolución y tiempo de ejecución, este algoritmo implementa una aproximación jerárquica de multirresolución en la que el espaciado de la malla de control se incrementa a la vez que aumentamos la resolución de la imagen. Al adaptar la malla a una nueva resolución más precisa, se mantiene la posición de los puntos de control alcanzada con la resolución previa [7] (Figura4).

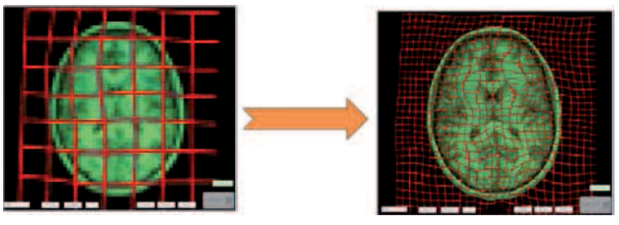


Figura 4. *Multirresolución en FFD*

La función de coste que dirige hacia donde se aplica la transformación está formada por un término relacionado con la diferencia entre las imágenes a registrar y por otro término que mide el grado de deformación en la imagen. Esta función se utiliza para regular y suavizar la transformación. Se utiliza un optimizador Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shanno (BFGS) que busca minimizar los parámetros de transformación.

2.4. Diseño de la herramienta

El objetivo del diseño de la herramienta es facilitar la ejecución de los algoritmos implementados y permitir una correcta visualización de las imágenes involucradas: la imagen referencia, imagen fuente y la imagen registrada (transformación de la imagen fuente para adaptarse a la imagen referencia). Por tanto, la interfaz diseñada tiene tres visores uno para cada unas de las tres imágenes anteriores. En la Figura 5 se muestra la pantalla principal de la herramienta tras el registro de un estudio volumétrico completo.

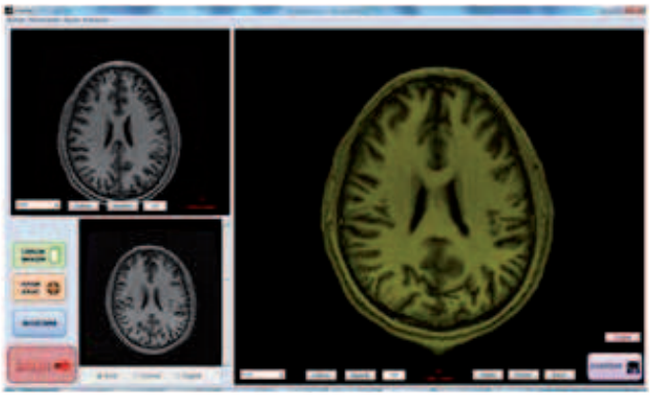


Figura 5. *Pantalla principal de la herramienta*

3. Resultados

En este apartado se muestran los resultados obtenidos al aplicar cada uno de los registros implementados.

Los parámetros utilizados para realizar la evaluación de cada uno de los métodos han sido [8]: suma de diferencias cuadráticas (SSD), correlación cruzada normalizada (NCC), información mutua normalizada (NMI), correlación cruzada de entropía (ECC), solapamiento de las imágenes, similitud de volumen (SV) y tiempo de ejecución.

Se utilizan seis estudios de resonancia magnética T1 de diferentes pacientes control: 4 estudios constan de 166 cortes de 256x256 píxeles cada uno y los otros 2 estudios de 176 cortes de 256x256 píxeles.

Para evaluar la calidad del registro se usa la diferencia de imágenes y los parámetros citados anteriormente.

En la herramienta diseñada, se muestran cada uno de los parámetros de evaluación en ventanas separadas mostrando en cada caso la evolución corte a corte (ver Figura 6).

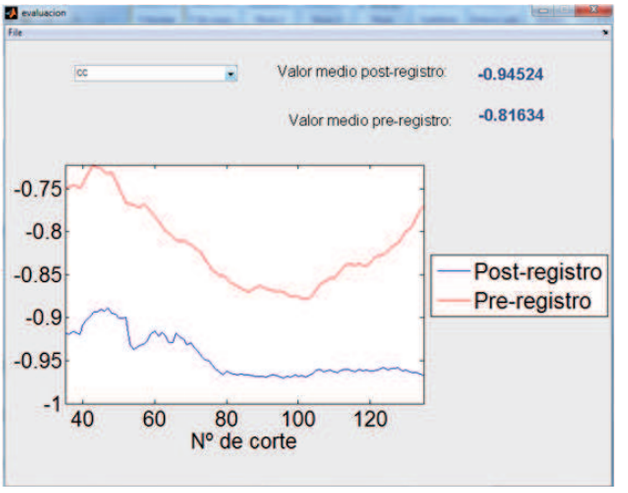


Figura 6. *Módulo de evaluación del método de registro mostrando la correlación cruzada normalizada(valor óptimo -1)*

3.1. Resultados obtenidos con Demons

En la Figura 7 se muestra la diferencia entre imágenes pre-registro y post-registro. Como puede observarse la imagen derecha, donde se muestra la diferencia entre la imagen de referencia y la registrada, hay un mayor alineamiento entre ellas, en contraposición con diferencia antes del registro (imagen izquierda).

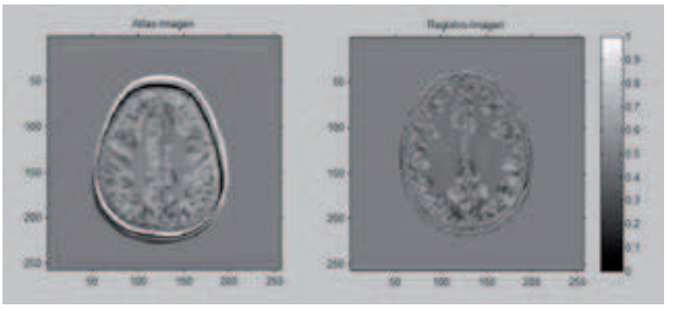


Figura 7. *Diferencia pre y post registro con Demons*

En la Tabla 1 se recogen los valores de los parámetros que se obtienen antes y después de aplicar el algoritmo de registro.

Parámetro	Valor antes	Valor después	Mejor corte
SSD	2.9%	1.2%	0.5%
NCC	81.65%	93.8%	95.6%
NMI	1.13	1.26	1.38
ECC	0.23	0.41	0.55
Solapamiento	96.6%	99%	99.9%
SV	0.48	0.32	0.25

Tabla 1. *Resultados Demons*

3.2. Resultados obtenidos con FFD

En la Figura 8 se muestra la diferencia visual en un corte en el que se visualizan los ventrículos cerebrales.

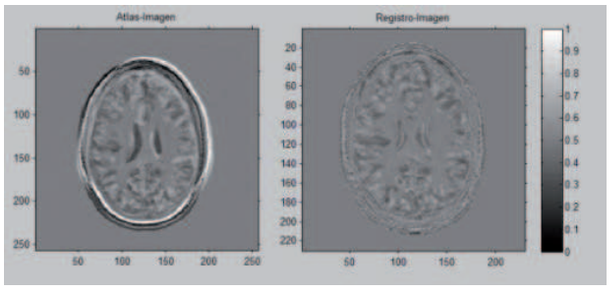


Figura 8. *Diferencia pre- y post-registro con algoritmo FFD*

En la Tabla 2 se recogen los resultados del registro para cada uno de los parámetros:

Parámetro	Valor antes	Valor después	Mejor corte
SSD	3.87%	1.17%	1.1%
NCC	82.26%	94.43%	95.8%
NMI	1.11	1.197	1.3
ECC	0.199	0.328	0.426
Solapamiento	92.52%	98.92%	99.99%
SV	0.457	0.284	0.213

Tabla 2. *Resultados FFD*

En ambos casos los mejores resultados se obtienen en los cortes en los que predomina la masa cerebral frente a otros cortes donde se puede observar la mandíbula y los ojos.

4. Discusión

Los métodos implementados registran correctamente el cráneo y algunas estructuras cerebrales como los ventrículos y el cerebelo. Sin embargo, presentan algunos problemas en las regiones de los surcos. El registro rígido 3D permite equilibrar y homogeneizar los cortes entre los estudios que van a ser registrados, ya que corrige los giros y la mala posición del paciente

El algoritmo Demons se basa en el desplazamiento de unas estructuras dentro de otras. Este método tiene la ventaja de trabajar mejor con deformaciones de alta frecuencia porque utiliza la información de gradiente.

Sin embargo, los resultados obtenidos son peores en los casos en los que se superponga tejido cerebral de la imagen fuente con el fondo de la imagen referencia. Esto es debido a que el algoritmo trabaja con información local de gradiente puede desplazar los píxeles en una dirección errónea llevando a un mínimo local.

El algoritmo FFD no analiza toda la imagen, se limita a analizar los puntos de control establecidos. El desplazamiento de dichos puntos define la deformación. Este método trabaja mejor con cortes con poco nivel de detalle y obtiene peores resultados con deformaciones de alta frecuencia. Esto es debido al reducido número de grados de libertad que se tienen al evaluar solo los puntos de control sacando e interpolando el resto. El término de regulación preserva la suavidad de los resultados.

El tiempo de ejecución es menor en el caso del algoritmo Demons (entre 2 y 3 minutos por corte), mientras que el FFD tarda 5 minutos por corte.

5. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos se observa la gran utilidad del registro para aumentar la información de las estructuras cerebrales presentes en un estudio de RM. La comparación de la imagen de un paciente con pacientes previos nos puede ayudar a predecir su evolución.

En este trabajo se han implementado tres métodos de registro, uno rígido y dos no-rígidos. El método rígido 3D nos permite homogeneizar tanto en intensidad como espacialmente los estudios de imagen durante el preprocesado. Los dos métodos de registro no-rígidos son: uno basado en el algoritmo Demons y el otro basado en el algoritmo de FFD. En ambos casos se observan como mejoran los resultados tanto visualmente como numéricamente en función de los parámetros estudiados.

Se ha desarrollado también una herramienta que funciona como interfaz para interactuar con los algoritmos de registro implementados.

Actualmente se está trabajando en la mejora y el desarrollo de nuevos métodos que nos permitan obtener mejores resultados.

Referencias

[1] Página Web del Instituto Guttman – Hospital de neurorrehabilitación. (Consultada Agosto 2011).

[2] JBA Maintz, MA Viergever. A survey of m edical image registration. Medical image analysis, vol. 2, pp 1-36, 1998

[3] J. P. Thirion, “Image matching as a diffusion process: An analogy with Maxwell’s demons,” Medical Image Analysis, vol. 2, no. 3, pp. 243–260, 1998.

[4] Wang H, Dong L, O'Daniel J, Mohan R, Garden A S, Ang K K, Kuban D A, Bonnen M, Chang J Y and Cheung R 2005 Validation of a n accelerated ‘demons’ algorithm for deformable image registration in radiation therapy Phys. Med. Biol. 50 2887-905

[5] Cheng Lu; Mandal, M. "Improved image registration technique based on D emons and symmetric orthogonal gradient information," Signal Processing and Communications (SPCOM), 2010 International Conference on , vol., no., pp.1-5, 18-21 July 2010

[6] Rueckert, D., Sonoda, L., Hayes, C., Hill, D., Leach, M., Hawkes, D.: “Nonrigid Registration Using Free-Form Deformations: Application to Breast MR Images”. IEEE Trans. Med. Imag. 18 (1999) 712–721

[7] D. R. Forsey and R. H. Bartels, “Hierarchical B-spline refinement,” *ACM Trans. Comput. Graph.,* vol. 22, no. 4, pp. 205–212, 1988.

[8] A. Klein, J. Andersson, and B. A. Ardekani et al., “Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration,” NeuroImage, vol. 46, pp. 786–802, 2009.

Entorno colaborativo de edición de Tareas en Neurorrehabilitación cognitiva

Ó. Orúe Vega[1], R. Caballero Hernández[1, 2], A. García-Molina[3], J.M. Martínez-Moreno[1, 2], A. García Rudolph[3], C. Cáceres Taladriz[1, 2], J.M. Tormos Muñoz[3], E.J. Gómez Aguilera[1, 2]

[1]Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {o.orue,rcaballero,jmartinez,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2]Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3]Instituto Universitario de Neurorrehabilitación Guttmann-UAB, Barcelona, España, {agarciam,agarciar,jmtormos}@guttmann.com

Resumen

Las Tareas de Neurorrehabilitación cognitiva que forman parte de la plataforma PREVIRNEC, están dirigidas a l a Neurorrehabilitación de determinadas áreas del sistema neuropsicológico (atención, memoria, funciones ejecutivas y lenguaje) de personas con déficits cognitivos. Este trabajo de investigación presenta un e ntorno web cooperativo entre el equipo de neuropsicólogos que aportan el conocimiento clínico a las especificaciones de las Tareas en Neurorrehabilitación cognitiva y las personas que se encargan de implementar dichos requisitos; es decir, un entorno web que favorece la coordinación entre distintos profesionales involucrados en el proceso de rehabilitación neuropsicológica. En él se presenta una nueva forma de gestión de la información y del conocimiento mediante el uso de herramientas de colaboración vía web, como son los sistemas gestores de contenidos, en particular, Liferay Portal. El editor de especificación desarrollado dentro de la plataforma, agiliza y facilita el proceso de asignación, diseño y validación de las Tareas de neurorrehabilitación.

1. Introducción y antecedentes

El aumento de la incidencia del daño cerebral adquirido y otros déficits cognitivos, provocado por diversos factores (más accidentes de tráfico, más accidentes laborales, etc.), hacen que estos tipos de lesiones y sus consecuencias representen un gran impacto económico y social [1]. En este contexto, la Neurorrehabilitación cognitiva tiene como objetivo influir positivamente en las aptitudes y actitudes de la persona con discapacidad, con el fin de lograr una reinserción social activa y satisfactoria [2].

Las Tareas 2D de Neurorrehabilitación cognitiva [3] [4] diseñadas y desarrolladas por los autores, constituyen un plan terapéutico personal e individualizado para pacientes que sufren alteraciones cognitivas debidas al daño cerebral adquirido, demencias, trastornos mentales, etc. Todos los contenidos terapéuticos empleados (textos, imágenes, sonidos, etc.) forman parte de la plataforma de teleneurorrehabilitación cognitiva PREVIRNEC [5] [6], solución tecnológica altamente innovadora en el campo de la rehabilitación neuropsicológica, que supone un gran avance en las terapias neuropsicológicas y una guía de práctica clínica.

Los procesadores de texto y los programas para realizar presentaciones (*Microsoft Word* y *Microsoft PowerPoint*) han sido, hasta la fecha, las herramientas ofimáticas más utilizadas para la especificación de Tareas. En el primer tipo de documentos se especifica el problema clínico que se aborda con la realización de la Tarea propuesta, la descripción de la mecánica del ejercicio cognitivo, cuáles son los parámetros de configuración de la misma, los estímulos o distractores (según el caso), la duración de la Tarea, etc. En el segundo tipo de documentos, se realiza una simulación del ejercicio, mediante esquemas o planos para aclaración de las especificaciones. Una vez finalizada la captura de requisitos, éstos son enviados por correo electrónico al grupo desarrollador encargado de implementar la Tarea; siendo el delegado de grupo el que finalmente asigna aquella a una persona para su implementación. Por último, durante el proceso de validación se produce una continua interacción entre el equipo clínico y el equipo de ingeniería que se inicia con la validación técnica y clínica del contenido terapéutico desarrollado.

Durante la fase de desarrollo e implementación de estas Tareas, se hace necesaria la comunicación bidireccional para la aclaración de las especificaciones, resolución de errores, validación de las mismas, etc. Este trabajo se puede facilitar y optimizar mediante la utilización de herramientas que promuevan el trabajo colaborativo a través de la web.

El trabajo colaborativo mediado por ordenador o CSCW (*Computer Supported Collaborative Work*) es un campo de investigación que examina el diseño, adopción y utilización de las tecnologías informáticas, cuyo principal objetivo es facilitar los procesos de interacción y colaboración en el trabajo de grupos interdisciplinares [7]. Este tipo de software, en general, mejora el rendimiento de todo el proceso productivo y hace posible que diferentes personas puedan trabajar de forma compartida con una misma información y cooperar estrechamente.

El principal objetivo de este trabajo es el diseño e implementación de un entorno que facilite el proceso de definición, desarrollo y validación de contenidos terapéuticos 2D en el contexto de la Neurorrehabilitación cognitiva, favoreciendo la cooperación y contribución de información y conocimientos entre los distintos profesionales implicados en el mismo.

2. Diseño del entorno

Un procedimiento de desarrollo software es un conjunto de actividades que comienza con la identificación de los requerimientos técnicos y finaliza con el mantenimiento y mejora del software. Como requisitos principales del entorno colaborativo, la herramienta debe ofrecer una plantilla en la que se detallen las especificaciones de las Tareas, una guía para la validación de todas y cada una de las funcionalidades de cada Tarea y, por último, permitir la comunicación entre los diferentes miembros del equipo interdisciplinar durante todo el proceso de desarrollo software.

Una vez conocidos los requisitos iniciales, es preciso definir los actores que existirán dentro del entorno web, es decir, los usuarios que colaboran remotamente en el proceso de implementación de Tareas:

- *Administrador*: realiza tareas de gestión dentro de la aplicación (gestión de usuarios, gestión de roles, gestión de la comunidad, gestión de la organización, etc.). Es imprescindible su presencia en el entorno, por lo que es necesario que al menos exista uno.
- *Terapeutas*: son aquellas personas que aportan conocimiento clínico a las especificaciones de las Tareas; rellenarán los parámetros necesarios para que los desarrolladores las implementen.
- *Desarrolladores*: son los que realizan, a partir de las especificaciones que facilitan los terapeutas y los conocimientos clínicos y tecnológicos, el desarrollo de las Tareas para Neurorrehabilitación cognitiva, aportando los conocimientos técnicos necesarios para su implementación y validación tecnológica.

Una vez definidos los actores y capturadas las necesidades, éstas han de ser plasmadas en requisitos funcionales. Entre ellos destacan:

- Comunicación escrita asíncrona (foro de discusión) mediante debates en línea, en el que los terapeutas y desarrolladores conversen acerca de las dudas surgidas a lo largo del desarrollo de las Tareas.
- Comunicación escrita síncrona (chat).
- Visualización y edición de las especificaciones que el equipo de clínicos almacena en la base de datos para su posterior estudio e implementación, así como una plantilla que guía en el proceso de validación de su funcionamiento después de su implementación.
- Gestión de los usuarios y sus roles, permitiendo la asignación y modificación de sus permisos de acceso a los distintos contenidos.
- Comunidad colaborativa entre clínicos y bioingenieros así como un espacio de compartición de conocimientos clínicos y técnicos (glosario tipo Wiki).

2.1. Arquitectura

En la *Figura 1* se presenta la arquitectura conceptual de la aplicación web; en ella, se define la estructura y el comportamiento de los componentes del sistema.

Figura 1.*Arquitectura conceptual.*

La arquitectura funcional propuesta (*Figura 2*) se basa en tecnologías web 2.0, dividiéndose en tres servicios principales que comparten la misma interfaz de usuario.

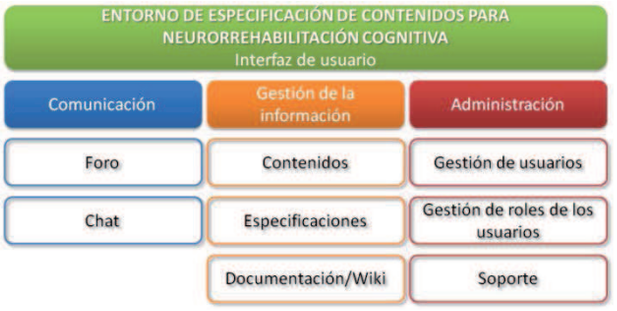


Figura 2. *Arquitectura funcional.*

La arquitectura mostrada en la figura anterior soporta un conjunto de servicios agrupados en tres grandes bloques, entre los que destacan:

Servicios de comunicación

La arquitectura propuesta ofrece los siguientes servicios de comunicación entre los distintos miembros:

- *Foro* de discusión: elemento de comunicación asíncrona entre los distintos usuarios pertenecientes al equipo interdisciplinar.
- *Chat*: permite la comunicación escrita y síncrona entre los usuarios conectados en la plataforma.

Servicios de gestión de la información

En todos los servicios ofrecidos se maneja información; por este motivo, es muy importante gestionarla de manera eficaz y eficiente, por ello, los servicios propuestos más significativos se dedican a la gestión y visualización de dicha información:

- *Contenidos*: manejo de las especificaciones de las Tareas tanto por parte del equipo clínico como del equipo desarrollador.
- *Especificaciones*: manejo de las especificaciones a nivel de Tarea, es decir, que se puedan añadir nuevas, eliminar y modificar los actuales registros.
- *Documentación/Wiki*: compartición de conocimiento acerca del desarrollo de las Tareas por parte del equipo de desarrollo y del conocimiento clínico por parte del equipo de terapeutas.

Servicios de administración del portal

Se fomenta que la gestión y administración del sistema sea lo más flexible y sencilla posible, mediante:

- *Gestión de usuarios*: los usuarios, tanto clínicos como desarrolladores, podrán gestionar sus perfiles (datos personales). El administrador del sistema será el encargado de dar de alta o baja a aquellos.
- *Gestión de los roles de los usuarios*: el administrador del entorno goza de privilegios para la gestión de los permisos y los roles sobre los usuarios, de tal forma que puedan acceder a un tipo de información u otra.
- *Soporte*: el administrador podrá acceder a los datos básicos de los usuarios para atenderles y administrar sus cuentas.

2.2. Interfaz de usuario

En el diseño de la plataforma se ha utilizado el proceso de diseño centrado en el usuario (DCU). Esta filosofía [8] considera al usuario final del producto el núcleo de cada una de las fases del proceso de desarrollo, atendiendo sus necesidades y requerimientos. En este modelo, la fase más importante es la de prototipado, en la que se preparan propuestas de interfaz de aplicación para su posterior evaluación, procediendo a s u aceptación, mejora o rechazo.

2.3. Tecnologías implicadas

En el desarrollo del presente entorno se utiliza un sistema gestor de contenidos o CMS (*Content Management System*), que permite la creación y la gestión de documentos web. Este tipo de sistemas facilitan al usuario el control cómodo y accesible de un sitio dinámico, permitiendo el manejo de forma sencilla de las tareas de *creación, gestión, presentación, mantenimiento* y *actualización* del material [9]. El proceso de selección de este tipo de aplicaciones web es arduo y complejo, dada la gran cantidad de soluciones existentes y los aspectos que deben tenerse en cuenta para que la decisión sea la correcta. En el caso particular del diseño y desarrollo de las especificaciones para las Tareas en Neurorrehabilitación cognitiva, se ha optado por un CMS que emplee un lenguaje de programación basado en Java y de código abierto, ya que tiene un bajo coste de entrada (no hay licencias) y las oportunidades para particularizar y añadir nuevas funcionalidades son mayores. Tras la comparativa realizada entre varios sistemas gestores que cumplieran las anteriores condiciones y que cubrieran las necesidades específicas de esta nueva herramienta, se ha propuesto la utilización de *Liferay Portal* [10].

Las tecnologías involucradas en el desarrollo del presente entorno son Java como principal lenguaje de programación, junto con HTML y JSP, utilizados para la publicación de texto en la web y la generación de código dinámico en las páginas. El mecanismo utilizado para dotar de estilo a los documentos de tipo HTML es CSS, permitiendo separar el contenido de la presentación. Por último, se ha utilizado también el lenguaje JavaScript y jQuery para realizar ciertas acciones en el ámbito de la página web. Para la gestión de los datos y de la información se ha utilizado MySQL, sistema relacional, multihilo y multiusuario.

3. Prueba de concepto

La interfaz de usuario se ha realizado bajo las premisas descritas anteriormente de DCU y dependiente del rol de usuario que acceda al sistema. Una vez introducidos los datos y verificados de forma correcta por el sistema, se realiza la transición a la página principal (*Figura 3*).

Figura 3. *Página principal del editor de especificaciones (página para usuarios bioingenieros).*

La plataforma utiliza tres módulos disponibles en la plataforma de *Liferay*: el módulo de Wiki, el módulo foro de discusión y el módulo de chat (*Figura 4*).

Figura 4. *Módulo foro de discusión y módulo de chat (parte inferior derecha de la imagen).*

Puesto que no existe ningún módulo disponible en la comunidad de usuarios de *Liferay* que se ajuste a l as necesidades de edición de contenidos y especificaciones, se hace necesario el diseño e implementación de un nuevo módulo editor de especificaciones que permita realizar la gestión de la información.

El módulo desarrollado se encuentra en la página principal de la herramienta, en la que se muestra un árbol de carpetas navegable identificado con las categorías, funciones y subfunciones cognitivas (*Figura 3*). Una vez seleccionada la subfunción cognitiva, se muestra la lista de especificaciones de Tareas disponibles. Esta pantalla varía en función del usuario que acceda; así, los terapeutas, tienen permisos para editar, eliminar y modificar las especificaciones almacenadas en la base de datos, privilegios que carecen los usuarios con rol de desarrollador. En esta lista (*Figura 5*), se muestra el nombre de la Tarea disponible, las opciones de edición disponibles, el nombre del usuario que ha añadido las especificaciones y, por último, el estado de la Tarea. Éste último parámetro es de especial relevancia para conocer la situación de la Tarea, si está asignada a u n grupo desarrollador, en implementación, validada o, si por el contrario, se han detectado fallos durante la etapa de prueba y validación. Cuando un terapeuta añade una nueva especificación de Tarea se pide que sea

cumplimentado un formulario web que consta de varios campos. Los más destacados son: una breve descripción de la mecánica de la Tarea, la duración del ejercicio, quién es el equipo desarrollador encargado de implementarla, los textos de instrucciones que figurarán a lo largo de la Tarea y los textos de ayuda que se muestran cuando se selecciona este botón durante la realización del ejercicio.

Figura 5. *Visualización de las especificaciones disponibles.*

Este nuevo módulo permite no s ólo la edición de las especificaciones de las Tareas, sino su utilización para llevar a cabo la validación de las Tareas. Una vez diseñada la Tarea e i mplementada por el equipo desarrollador, llega el momento de comprobar que ésta se ha realizado de acuerdo a l as especificaciones iniciales. Este es un punto crítico, en el que se produce un mayor intercambio de información entre ambos equipos de profesionales. Este proceso se realiza mediante una tabla (*Figura 6*) en la que se describe la funcionalidad de la Tarea a ev aluar, se cambia el estado global descrito anteriormente mediante los botones identificados con colores y se incluyen comentarios y/o aclaraciones que el equipo estime oportunas.

Figura 6. *Editor de especificaciones: validación de Tareas.*

La plataforma de gestión de información presentada en este trabajo de investigación se encuentra en fase de prueba y validación por el equipo de terapeutas para los que ha sido especialmente diseñada, con el objetivo de pasar a u na fase de implantación a corto plazo. De igual forma, el editor de especificación desarrollado va a s er integrado en un entorno global de teleneurorrehabilitación pasando a formar parte de una plataforma y así disponer un único entorno para especificar Tareas y realizar la planificación de terapias para pacientes que sufren de déficits cognitivos.

4. Conclusiones y discusión

Las nuevas terapias de Neurorrehabilitación cognitiva computerizada han demostrado su alto impacto y utilidad clínica en los últimos años, aportando evidencias suficientes para recomendar estos tipos de rehabilitación.

El presente trabajo de investigación presenta un entorno que ofrece la posibilidad de gestionar eficazmente las especificaciones de las Tareas, agilizando el proceso de su desarrollo y validación.

La elección de Liferay como portal para el desarrollo de este entorno ha ofrecido un amplio conjunto de ventajas, como por ejemplo, la gestión de los usuarios, sus roles, así como la incorporación de módulos ya desarrollados. Por otro lado, el diseño y desarrollo utilizando el estándar JSR-286, permite exportar el módulo desarrollado a otras plataformas que también utilicen este tipo de soluciones.

Una vez implantado como herramienta de trabajo del equipo interdisciplinar GBT-Guttmann, el entorno será sometido a una exhaustiva evaluación clínico-tecnológica. Del análisis de esta evaluación podrán extraerse conclusiones acerca de la verdadera utilidad de este entorno y de sus principales elementos (foro de discusión, chat, wiki, etc.) y de aquellos aspectos que puedan ser mejorados en un futuro.

Agradecimientos

Este trabajo se ha desarrollado como parte del proyecto Neurocontent 2.0 (IPT 300.000-2010-30).

Referencias

[1] Tormos JM. Telerrehabilitación: un nuevo entorno para el impulso de la rehabilitación cognitiva. *Revista de Neurorrehabilitación y vida con diversidad funcional Sobre Ruedas*, n. 76, 2010, pp 8-11 (ISSN: 2013-231X)

[2] Página web del Institut Guttmann. http://www.guttmann.com/ (Consultada: Septiembre 2011)

[3] Martínez JM, Caballero R, García A, Ferrer S, Solana J, Sánchez R, Fernández E, Pérez R, Gómez A, Anglés A, Cáceres C, Ferré M, Roig T, García P, Tormos JM, Gómez EJ. Diseño y desarrollo de tareas 2D para Neurorrehabilitación cognitiva. *Actas del XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2010)*, Madrid, 2010, p 227 (ISBN: 978-84-8058-1)

[4] Caballero R, Martínez JM, García A, Ferrer S, Solana J, Sánchez R, Fernández E, Pérez R, Gómez A, Anglès C, Cáceres C, Ferré M, Roig T, García P, Tormos JM, Gómez EJ. 2D-Tasks for Cognitive Rehabilitation. *5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering (EMBEC 2011)*, Budapest, Hungary, 2011. (Aceptado)

[5] García A et al (2010). Clinical Program of Cognitive Tele-Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. eChallenges *e-2010 Conference*. (ISBN: 978-1-905824-21-2)

[6] Solana J, Garcia-Molina A, Ferrer-Celma S, Caceres C, Garcia-Rudolph A, Ferre-Bergada M, Roig T, Garcia-Lopez P, Tormos JM, Gomez EJ. PREVIRNEC A new platform for cognitive tele-rehabilitation. *Third International Conference on Advanced Cognitive Technologies and Applications (COGNITIVE 2011)* (Aceptado)

[7] Tormos Muñoz JM, Gómez EJ, García-Molina A, Opisso E, Maspons R. Análisis del estado actual de los servicios de telemedicina enfocado a evaluar la viabilidad de un programa de telerrehabilitación en pacientes con una gran discapacidad de origen neurológico. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AATRM núm. 2006/11. (ISBN: 978-84-393-7889-1)

[8] Constantine LL, Lockwood LAD. Usage-centered engineering for Web applications. *Software, IEEE*, vol.19, no.2, pp.42-50, Mar/Apr 2002. (DOI: 10.1109/52.991331)

[9] Consultrans S.A. con la participación de Fernández B, Martínez I. Guía de selección de Gestores de Contenidos para la PYME.

[10] Página web de Liferay Portal. http://www.liferay.com/es/ (Consultada: Septiembre 2011)

Validación Concurrente y Discriminativa de un Simulador para Formación en Microcirugía Vascular

J. Usón Gargallo, M.C. Calles Vázquez, E. Abellán Rubio, F.M. Sánchez Margallo

Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesus Usón, Cáceres, España, mccalles@ccmijesususon.com

Resumen

El adiestramiento en técnicas microquirúrgicas no debe alcanzarse a base de errores cometidos en el paciente. Consecuentemente, para la obtención de la capacidad psicomotriz necesaria, en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión "Jesús Usón" se realiza un plan de aprendizaje programado y progresivo en cuatro niveles. Para la formación en el primer nivel de este plan, hemos desarrollado el Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular, para la enseñanza y perfeccionamiento de las distintas técnicas microquirúrgicas. Además se demuestra, mediante validación concurrente, cómo el simulador aumenta las habilidades microquirúrgicas del alumno. Para dicha validación se enfrentan los resultados obtenidos en la realización de anastomosis termino-terminales en arteria carótida de rata, de dos grupos, uno que previamente ha realizado prácticas en el simulador y otro que no. Los resultados nos muestran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros total de anastomosis realizadas, número de anastomosis permeables y número de puntos realizados. Mediante validación discriminativa se demuestra también como el simulador es una herramienta de discriminación de los asistentes a un curso según su experiencia previa. Para dicha validación el grupo simulador se divide a su vez según la experiencia previa de sus integrantes. Así aparecen diferencias estadísticamente significativas en los los parámetros "Calidad" y "Bordes montados", con mejores resultados en el grupo con más experiencia.

1. Introducción

La microcirugía es, por definición, un conjunto de técnicas, de habilidades o procedimientos de las que se sirve una ciencia, la patología quirúrgica, o un arte, la cirugía, para llegar a intervenir estructuras imposibles de discernir sin una magnificación por encima de la agudeza visual humana. De esta manera es, por tanto, aprendible, ejecutable, reproducible, perfecionable y finalmente, evaluable.

El adiestramiento en técnicas microquirúrgicas no debe alcanzarse a base de errores cometidos en el paciente. Consecuentemente, para la obtención de la capacidad psicomotriz necesaria, proponemos un plan de aprendizaje programado y progresivo en el que ocupa un papel básico el aprendizaje de la técnica de sutura.

El modelo de formación en microcirugía en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU) es piramidal, asentándose siempre sobre una base ética y docente. En este sistema de aprendizaje, el alumno inicia su formación siguiendo un esquema de trabajo que incluye cuatro niveles. El primer nivel de la pirámide cobra un papel fundamental ya que permite al alumno tomar contacto con el instrumental y con los medios ópticos de magnificación, e iniciarse en la técnica básica de sutura en material sintético (pletina de entrenamiento[1]) y orgánico inerte, sin necesidad de formarse a costa de errores cometidos con el animal de experimentación y con el paciente. En este sentido, y para continuar con la formación en técnicas avanzadas de sutura vascular, creemos necesario incorporar en este primer nivel, un nuevo paso intermedio entre la pletina de entrenamiento y la sutura en animal de experimentación del segundo nivel. Así, hemos desarrollado el Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular, para la enseñanza y perfeccionamiento de las distintas técnicas.

2. Objetivos

Presentar un nuevo Simulador para la práctica de la sutura microvascular (Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular), diseñado en el CCMIJU y demostrar que es ideal y necesario en el inicio del aprendizaje de la técnica microquirúrgica, ya que gracias a él disminuimos el nº de animales in vivo utilizados, además de conseguir incluso en el mismo tiempo de aprendizaje mejores resultados que los obtenidos sin utilizarlo.

3. Material y métodos

Descripción del Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular y modo de utilización

El simulador desarrollado para este trabajo (Fig. 1) desde el CCMIJU consta de un bloque de metacrilato en forma de U en el que se adaptan unos tubos de látex de distinto tamaño, donde se realizarán las distintas microanastomosis, mediante unas cánulas de acero incluidas en cada uno de los brazos laterales del simulador.

Figura 1. *Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular.*

Existe la posibilidad de acoplar una bomba hidráulica al circuito. Esto permite el paso de líquido simulando el flujo vascular en el interior y así poder comprobar la calidad y permeabilidad de las anastomosis realizadas.

Este simulador está ideado, como hemos comentado anteriormente, para incluirle dos tubos de látex, que nos permiten, en una primera fase de la formación, después de haber afianzado los conocimientos básicos en sutura microvascular con la pletina de entrenamiento, aplicar éste aprendizaje previo en la realización de suturas termino-terminales.

Además de la realización de esta técnica, el simulador permite al alumno irse familiarizando con maniobras típicas en microcirugía como puede ser la maniobra de volteo del vaso, desclampado o la maniobra de permeabilidad.

Una vez se ha superado esta fase de aprendizaje, el alumno puede realizar no solo ejercicios básicos, si no también avanzados, siguiendo siempre un s istema formativo reglado para cada técnica, que deberá incluir la práctica de cada una de ellas primero en simulador y luego en el animal de experimentación, siempre y cuando, se haya superado satisfactoriamente la fase básica de sutura en pletina.

3.1. Grupos sujetos a estudio

Para este estudio se han tomado en cuenta, por un lado, los 13 asistentes al XII Curso Teórico-Práctico de Microcirugía Vascular y Nerviosa celebrado en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, los cuales utilizaron el Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular (Grupo simulador), y por otro, un grupo de 13 asistentes a distintas ediciones anteriores de este mismo curso elegidos aleatoriamente según especialidad y cargo, que forman el Grupo control, ya que no utilizaron el Simulador Microvascular.

La distribución de los grupos según su especialidad y su grado de experiencia, según el cargo que ostentan, son idénticos con el fin de poder comparar estadísticamente sus resultados, y siguen la distribución mostrada en la Tabla 1.

Especialidad	Numero asistentes	Cargo	Numero asistentes
Cirugía ortopédica y traumatología	8	MIR 1º	3
Andrología	2	MIR 4º	4
Otorrinolaringología	1	MIR 5º	2
Cirugía plástica	1	Médico Adjunto	2
Investigación	1	Jefe de Servicio	2

Tabla 1. *Distribución de los grupos según su especialidad y su grado de experiencia según el cargo que ostentan.*

3.2. Validación del simulador: Validación Concurrente

Se compara objetivamente la habilidad mostrada a la hora de realizar la anastomosis término-terminal arterial por los alumnos, sin utilizar y utilizando previamente el simulador microquirúrgico. Los parámetros que se han estudiado en este trabajo son: Número total de anastomosis realizadas, número de anastomosis permeables, número de anastomosis no permeables, porcentaje de permeabilidad y número de puntos realizados.

La temporalidad de las prácticas que se realizaron en cada grupo se resume en la Tabla 2.

	Grupo Control	Grupo Simulador
Prácticas pletina	1h 45 min	1h 45 min
Prácticas simulador	0h 0 min	1h 45 min
Prácticas término-terminal	6 h 45 min	6 h 45 min

Tabla 2. *Distribución de prácticas de los grupos Control y Simulador*

Como se puede ver, el programa formativo de los dos grupos sólo es modificado en la introducción de las prácticas de sutura en simulador, teniendo las mismas horas de prácticas de sutura en pletina y de prácticas de sutura término-terminal.

3.3. Validación Discriminativa

En esta fase se comparan objetivamente los resultados obtenidos en el simulador dividiendo el Grupo simulador según su experiencia previa. De este modo se tienen 2 subgrupos a comparar, el subgrupo de médicos interinos residentes (Grupo Residentes) y el subgrupo de médicos adjuntos y jefes de servicio (Grupo Adjuntos) (Tabla 1).

Los parámetros que estudiado en esta validación son: Anastomosis en simulador, tiempo de realización de la anastomosis, puntos realizados, calidad de la anastomosis (Evaluado progresivamente del 1-5, 1: Muy mal, 5: Muy bien), presentación de desgarro, presentación de solapamiento, presentación de fugas, permeabilidad, modificaciones en el simulador en el transcurso de la anastomosis

3.4. Análisis estadístico

Para la realización del estudio estadístico se empleó el programa SPSS© v.10.0 para windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Los datos son expresados como media ± SD. Las diferencias entre los grupos se han analizado mediante ANOVA, seguido de un test U de Mann-Whitney para estudiar las diferencias entre los grupos. Las proporciones fueron comparadas mediante la Prueba Z. En ambos casos el nivel de significación exigido fue de $p<0,05$.

4. Resultados y Discusión

Como se puede comprobar en la bibliografía[2-21], hay un número nada desdeñable de simuladores microquirúrgicos en el mercado, pero al contrario de lo que ocurre en otro tipo de disciplinas médicas como pueden ser la laparoscopia, la endoscopia o la radiología intervencionista, estos simuladores no están en ningún caso validados.

En el área de la microcirugía, la validación está aún por

desarrollar en muchos sentidos. Solo unos cuantos pioneros en este campo han iniciado algunos trabajos de validación, pero únicamente en métodos de enseñanza, test de evaluación de habilidades microquirúrgicas o cursos[22-26]. De esta manera, los resultados arrojados en este trabajo no pueden ser enfrentados con los de ningún grupo, si no que deben ser discutidos con nosotros mismos.

Debido a la acción formativa en microcirugía que se lleva a cabo desde el CCMIJU, surgió la necesidad de desarrollar un simulador en anastomosis microquirúrgicas y además validarlo en nuestros cursos, pretendiendo incluirlo en un futuro en todos ellos.

En este sentido decidimos realizar tanto el desarrollo de un simulador para la práctica de la técnica microquirúrgica como la validación concurrente de dicho simulador para su posible inclusión en las sucesivas ediciones de cursos de microcirugía vascular del CCMI.

Así, de los datos extraídos de la Tabla 3 muestran un aumento del número de anastomosis realizadas del grupo Simulador (4,84 ± 0,39) con respecto al Control (3.23 ± 0,28), con diferencias estadísticamente significativas. Este hecho, por un lado, refleja el inconveniente de tener que utilizar un mayor número de animales de experimentación en el mismo intervalo de tiempo. Por contrapartida, esto se expresa en un mayor rendimiento por animal al realizar mayor número de anastomosis permeables en ellos (2,69 ± 0,36), además de conseguir un mayor porcentaje absoluto de permeabilidades (55,55% del grupo Simulador frente a un 42,85% del grupo Control), lo cual significa un menor número de errores en el animal de experimentación. El parámetro porcentaje absoluto de permeabilidades no presenta diferencias estadísticamente significativas debido a la pequeña población muestral, pero como se puede apreciar en la Fig. 2, existe una tendencia favorable hacia el grupo simulador.

	G. Control		G. Simulador	
	Total	Media	Total	Media
Total anastomosis*	42	3.23 ± 0,28	63	4,84 ± 0,39
Permeables*	18	1.38 ± 0,28	35	2,69 ± 0,36
No permeables	24	1.84 ± 0,24	28	2,15 ± 0,33
% Permeabilidad	42,85%	---	55,55%	---
Nº puntos*	280	40.89 ± 7,03	484	55,49 ± 6,87

Tabla 3. *Datos de validación concurrente tanto en grupo control como en simulador expresado en datos totales y porcentajes.(*Significance level for group (P < 0.05).)*

Estos datos demuestran la mejora de habilidades microquirúrgicas que aporta el Simulador Básico de Entrenamiento en Microcirugía Vascular, ya que además de realizar un mayor número de anastomosis (debido a la mayor rapidez y soltura al realizarlas) estas últimas son de mejor calidad (mayor destreza en la realización de los puntos, mejor equidistancia y enfrentamiento de los bordes).

Por último, hay que reseñar en este apartado que las diferencias estadísticamente significativas encontradas en el parámetro número de puntos realizados se debe únicamente al mayor número de anastomosis realizadas, ya que el número de puntos por anastomosis se mantiene prácticamente inalterable.

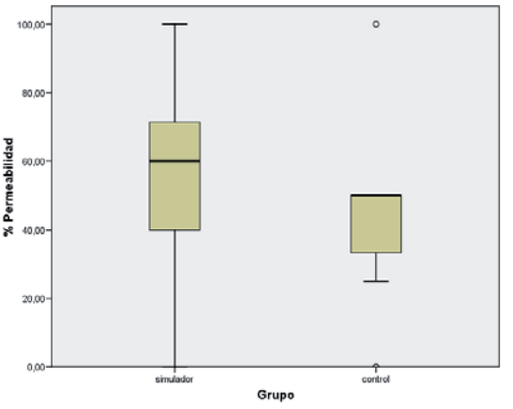


Figura 2. *Grafico de comparación del % de permeabilidad según grupos.*

En el apartado de validación discriminativa (Tabla 4) se pretendía evaluar si a partir de los datos que nos arrojaba la práctica sobre el Simulador Microquirúrgico, las anastomosis estaban realizadas por un grupo u ot ro. Aparecen diferencias estadísticamente significativas en los subapartados de calidad en la anastomosis (2,33 del grupo Residentes frente a un 3,75 del grupo Adjuntos) y en bordes montados (100% del grupo Residentes frente a un 50% del grupo Adjuntos), aunque la tendencia es favorable en todos ellos. Así pues, podemos asegurar, ya con tan pocos participantes, que a partir de estos dos parámetros, se puede discernir la experiencia anterior del ejecutor. Aunque no existen diferencias significativas en los demás parámetros reseñados, se intuye una progresión positiva hacia el grupo de Adjuntos, con lo que abre nuevos horizontes para la validación de este simulador.

	Tiempo	Puntos	Calidad	Desgarro
Residentes	1:02 ± 6,29	10,11 ± 1,20	2,33 ± 0,33	77,78 ± 0,14
Adjuntos	1:02 ± 6,58	12,00 ± 0,81	3,75 ± 0,62	75,00 ± 0,25
	Monta borde	Fuga	Permeable	Instrumento
Residentes	100,00 ± 0	66,67 ± 0,16	44,44 ± 0,17	33,33 ± 0,16
Adjuntos	50,00 ± 0,28	50,00 ± 0,28	50,00 ± 0,28	75,00 ± 0,25

Tabla 4. *Obtención de medias y porcentajes de aparición en la validación discriminativa*

5. Conclusiones

De los resultados arrojados en este trabajo, podemos concluir que:

Se ha desarrollado un simulador para el entrenamiento en facultades microquirúrgicas el cual es sencillo en su fabricación, ligero y compacto, lo que permite al cirujano continuar su formación en su lugar de trabajo, e incluso, en su propia casa.

El número de animales utilizados por el Grupo Simulador es mayor que el usado por el Grupo Control, pero estos animales tuvieron un mayor rendimiento didáctico, ya que

se ha aumentado en estos las anastomosis correctamente realizadas.

Según los resultados de la validación concurrente podemos afirmar que este simulador mejora sustancialmente las habilidades microquirúrgicas de los alumnos que han practicado con él.

Por último según los resultados de la validación discriminativa, podemos afirmar que basándonos en los datos de "Calidad" y "Bordes montados", este simulador puede discriminar a los alumnos según la experiencia previa en este tipo de técnicas. En el resto de los parámetros no se puede afirmar esta cualidad pero podemos ver una tendencia favorable.

6. Bibliografía

[1] Uson J, Calles MC. Design of a new suture practice card for microsurgical training. Microsurgery. 2002;22(8):324-8.

[2] Peled IJ, Kaplan HY, Wexler MR. Microsilicone. Ann Plast Surg. 1983;10(4):331-2.

[3] Crosby NL, Clapson JB, Buncke HJ, Newlin L. Advanced non-animal microsurgical exercises. Microsurgery. 1995;16(9):655-8.

[4] Yen DM, Arroyo R, Berezniak R, Partington MT. New model for microsurgical training and skills maintenance. Microsurgery. 1995;16(11):760-2.

[5] Weber D, Moser N, Rosslein R. A synthetic model for microsurgical training: A surgical contribution to reduce the number of animal experiments. Eur J Pediatr Surg. 1997;7(4):204-6.

[6] Hosnuter MMD, Tosun ZMD, Savac NMD. A Nonanimal Model for Microsurgical Training with Adventitial Stripping. [Letter]. Plast Reconstr Surg September.2000; 106(4):958-9.

[7] Kelly WD. Micro-vascular surgery. Promising new technique for coronary artery surgery. Minn Med. 1970;53(4):411.

[8] Izzat MB, El-Zufari MH, Yim APC. Training model for "beating-heart" coronary artery anastomoses. Ann Thorac Surg. 1998;66(2):580-1.

[9] Schoffl H, Hager D, Hinterdorfer C, Dunst KM, Froschauer S, Steiner W, Kwasny O, Huemer GM. Pulsatile perfused porcine coronary arteries for microvascular training. Ann Plast Surg 2006;57(2):213-216.

[10] Majumder S, Southern SJ, Stoker J. The microvascular simulator. Br J Plast Surg 1999;52: 242-3.

[11] Fritz T, Simon R, Krieglsstein C, Friedl W. The human placenta: an ideal practice model for microvascular anastomosis. Chirurg 1999;70(1):96-99.

[12] Senior MA, Southern SJ, Majumder S. Microvascular simulator - a device for microanastomosis training. Ann R Coll Surg Engl 2001;83: 358-360

[13] Montgomery K, Stephanides M, Brown J, Latombe JC, Schendel S. A virtual environment for training in microsurgery. In: Merritt JO, Bolas MT, Fisher SS, editors. Stereoscopic Displays and Virtual Reality Systems Vi. Volume 3639, Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (Spie). Bellingham: Spie-Int Soc Optical Engineering; 1999. p 398-403.

[14] Remie R. The PVC-rat and other alternatives in microsurgical training. Lab Anim (NY). 2001 Oct;30(9):48-52.

[15] Lausada NR, Escudero E, Lamonega R, Dreizzen E, Raimondi JC. Use of cryopreserved rat arteries for microsurgical training. Microsurgery 2005;25(6):500-501.

[16] Jagannath, M.S. Sumana, M.S. A Custom-Made Latex Conduit for Simulation of Microvascular Repair. Plast Reconstr Surg 2007;119:1634-6

[17] Dustagheer S, Brown AP. Synthetic latex conduits as an aid for microsurgical training. Plast Reconstr Surg. 2008;122(1):321.

[18] Colpan ME, Slavin KV, Amin-Hanjani S, Calderon-Arnuphi M, Charbel FT. Microvascular anastomosis training model based on a Turkey neck with perfused arteries. Neurosurgery 2008;62(5 Suppl 2):ONS407-410; discussion ONS410-401.

[19] Olabe J, Olabe J. Microsurgical training on an in vitro chicken wing infusion model. Surg Neurol. 2009;72(6):695-9.

[20] Takeuchi M, Hayashi N, Hamada H, Matsumura N, Nishijo H, Endo S. A new training method to improve deep microsurgical skills using a mannequin head. Microsurgery 2008;28(3):168-170.

[21] Matsumura N, Hayashi N, Hamada H, Shibata T, Horie Y, Endo S. A newly designed training tool for microvascular anastomosis techniques: Microvascular Practice Card. Surg Neurol. 2009;71(5):616-620.

[22] Ezra DG, Aggarwal R, Michaelides M, Okhravi N, Verma S, Benjamin L, et al. Skills Acquisition and Assessment after a Microsurgical Skills Course for Ophthalmology Residents. Ophthalmology. 2009;116(2):257-62.

[23] Taylor JB, Binenbaum G, Tapino P, Volpe NJ. Microsurgical lab testing is a reliable method for assessing ophthalmology residents' surgical skills. Br J Ophthalmol. 2007;91:1691-4.

[24] Chan WY, Matteucci P, Southern SJ. Validation of microsurgical models in microsurgery training and competence: A review. Microsurgery. 2007;27:494-9.

[25] Fisher JB, Binenbaum G, Tapino P, Volpe NJ. Development and face and content validity of an eye surgical skills assessment test for ophthalmology residents. Ophthalmology. 2006;113(12):2364-70.

[26] Grober ED, Hamstra SJ, Wanzel KR, Reznick RK, Matsumoto ED, Sidhu RS, et al. Validation of novel and objective measures of microsurgical skill: Hand-motion analysis and stereoscopic visual acuity. Microsurgery. 2003;23(4):317-22.

Avances tecnológicos en la generación de entornos virtuales de simulación médica

J.A. Juanes Méndez[1] A. Cabrero Hernández[2] J.J. Gómez Borrallo[3] y F.J. Cabrero Fraile[4]

[1] Departamento de Anatomía Humana, Universidad de Salamanca, Salamanca, España, jajm@usal.es
[2] Ingeniero Informático, Salamanca, España, cabrero@usal.es
[3] Desarrollos Informáticos Abadía, Madrid, España, juanjose@abadianet.com
[4] Dpto. de Física, Ingeniería y Radiología Médica, Universidad de Salamanca, Salamanca, España, cabrero@usal.es

Resumen

La utilización de simulaciones informáticas en medicina, permite crear situaciones artificiales, que se acercan, en gran medida, a la situación real, posibilitando así una mayor motivación y seguridad de los usuarios Proporcionan una representación interactiva, próxima a la realidad, permitiendo a los usuarios descubrir como se observa un fenómeno o prueba clínica, como si estuviese en un entorno real. Presentamos modelos tecnológicos de simulación médica, como recursos adicionales en la formación, que faciliten y optimicen el aprendizaje y las habilidades clínicas. Mostramos ejemplos prácticos de entornos virtuales y sistemas de simulación con procedimientos informáticos para el aprendizaje de pruebas diagnósticas como la auscultación, protocolos de abordajes quirúrgicos virtuales, etc. El objetivo con estos desarrollos es generar herramientas de entrenamiento clínico. Se presenta un ejemplo específico de simulación de bloqueos anestésicos guiados por ecografía.

1. Introducción

Los avances tecnológicos están transformando nuestros sistemas de enseñanza en ciencias de la salud, propiciándonos herramientas muy útiles en la formación universitaria e incorporando, en la educación médica, recursos que permiten generar entornos de formación complementarios a la enseñanza presencial [1, 2]. La utilización de métodos tecnológicos para la formación y visualización del conocimiento, y la exploración de sus posibilidades didácticas, es ámbito de nuestra responsabilidad docente, siendo un continuo reto al que debemos enfrentarnos, tanto los profesionales vinculados al mundo educativo, como los encargados de elaborar y desarrollar aplicaciones tecnológicas para una optimización del aprendizaje. En este sentido, nuestra experiencia en el uso de estas tecnologías informáticas, ha sido fruto de la colaboración entre universidad (USAL) y empresa (Desarrollos Informáticos Abadía); lo que ha supuesto la elaboración y generación de procedimientos docentes tecnológicos y métodos de simulación médica, mediante la colaboración y participación de distintos centros universitarios y hospitalarios de nuestro país. En los últimos años, la utilización de las simulaciones en la educación médica se ha extendido de forma progresiva en todo el mundo, como una forma de mejorar la formación de los profesionales de la salud en todas las etapas de su continuum educativo y como una forma de favorecer la seguridad de los pacientes y de evitar los errores médicos.

Como ejemplo específico de un entorno de simulación clínica, presentamos una emulación de exploración ecográfica, para la realización de bloqueos anestésicos regionales, con el objetivo de servir de ayuda y apoyo en la identificación de los elementos anatómicos necesarios para llevar a cabo correctamente una anestesia local.

2. Metodología

Empleamos herramientas informáticas que permiten generar imágenes biomédicas en 3D con fines docentes. Entre estos desarrollos informáticos destacamos: Maya, 3D Studio Max, ZBrush, entre otros… (Figuras 1 y 2).

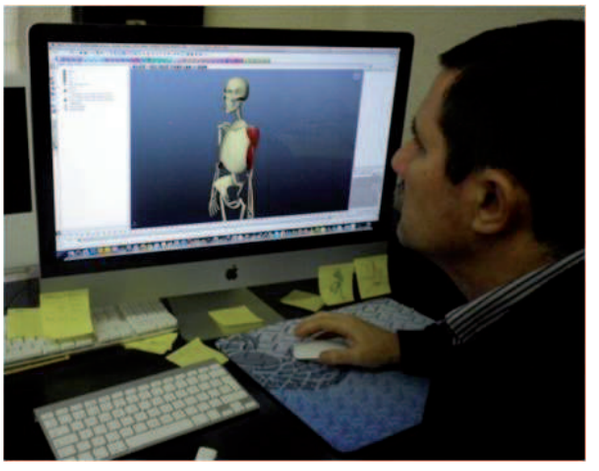


Figura 1. *Programa Autodesk Maya 2011 para la generación de estructuras tridimensionales*

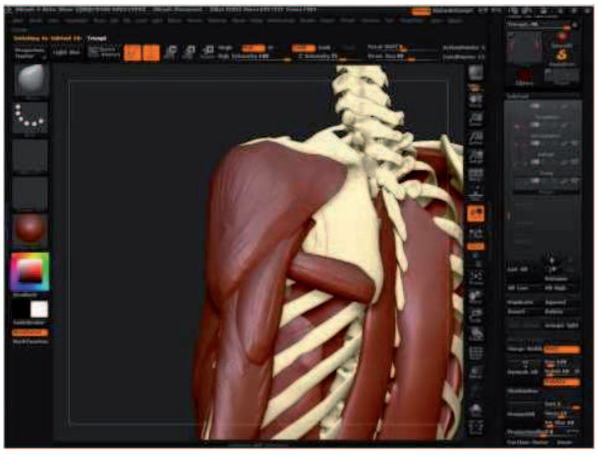


Figura 2. *Programa Zbrush para modelado de imágenes en 3D*

Muchos de estos desarrollos informáticos f ueron combinados con tecnología *chromakey* (Figura 3), posibilitando así la creación de simulaciones y entornos virtuales de gran realismo, como aulas docentes, salas de consulta médica, quirófanos, etc...

Figura 3. *Plató croma con equipo de iluminación luz fría 5600ºk, y sistema de ciclorama infinito*

Se utilizó además, el software Adobe After Effects (Figura 4), el cual consiste en una aplicación en forma de estudio destinado para la creación o aplicación en una composición (realización de gráficos profesionales en movimiento) de efectos especiales y grafismo de video.

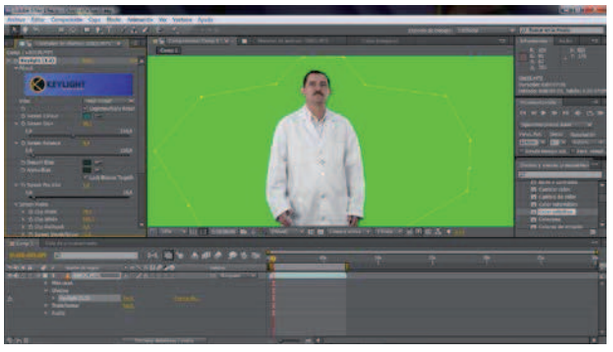


Figura 4. *Software Adobe After Effects, empleado para la limpieza de audio, ruidos y partes innecesarias*

Para valorar la satisfacción de los usuarios sobre el procedimiento informático se llevó a cabo una encuesta de validación a 180 anestesistas, basada en 8 ítems y utilizando la escala Likert como herramienta de medición. Las preguntas formuladas fueron las siguientes:

1. Es un producto totalmente novedoso.
2. Resulta fácil de manejar.
3. Es una herramienta que facilita el aprendizaje de los bloqueos regionales guiados por ecografía.
4. Es útil para nuestro trabajo diario.
5. Su contenido es semejante a lo que vemos en la práctica clínica habitual.
6. Facilita la comprensión de la anatomía de las extremidades.
7. Es un método de auto aprendizaje adecuado.
8. Lo recomendaría a o tros compañeros e incluso a estudiantes de anatomía y radiología.

3. Resultados

La generación por ordenador de escenarios o fondos virtuales, a partir de imágenes en 3D, denominados set virtuales, permiten crear ambientes que en realidad no existen (Figura 5).

El uso de este tipo de herramientas formativas hace posible que se manipule un modelo de la realidad y se visualicen los efectos producidos mediante un proceso de ensayo-error. Son entornos donde es posible repetir una prueba tantas veces como se desee, la técnica o habilidad concreta, que permiten el error sin consecuencias para un paciente. La creación de imágenes tridimensionales mediante ordenador, adquiere una nueva utilidad cuando se combina con técnicas como el *chromakey*.

Figura 5. *Quirófano virtual generado mediante el software Autodesk Maya*

Estos simuladores se han desarrollando para el entrenamiento de una amplia gama de procedimientos de exploración médica y de protocolos de abordajes quirúrgicos virtuales.

Los simuladores de abordajes quirúrgicos, basados en técnicas de realidad aumentada (RA), resultan muy adecuados para adquirir conocimientos y valorar las diferentes situaciones que se puedan plantear en una intervención antes de desarrollarla sobre un paciente real (Figura 6).

Figura 6. *Visualización de un entorno virtual de realidad aumentada, para abordajes de tumores cerebrales*

La RA es un campo de investigación reciente, debido a que hace tan sólo unos años las capacidades de los sistemas de procesamiento de imagen digital, gráficos por ordenador y nuevas tecnologías de visualización han permitido abordar los problemas planteados por la RA. Nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo experiencias con esta tecnología, como la que se observa en la figura 6, generando un sistema para la navegación 3D, asistida por ordenador, para intervenciones de Neurocirugía. Un ejemplo concreto de simulador clínico que hemos elaborado, lo constituye un entorno virtual, para la exploración ecográfica de los trayectos nerviosos del cuello y de las extremidades superior e inferior (Figuras 7 y 8). Con esto pretendemos facilitar la integración de las imágenes que se obtienen en la exploración ecográfica con el conocimiento anatómico, fundamental para la práctica de anestesia regional, mediante la aplicación de nuevas tecnologías.

Las medias de los datos obtenidos muestran una valoración muy positiva de la aplicación informática, evidenciando un al alto grado satisfacción con el desarrollo didáctico empleado para la ayuda de bloqueos guiados bajo control ultrasonográfico (Grafica 1).

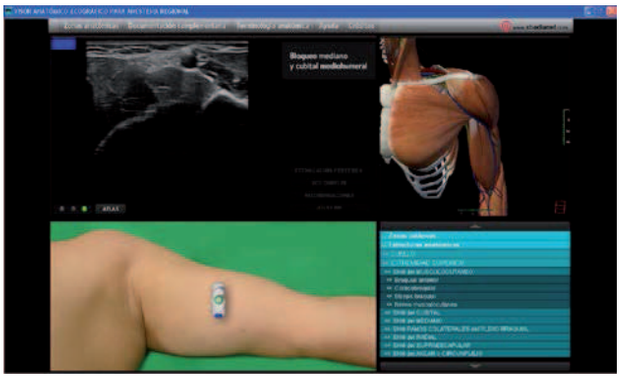


Figura 7. *Interface del visor anatómico ecográfico para anestesia regional. Muestra la región a explorar con la sonda ecográfica dinámica, que valora la imagen ultrasonográfica.*

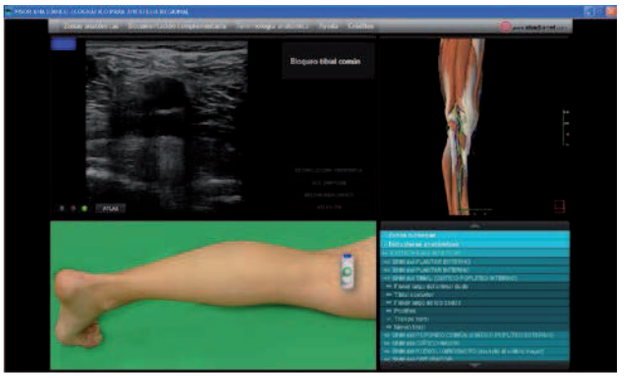
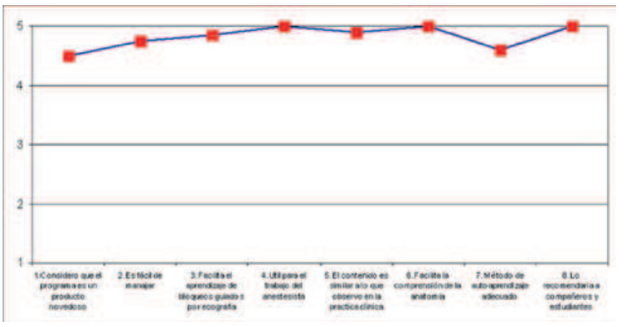


Figura 8. *Interface que muestra la región de la extremidad inferior, para el bloqueo del nervio tibia. Un visor anatómico 3D, permite valorar las estructuras anatómicas implicadas en el bloqueo.*



Gráfica 1. *Representación de los valores medios obtenidos del grado de satisfacción de los usuarios de los diferentes ítems.*

Los usuarios manifestaron que el empleo de este recurso de simulación, resulta de apoyo y complemento en su práctica clínica.

Aunque el aprendizaje de anestesia regional con ecografía pasará necesariamente por la utilización real de un ecógrafo, mediante el uso de este simulador ponemos a disposición del usuario un sistema completo para adquirir conocimientos en esta especialidad con el que pretendemos se reduzca el tiempo de aprendizaje frente al paciente real, evitando así las incomodidades que esto produce.

4. Discusión

Muy probablemente, en los próximos años asistiremos a un desarrollo cada vez mayor del uso de las simulaciones en educación médica en nuestro país [2]. La simulación médica tiene una utilidad importante como herramienta de capacitación para los estudiantes de medicina, residentes y otros profesionales médicos, como los cirujanos, los cuales pueden también emplear este método para practicar procedimientos raros, para aprender nuevas técnicas y abordajes quirúrgicos y para el entrenamiento de intervenciones [2-4].

El avance tecnológico que los desarrollos informáticos han experimentado en los últimos años, así como la mejor concienciación para elaborar contenidos digitales de excelente calidad, y la mejora de las infraestructuras de comunicación han sido elementos fundamentales para que estos procedimientos de simulación clínica avanzada se hayan extendido, en el ámbito de la educación médica;

encontrándonos actualmente con procederes de entrenamiento que hasta hace poco solamente se podían efectuar de manera presencial [5, 6].

Los sistemas de realidad virtual desarrollan una realidad aparente, que permite al usuario tener la sensación de formar parte de ella o de quedar implicado en su contexto. Estos métodos proporcionan una visualización participativa del usuario, en 3D, y la simulación de entornos virtuales, ofreciendo al usuario la posibilidad de experimentar determinados ambientes, como si se encontrase en dentro de ellos. Actualmente los campos más importantes de aplicación son los simuladores para formación y entrenamiento en tareas sofisticadas, permitiendo al facultativo o al estudiante de medicina experimentar las sensaciones reales para desarrollar una habilidad y destreza frente a t écnicas complicadas (cateterismos, endoscopias, etc.) y en los últimos años, en la cirugía.

Por otra parte, la realidad aumentada constituye una extensión de la realidad virtual, siendo uno de los campos actuales de mayor investigación, en tecnologías avanzadas en medicina. La realidad aumentada explora la aplicación de imágenes generadas por ordenador, en tiempo real, a secuencias de vídeo como una forma de ampliar el mundo real.

Es evidente que la simulación de situaciones clínicas, como si fueran reales, constituye un beneficio y un aporte didáctico muy útil en la acción educativa de enseñanza-aprendizaje de los estudiantes de medicina o c ualquier otra área de las ciencias de la salud [1, 2]. No obstante, debemos de ser conscientes que un simulador, por muy complejo y perfecto que sea, nunca podrá compararse totalmente con la realidad, por lo cual hemos de ser siempre muy conscientes de sus limitaciones y que nunca suplirá totalmente el contacto con el paciente real [7]. Ningún sistema de simulación permite, por sí solo, una enseñanza completa, debiendo reconocer que es siempre parcial.

5. Conclusiones

La utilización de recursos alternativos de enseñanza y herramientas de ayuda en el aprendizaje, como los sistemas informáticos de simulación y entrenamiento clínico, permite alcanzar altos niveles de satisfacción entre los usuarios que las manejan, debido a que valoran positivamente una docencia basada en la utilización de tecnologías de carácter formativo. La aplicación de nuevos estilos tecnológicos de enseñanza, como los sistemas informáticos de simulación, permiten al usuario comprender y aprender mejor diferentes conceptos, gracias a que estos métodos de aprendizaje generan sobre el usuario estados armoniosos más relajados y atractivos, permitiéndoles elevar así su nivel de asimilación. Sin duda alguna en los próximos años asistiremos a un desarrollo cada vez mayor del uso de sistemas de visualización estereoscópica avanzada y de su utilización en procesos de simulaciones en educación médica en nuestro país. Por ello, debemos ser buenos conocedores de sus características para poder sacar el mejor rendimiento del uso de las mismas en nuestro entorno.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Universitario de investigación en Ciencias de la Educación, de la Universidad de Salamanca, por la utilización de sus instalaciones y equipamientos informáticos. Igualmente expresan su gratitud al personal técnico del Grupo Abadía, de Madrid, por su participación tecnológica presentada en este estudio.

Referencias

[1] Ziv A, Be rkenstadt H. La educación médica basada en simulaciones. *Jano*, vol 1701, 2008, pp 42-45 (ISSN: 0210-220X).

[2] Cabrero FJ, Sánchez JM, Sánchez AB, Borrajo J, Rodríguez MJ, Cabrero M, Juanes JA. Simulaciones computacionales en la enseñanza de la Física Médica. *Teoría de la Educación: Educación y Cultura en la Sociedad de la Información*, vol. 11, 2010, pp 46-74 (ISSN: 1138-9737).

[3] De S, Lim Y, Manivannan M, Srinivasan MA. (2006). Physically realistic virtual surgery using the point-associated finite field (PAFF) approach. *Presence: Teleoper. Virtual Environ*, vol 15, 2006, pp 294-308 (ISSN: 1054-7460).

[4] Demir SS, Velipasaoglu EO. Simulation-based education and training resource: iCell. *4th International IEEE EMBS Special Topic Conference on Information Technology Applications in Biomedicine*, Birmingham, 2003, pp 106-9 (ISBN: 0-7803-7667-6).

[5] Palés JL, Gomar C. El uso de las simulaciones en Educación Médica. *Teoría de la Educación: Educación y Cultura en la Sociedad de la Información*, vol. 11, 2010, pp 147-69 (ISSN: 1138-9737).

[6] Vázquez G. Modelos, estrategias y tendencias en España de la simulación en Medicina, en Forum Míriam Friedman. Las simulaciones en Educación Médica. *Educación Médica*, vol 10, 2007, pp 147-8 (ISSN: 1575-1813).

[7] Vázquez G, Guillamet A. El entrenamiento basado en la simulación como innovación imprescindible en la formación médica. *Educación Médica,* vol 12, 2009, pp 149-55 (ISSN: 1575-1813).

Recomendaciones de uso y diseño de instrumental laparoscópico

M. Lucas Hernández[1], A. González González[2], F.M. Sánchez Margallo[1], D. Rodríguez Salgado[3], J.B. Pagador Carrasco[1], P. Castelló Mercé[4], L. García Moruno[5]

[1] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU), Cáceres, España {mlucas,msanchez, jbpagador}@ccmijesususon.com

[2] Centro Universitario de Mérida, Universidad de Extremadura (UEX), Mérida, España, agonzalez@edu.juntaextremadura.net

[3] Departamento de Ingeniería Mecánica, Energética y de los Materiales, Escuela de Ingenierías Industriales, Universidad de Extremadura (UEX), Badajoz, España, drs@unex.es

[4] Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV), Valencia, España, puri.castello@ibv.upv.es

[5] Departamento de Expresión Gráfica, Centro Universitario de Mérida, Universidad de Extremadura (UEX), Mérida, España, lgmoruno@unex.es

Resumen

La ergonomía, por su condición de ser práctica e interdisciplinaria, se aplica en multitud de ámbitos laborales, tanto en entornos como en herramientas, y tanto desde la etapa del diseño hasta la de la aplicación y utilización. La cirugía laparoscópica es un obj etivo directo de la disciplina ergonómica y es por ello que necesariamente tienen que establecerse una serie de recomendaciones desde los puntos de vista del diseño y del uso que a corto y medio plazo mejoren las condiciones de trabajo de los profesionales clínicos. Por ello en el presente trabajo se presentan las recomendaciones preliminares procedentes de los estudios realizados en el proyecto Ergolap.

1. Introducción

La Ergonomía es un conjunto de conocimientos que trata de adaptar los productos, las tareas, las herramientas, los espacios y el entorno en general a l a capacidad y necesidades de las personas.

Un aspecto muy importante de la Ergonomía es que está centrada en las personas, trata sobre las interacciones entre las personas y elementos de su entorno, y tiene como objeto ajustar el entorno de trabajo a l as características y capacidades del trabajador. Para ello es posible aplicar teoría, principios, datos y métodos al diseño.

Existen diversas maneras de abordar el problema de la ergonomía en el ámbito laparoscópico. Goossens y Van Veelenet al. [1] proponen tres acercamientos:

- solucionar la ergonomía física del equipo,
- mejorar la información durante la operación y
- enfocar la realización de los procedimientos atendiendo a factores humanos.

2. Objetivos

El objeto de este trabajo es establecer, a partir de las conclusiones obtenidas en el proyecto *Ergolap*, las recomendaciones ergonómicas preliminares de uso y diseño que pueden mejorar las condiciones de trabajo de los cirujanos.

3. Materiales y métodos

Estas recomendaciones parten de la identificación y detección de posibles condiciones ergonómicas inadecuadas obtenidas a partir del análisis del instrumental (mecánico, uso, etc.), de los cirujanos (a través de los cuestionarios), de la revisión documental, etc.

Para obtener las recomendaciones de uso, se analizaron, mediante el método de análisis ergonómico RULA, ocho videos de dos tipos de procedimientos laparoscópicos realizados por cirujanos expertos: cuatro nefrectomías totales y cuatro funduplicaturas de Nissen. Por otro lado, las recomendaciones de diseño se obtuvieron del análisis de estudios de EMG y de guante virtual de datos CyberGlove®.

4. Resultados

4.1. Recomendaciones para el uso

Una de las quejas más frecuentes de los trabajadores respecto al uso de herramientas manuales se relaciona con la posición y forma del mango, que en ocasiones obliga al trabajador a doblar la muñeca cuando se usa la herramienta.

Estas posturas incorrectas se adoptan en ocasiones como resultado de usar una herramienta que tiene un mango inadecuado, y de realizar una tarea en una superficie muy alta o muy baja.

La principal consideración a tener en cuenta con respecto a la postura general del cirujano es mantener una posición neutral del miembro superior. Ésta se da cuando las manos descansan sobre el regazo (antebrazo flexionado 90º y con una ligera rotación medial; los dedos suavemente flexionados y abducidos y los pulgares ligeramente extendidos). En esta posición confortable se pueden realizar óptimamente acciones de precisión y fuerza (Figura 1).

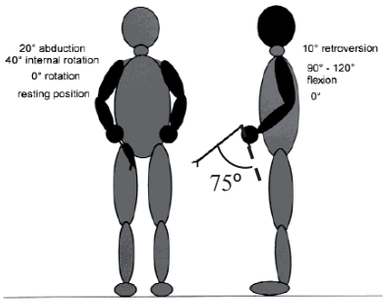


Figura 1.*Posición ergonómica de agarre de instrumental laparoscópico [2].*

En cirugía laparoscópica se ha de distinguir entre las posturas de la mano durante la utilización de un instrumental con agarre de mano (generalmente portaagujas) (Figura 2 derecha) y el instrumental con agarre de pinza (generalmente disector) (Figura 2 izquierda).

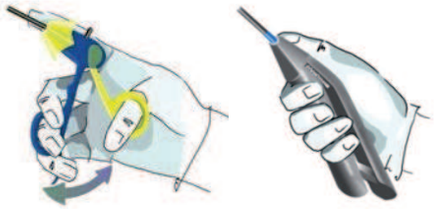


Figura 2. *Tipos de agarre.*

En el análisis postural realizado se ha obtenido que las posturas de las muñecas son las más críticas debido al ángulo de inclinación con respecto al antebrazo adoptado durante las operaciones, lo que causa molestias en los cirujanos. Estas posturas forzadas pueden ser eliminadas mediante el rediseño del instrumental de forma que el mango y la muñeca queden alineados con el antebrazo. Una opción de mejora puede ser personalizar el instrumental para mano derecha o izquierda, y adaptarlo a la inclinación necesaria. En los estudios realizados en quirófano se observa que el portaagujas se utiliza siempre con la mano derecha (para cirujanos diestros) debido a los mayores requerimientos de precisión, y el disector es utilizado con ambas manos.

Dependiendo del tipo de instrumental utilizado y el tipo de mango, la forma de agarre será agarre de mano o agarre de pinza (Figura 2). El agarre de mano ofrece mayor fuerza y menor precisión y a su vez posibilita una gran flexibilidad y par en cuanto al giro con respecto a su eje. En la utilización del portaagujas se requiere tanto una gran precisión como una gran flexibilidad y par en el giro con respecto a su eje por lo que a pesar de la menor precisión ofrecida se utiliza mayoritariamente el agarre de mano. Esta falta de precisión puede provocar posturas forzadas en su utilización. Una posibilidad de mejora sería el diseño de un mango que ofreciera ambas posibilidades, tanto precisión como capacidad de giro.

El agarre de pinza con anillas ofrece menor fuerza y mayor precisión, pudiendo ser con dos, tres y hasta cuatro dedos. Tras la observación de las operaciones y el estudio de las necesidades mecánicas para la utilización del instrumental, se puede concluir, que la mejor opción es el agarre de cuatro dedos, de forma que se aumenta la superficie de contacto y las presiones ejercidas sobre la superficie de los dedos es menor, pudiéndose reducir consecuentemente el riesgo de lesiones o molestias.

La fuerza de agarre y el estrés resultante en los tendones flexores de los dedos varía con el tamaño del mango y la posición de la muñeca. Además hay que tener en cuenta que, si la fuerza se aplica con las partes distales de los dedos, p.e. al agarrar una herramienta muy grande, la fuerza en los tendones puede ser dos o tres veces mayor que cuando una fuerza comparable se aplica sobre el objeto con los segmentos más proximales. Igualmente si un objeto es muy pequeño los dedos no pueden aplicar una fuerza de manera efectiva, parcialmente porque los músculos flexores de los dedos se acortan, perdiendo su capacidad de producir tensión contráctil. Esta última limitación de rendimiento muscular aparece también al intentar agarrar con fuerza un mango pequeño con la muñeca flexionada, lo que acorta los músculos flexores de los dedos.

Como ya se ha indicado, esta fuerza varía con la posición de la muñeca, siendo menor cuando la muñeca está completamente flexionada. De ahí la importancia de mantener la muñeca en la posición más neutra posible. La mayor parte de la fuerza en la flexión de los dedos proviene de los músculos del antebrazo; los tendones de estos músculos cruzan la muñeca; cuando la muñeca se flexiona los músculos se acortan y por lo tanto se debilitan. En la Tabla 1 se muestra la relación entre la posición de la muñeca y la máxima fuerza de agarre.

Desviación	Fuerza %
Neutra	100 %
Radial (25º)	80 %
Cubital (45º)	75 %
Extensión (45º)	60 %
Flexión (65º)	45 %

Tabla 1. *Fuerza de agarre en función de la posición de la muñeca [3].*

Si la muñeca se mueve de su posición neutra pierde fuerza de agarre. Partiendo de una situación neutra de la muñeca, la pronación puede disminuir la fuerza de agarre un 12%, la flexión-extensión un 40-55% y la desviación radial-cubital un 20-25%.

La fuerza de agarre varía también con el tamaño del mango. En la Tabla 2 se dan valores medios para una muestra de hombres y mujeres adultos jóvenes.

Diámetro	Fuerza %
45 mm:	100 %
55 mm:	98 %
35 mm:	91 %
65 mm:	92%

Tabla 2.- *Fuerza de agarre en función del diámetro del mango [3].*

Para la correcta utilización del instrumental estudiada y a fin de evitar la aparición de patologías musculoesqueléticas se debe seguir una serie de recomendaciones:

- Cuando el mango es manipulado con un agarre de precisión (agarre de pinza con anillas), la posición de la muñeca debe ser neutral durante el 70 % del tiempo de manipulación.
- La apertura de agarre debe estar comprendida entre 60 y 80 mm.
- Durante la manipulación del portagujas (agarre de mano o axial), la muñeca del cirujano tiene que permanecer dentro de la zona neutral de 20° de extensión, 40° de flexión, 15° de desviación radial y 25° desviación cubital. Durante la manipulación, la posición extrema de la muñeca no debe durar más del 30 % del tiempo total de manipulación.

La Figura 4 muestra los rangos de movilidad, del pulgar, del índice y de los cuatro dedos:

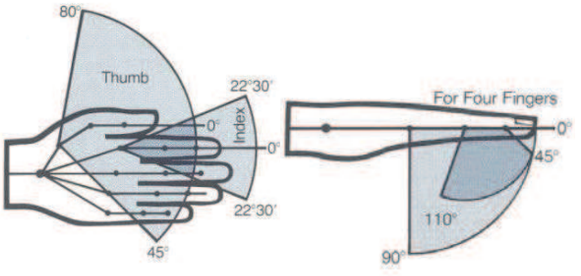


Figura 3. *Movilidad del pulgar, índice (izquierda) y los cuatro dedos juntos (derecha).*

Las tareas de precisión deberían poder ser realizadas con los dedos índice y corazón. El pulgar puede servir como contrafuerte para estos. Como la distancia entre las puntas de los dedos índice y corazón es constante para todas las manos, la posición de los elementos funcionales puede permanecer constante. No obstante se debe conseguir que sean accesibles para cada tamaño de mano.

Las herramientas transmiten distintos tipos de fuerzas a la mano. Cuando estas fuerzas son excesivas o se localizan en partes especialmente vulnerables de la mano, pueden originarse lesiones o molestias musculoesqueléticas.

La presión puede ser transmitida a través de la palma y de los dedos durante el manejo de instrumental manuales cuando se ejercen fuerzas grandes.

- **Palma**: La herramienta puede presionar la palma y la base del pulgar. Para reducir este problema, los mangos deben diseñarse de tal forma que el final del mismo no presione la palma, sobre todo en aquellas herramientas que requieren para su uso fuerzas elevadas.
- **Dedos**: La fuerza ejercida por los dedos puede suponer un aumento de la presión en la piel y en las articulaciones (>150KPa). Lo más apropiado para resolver este problema es realizar fuerzas menores. Cuanto más ancha sea la superficie sobre la cual se aplica la fuerza, menor será la fuerza por unidad de superficie.

Por tanto, las fuerzas intensas son un factor de riesgo de lesión porque:

- A mayor fuerza de agarre, mayores son los esfuerzos a los que se someten las estructuras anatómicas internas.
- Este riesgo se ve incrementado si se combina con desviaciones acusadas de la muñeca.
- Aumenta la presión superficial sobre los tejidos de la mano y los dedos.
- Se presionan nervios, vasos sanguíneos, etc.

Las zonas de la mano más sensibles a las presiones intensas (Figura 5) son:

- La base del pulgar.
- El centro de la palma.
- Las zonas laterales y dorsales de los dedos.

Estas zonas son por tanto zonas a evitar o proteger.

Figura 4. *Zonas de máxima presión en la mano.*

Los surcos o formas para los dedos no son recomendables dado que fuerzan a los dedos a una posición fija, que al no poder satisfacer a toda la población de usuarios puede provocar interferencias y problemas en el agarre.

4.2. Recomendaciones para el diseño

Desde el punto de vista del diseño, también deben tenerse en cuenta otra serie de recomendaciones para que el instrumental de cirugía laparoscópica resulte más ergonómico, y en consecuencia de mayor calidad para el cirujano. Las recomendaciones obtenidas son fruto de un análisis de las pinzas utilizadas en la práctica laparoscópica.

Los principales problemas de diseño del instrumental laparoscópico son:

1. El instrumental laparoscópico fue diseñado tomando como referencia el instrumental utilizado para cirugía abierta, sin considerar las diferencias entre los dos tipos de cirugía.
2. La mayoría son incómodos de agarrar, pues crean puntos de presión e incrementan la presión en los tendones del antebrazo.

3. Los dispositivos auxiliares del mango son difíciles de alcanzar, algunos requieren de una fuerza muscular excesiva mientras se utiliza el instrumental y requieren de habilidades motoras añadidas.
4. No se ofrece variedad en tallas y formas de mango que permitan adaptar los diferentes tamaños de mano y preferencias del cirujano.

En las tareas desarrolladas se han perseguido los siguientes objetivos:

1. Disponer de alternativas de diseño preliminares que satisfagan total o parcialmente los requisitos deseables para una pinza. Entre las diferentes posibilidades se elegirán los mejores diseños. Dichas soluciones incluirán propuestas cualitativas sin disponer de dimensiones definitivas.
2. Disponer de alternativas de diseño preliminares que satisfagan total o parcialmente los requisitos deseables para una pinza de apertura y cierre. Entre las diferentes posibilidades se elegirán los mejores diseños. Dichas soluciones incluirán propuestas cualitativas sin disponer de dimensiones definitivas.

Diversos artículos e informes, Sánchez-Margallo et al. [4] y Trejo et al [5], han dado a conocer la existencia de un problema en el diseño del instrumental que afecta a todos los usuarios de este tipo de herramientas en mayor o menor grado. La manera de abordar este problema resulta complicada ya que son muchos los factores que intervienen, a lo que hay que añadir además, que no todos los factores afectan por igual a todos los cirujanos debido a las características antropométricas de cada uno: edad, experiencia, especialización y entorno de trabajo entre otros. La industria se ha centrado principalmente en el objetivo al que iba destinado el instrumental, haciendo especial hincapié en el aspecto funcional de la herramienta y no tanto en las características ergonómicas que debería tener ésta.

Es interesante destacar que en encuestas realizadas con diseños alternativos que pretendían aportar un nuevo enfoque en el diseño del instrumental, los diseños clásicos seguían teniendo puntuaciones altas. La conclusión que se deriva de este hecho es que los cirujanos están condicionados por la experiencia adquirida con el instrumental clásico. Esta conclusión debe plantear la duda entre aportar un diseño completamente alternativo o acondicionar el instrumental clásico a unas características ergonómicas más favorables para su uso.

Se puede concluir que los diseños futuros del instrumental empleado por los cirujanos en cirugía laparoscópica y en concreto en el diseño de los porta-agujas deberán tenerse en cuenta los siguientes criterios:

- Las propuestas de diseño deben tener la premisa "un diseño para todos", adaptando las características antropométricas con las particularidades de este tipo de operaciones. Estas diferencias deben ser sobre todo entre manos grandes y pequeñas.
- Hay que tener en cuenta que la posición del cirujano no es totalmente estática cuando trabaja, sino que sus movimientos se acomodan a la operación, por ello el diseño del instrumental debe tenerlo en cuenta, además de mantener la posición de la muñeca durante el máximo tiempo en posición neutra para reducir la fatiga y evitar lesiones al aplicar mejor la fuerza.
- Si se usan mecanismos para girar el extremo del instrumental, éste no debe suponer para el cirujano variar la manera de sujetar el instrumental. Tiene que permitir un acceso cómodo para todos los tamaños de la mano.

5. Conclusiones

El instrumental empleado en la realización de una cirugía laparoscópica, y más concretamente el disector y el porta-ajugas, son herramientas cuyo diseño y forma de empleo condicionan la ergonomía de la operación. Por todo ello, el diseño de este instrumental se debe realizar en base a un estudio de todas las condiciones y necesidades que requieren este tipo de intervenciones quirúrgicas, con el fin de que el diseño se adapte mejor tanto a l as condiciones de la intervención concreta como a la mano y condicionantes propios del cirujano/a que los utilice.

En este trabajo se han puesto de manifiesto los requisitos que deben tenerse en cuenta a la hora de utilizar, diseñar y desarrollar este tipo de instrumental.

Agradecimientos

El presente estudio contiene resultados procedentes de los subproyectos DPI2007-65902-C03-01/02/03 del Plan Nacional de I+D+i 2004-2007, financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

Referencias

[1] R.H.M. Goossens, M.A. Van Veelen. *Ergonomics in the operation room during minimal invasive surgery*. In Proceedings of the 16th World Congress on Ergonomics, Maastricht, The Netherlands: International Ergonomics Association.

[2] R.H.M. Goossens. *Design and e valuation of products in healthcare.* In Proceedings of t he 16th World Congress on Ergonomics, Maastricht, The Netherlands: International Ergonomics Association.

[3] Pheasant, S. *"Ergonomics. Work and he alth",* Ed. Aspen, Gaithersburg, Maryland, 1991.

[4] F.M. Sánchez-Margallo, M. Lucas-Hernández, J.B. Pagador, F.J. Pérez-Duarte, J.A. Sánchez-Margallo, P. Castelló and A. Oltra. *Effects of the design of laparoscopic tool handle in ergonomic assessment of the upper limb*. Minimally Invasive Therapy. 2010; 19 (Suppl 1): 28.

[5] A. Trejo, M.C. Jung, D. Oleynikov, M.S. Hallbeck. *Evaluation of a Surgeon-Centered Laparoscopic Tool Design to conventional Tools Human.* Factors and Ergonomics Society 49th Annual Meeting Proceedings, 2005, pp 1705-9 (ISSN-1071-1813).

Detección de ritmos desfibrilables basada en el dominio de la pendiente para pacientes adultos y pediátricos

U. Ayala Fernández[1], U. Irusta Zarandona[1], E. Alonso González[1], D. González Otero[1]

[1] Departamento de Electrónica y Telecomunicaciones, UPV/EHU, Bilbao, España, unai_ayala@ehu.es

Resumen

Los desfibriladores externos automáticos (DEA) detectan de forma automática las arritmias ventriculares malignas. Desde la recomendación del uso del DEA en pacientes pediátricos su uso debe validarse también con arritmias pediátricas. En este trabajo se propone un nuevo parámetro, bCP, para la detección de ritmos desfibrilables en pacientes pediátricos y adultos basado en el análisis de la pendiente del ECG. Se han analizado 686 ritmos desfibrilables, 574 adultos y 124 pediátricos, y 1572 no desfibrilables, 614 adul tos y 958 pe diátricos. Tras determinar el umbral óptimo de detección se obtuvieron una sensibilidad y especificidad globales de 96.9% y 96.6% respectivamente. Mediante bCP se superan los requisitos impuestos por la American Heart Association para la detección ritmos desfibrilables. Se superan también los requisitos AHA para ritmos no de sfibrilables salvo para las arritmias supraventriculares rápidas y los ritmos ventriculares lentos.

1. Introducción

Los desfibriladores externos automáticos (DEA) analizan el ECG de superficie y deciden si es necesario desfibrilar a un paciente en parada cardiorrespiratoria mediante un algoritmo de detección de ritmos desfibrilables. La American Heart Association (AHA) estipuló en 1997 los requisitos a cumplir para la validación de este tipo de detectores en pacientes adultos [1]. Desde el año 2003 se recomienda el uso del DEA en niños de 1 a 8 años [2], aspecto que recogen también las guías europeas de resucitación [3]. Los algoritmos de detección de ritmos desfibrilables deben adaptarse/validarse usando arritmias pediátricas para certificar su eficiencia con niños. Los niños presentan mayores frecuencias cardiacas y menores duraciones del complejo QRS y la prevalencia de las arritmias es distinta en niños y adultos [4]. Estas diferencias son importantes en la adaptación de los algoritmos DEA para uso pediátrico.

La pendiente del ECG ha sido empleada en numerosas ocasiones para la detección de complejos QRS [5] o como parámetro para la evaluación de la probabilidad de resucitación tras la desfibrilación [6]. La pendiente de la onda R se ha empleado también como medida de la conducción en algoritmos de detección de ritmos desfibrilables [7,8]. Sin embargo las pendientes de la onda R puede ser similares entre ritmos no desfibrilables y ritmos desfibrilables, como se observa en la Figura 1, debido a la gran dependencia de la pendiente respecto a la amplitud y a la duración del complejo QRS.

En este trabajo se propone un nuevo parámetro para la detección de ritmos desfibrilables basado en el análisis de la pendiente del ECG. Dicho parámetro está diseñado para detectar la presencia de complejos QRS estrechos, es decir de una conducción normal del impulso ventricular, independientemente de la amplitud o frecuencia cardiaca del ritmo. Así el parámetro será válido tanto para pacientes adultos como pediátricos.

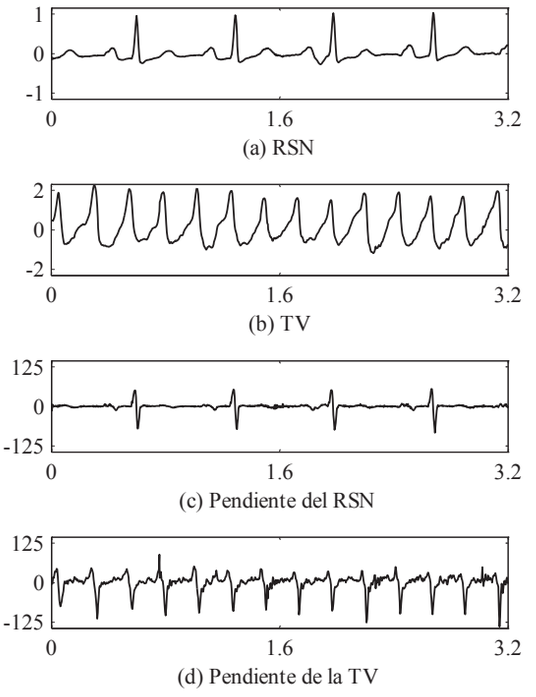


Figura 1. *Ejemplo de ritmos no desfibrilables y desfibrilables con valores comparables de la pendiente.*

2. Materiales y métodos

2.1. Base de registros ECG

Para este trabajo se ha usado una base de registros ECG de superficie de origen intra y extrahospitalario. Los registros intrahospitalarios fueron obtenidos en formato digital de los sistemas de adquisición EP-Tracer y Prucka Cardiolab 400, y en formato papel. Los registros extrahospitalarios se obtuvieron formato papel de los DEA Medtronic LIFEPAK 500 y Philips HeartStart. Se digitalizaron los registros en formato papel a 500 muestras/s con una resolución de 5μV. Finalmente, todos

los registros fueron filtrados paso banda (0.7-35 Hz) para eliminar oscilaciones de la línea base y el ruido de alta frecuencia y fueron almacenados a 250 muestras/s.

La base de datos está compuesta tanto por registros adultos como por registros pediátricos. La base de datos de pacientes adultos cumple la recomendación AHA [1], y fue en parte usada para el testeo del DEA Reanibex 200 (Osatu S.Coop., Ermua). Los registros pediátricos fueron recopilados de los archivos de electrofisiología de cinco hospitales de España durante los años 1995 y 2007.

Tres cardiólogos clasificaron independientemente los registros indicando tanto el tipo de ritmo como si el ritmo era desfibrilable. La Tabla 1 muestra la composición de la base de datos. Los ritmos se dividen en dos grupos: ritmos desfibrilables − que incluyen fibrilación ventricular (FV) y taquicardia ventricular (TV) rápida (por encima 150 lpm) − y no desfibrilables − que incluyen ritmo sinusal normal (RSN), taquicardia supraventricular (TSV), bloqueo (BII), bradicardia sinusal (BS), fibrilación atrial (FA), contracciones ventriculares prematuras (CVP) y ritmo idioventricular (IV) −.

Finalmente, se dividió la base de datos en una base de desarrollo para optimizar la detección de ritmos desfibrilables en base al dominio de la pendiente y una base de test para reportar los resultados. Se dividieron los registros de forma que ambas bases contuvieran el mismo número de pacientes adultos y pediátricos por tipos de ritmo. Dado que en la base pediátrica hay varios registros del mismo paciente por tipo de ritmo, todos estos registros adicionales se incluyeron en la base de test.

Tipo de Ritmo	Origen	
	Adulto	Pediátrico
Desfibrilable		
FV gruesa	374 (374)	58 (22)
TV rápida	200 (200)	66 (36)
No Desfibrilable		
RSN	292 (292)	540 (454)
TSV	89 (89)	322 (236)
BII	16 (16)	15 (12)
BS	22 (22)	20 (19)
FA	58 (58)	20 (16)
CVP	115 (115)	40 (34)
IV	22 (22)	1 (1)

Tabla 1. *Bases de registros adultos y pediátricos, el número de pacientes por tipo de ritmo se indica en paréntesis.*

2.2. Definición y análisis del parámetro

La variación del ECG es rápida durante el complejo QRS y lenta en el resto de intervalos. Por lo tanto, en ritmos no desfibrilables con complejos QRS estrechos existen fuertes oscilaciones en el valor absoluto de la pendiente debidas a la presencia de dichos complejos. En cambio, las arritmias ventriculares fatales, ritmos desfibrilables, no presentan complejos QRS bien definidos y los valores de la pendiente son más uniformes a lo largo del ECG.

Una manera de cuantificar la diferencia entre ritmos con QRS y ritmos sin QRS en el dominio de la pendiente, es calculando el porcentaje de tiempo que el cuadrado de la pendiente está por debajo de un umbral establecido. Este porcentaje es denominado parámetro bCP.

El parámetro bCP se calcula para ventanas de 3.2s. Primero se preprocesa el ECG mediante un filtro paso banda (0.5-30 Hz), y se estima la pendiente mediante la primera diferencia de la señal preprocesada. A continuación la pendiente es elevada al cuadrado para dar igual relevancia a las pendientes positivas y negativas y normalizada a amplitud 1:

$$x_d(n) = \left(x_{ecg}(n+1) - x_{ecg}(n)\right)^2$$

$$\bar{x}_d(n) = \frac{x_d(n)}{\max\left(x_d(n)\right)}$$

El parámetro bCP es la proporción de tiempo que $x_d(n)$ está por debajo del umbral Th.

$$bCP = \text{Prob}\left(\bar{x}_d(n) < Th\right)$$

La Figura 2 muestra un ejemplo de la distribución del cuadrado normalizado de la pendiente en un ritmo con complejos QRS y un ritmo sin complejos QRS, una FV. El parámetro bCP es alto en ritmos no desfibrilables ya que la pendiente es grande únicamente en los intervalos correspondientes a complejos QRS. Los ritmos desfibrilables presentan una distribución de la pendiente más uniforme y el valor del parámetro bCP es menor.

2.3. Análisis de los datos

Se ha calculado el valor del parámetro bCP por tipo de ritmo para todos los registros, con un máximo de 3 ventanas por registro. Las diferencias de los valores medios de bCP por tipo de ritmo entre pacientes adultos y pediátricos se evalúan mediante el test t de varianzas independientes. El poder de discriminación del parámetro bCP se evalúa a partir de la curva ROC con los datos obtenidos de la base de desarrollo y se determina el punto óptimo de trabajo como aquel que maximiza la proporción de ventanas correctamente identificadas (exactitud). Para dicho punto óptimo se evalúa sobre la base de test y por tipo de ritmo la proporción de acierto para ritmos desfibrilables (sensibilidad) y no desfibrilables (especificidad).

3. Resultados

La Tabla 2 muestra los valores de bCP por tipo de ritmo para pacientes adultos y pediátricos. Los valores son mayores para ritmos no desfibrilables independientemente del tipo de ritmo o edad del paciente. No hay diferencias significativas entre pacientes adultos y pediátricos para las FV o los RSN. Tanto las TV, las TSV como otros ritmos no desfibrilables (sobre todo IV y CVP) presentan diferencias significativas ($p<0.01$) entre pacientes adultos y pediátricos.

.

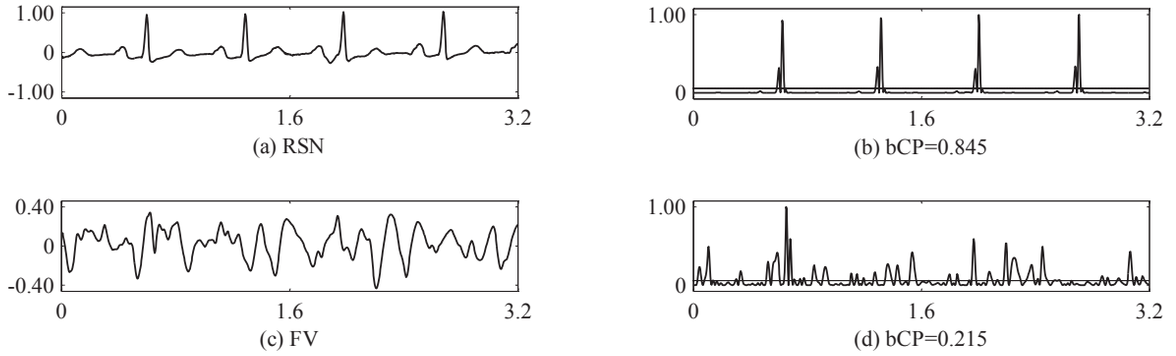


Figura 2. *Ejemplo ilustrativo del cálculo del parámetro bCP para un ritmo no desfibrilable y un ritmo desfibrilable.*

	Origen		
Tipo de Ritmo	Adulto	Pediátrico	valor p
Desfibrilable			
FV gruesa	0.21(0.08)	0.21(0.09)	0.69
TV rápida	0.18(0.10)	0.27(0.12)	<0.01
No Desfibrilable			
RSN	0.82(0.11)	0.81(0.09)	0.22
TSV	0.70(0.16)	0.63(0.14)	<0.01
Otros	0.76(0.16)	0.83(0.09)	<0.01
BII	0.84(0.12)	0.87(0.04)	
BS	0.90(0.06)	0.89(0.05)	
FA	0.75(0.15)	0.77(0.11)	
CVP	0.76(0.12)	0.81(0.06)	
IV	0.56(0.23)	0.64(0.02)	

Tabla 2. *Valor medio del parámetro bCP por tipo de ritmo,la desviación estándar se muestra en paréntesis.*

La Figura 3 muestra el histograma del parámetro bCP para los ritmos desfibrilables y no de sfibrilables de la base de datos de desarrollo. Se observa una gran separación entre ritmos desfibrilables y no desfibrilables, confirmada por el alto valor del área bajo la curva ROC: 0.995. El punto óptimo de funcionamiento se obtiene para bCP=0.404. Para dicho umbral la exactitud, sensibilidad y especificidad para la base de desarrollo son 97.4%, 96.5% y 97.7% respectivamente.

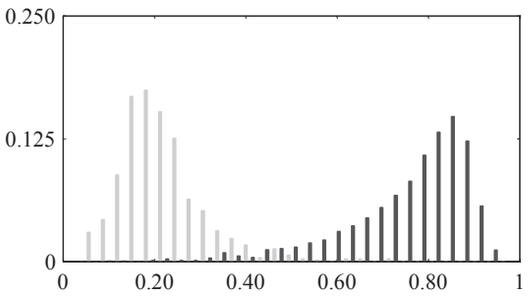


Figura 3. *Histograma del parámetro bCP, para ritmos desfibrilables (gris) y ritmos no desfibrilables (negro).*

La Tabla 3 muestra los valores de sensibilidad y especificidad por tipo de ritmo para la base de test. Se observa que mediante el parámetro bCP se superan los valores mínimos de sensibilidad y especificidad recomendados por la AHA [1] para todos los tipos de ritmos salvo las TSV y los ritmos IV.

La Figura 4 muestra tres casos típicos de errores en la clasificación. En el caso (a) se muestra un ritmo IV adulto que presenta únicamente actividad ventricular lenta. El valor de bCP es pequeño debido a la falta de complejos QRS. En el caso (b) se muestra una TSV pediátrica, de QRS ancho y alta frecuencia cardiaca (235 lpm), y que por tanto presenta intervalos más cortos de baja pendiente. Finalmente la TV pediátrica mostrada en la figura (c) presenta una gran pendiente de bajada de la onda R y menor frecuencia ventricular (160 lpm) que produce mayores diferencias en la pendiente y un valor más alto de bCP.

Tipo de Ritmo	Registros	Se/Sp	AHA
Desfibrilable			
FV gruesa	234 (549)	97.8	>90
TV rápida	147 (374)	95.5	>75
No-Desfibrilable			
RSN	458 (1317)	99.6	>99
TSV	248 (692)	90.9	>95
BII	16 (48)	100	>95
BS	21 (62)	100	>95
FA	41 (118)	96.6	>95
PVC	80 (235)	98.7	>95
IV	11 (33)	72.7	>95

Tabla 3. *Resultados de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) para la base de datos test frente a los valores recomendados por la AHA. El número de ventanas se muestra en paréntesis.*

4. Discusión y Conclusiones

En este trabajo se presenta un nuevo parámetro basado en el dominio de la pendiente para la detección de ritmos desfibrilables. Se trata de un método computacionalmente muy eficiente para la detección de ritmos de QRS estrecho, presentes en los ritmos no desfibrilables tanto en

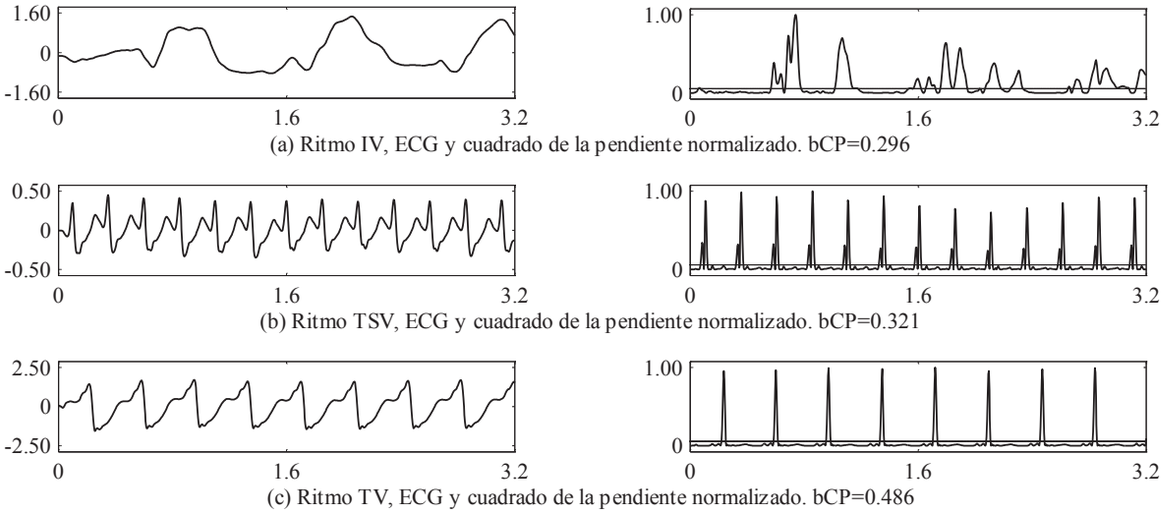


Figura 4. *Ejemplo típicos de errores en la clasificación para el parámetro bCP.*

pacientes adultos como pediátricos. Se han obtenido una sensibilidad por encima de los mínimos exigidos por la AHA. La especificidad global es alta, y se cumplen los requisitos AHA para todos los ritmos salvo TSV e IV.

El valor de bCP es más bajo para las TSV y más alto para las TV en niños que en adultos, ya que las TV de QRS estrecho y las TSV de alta frecuencia cardiaca (>200 lpm) son más frecuentes en niños [4]. Además la TSV es la arritmia más frecuente en niños [4]. La detección de ritmos basada en bCP deberá incorporar un sistema de discriminación TSV/TV con énfasis en el caso pediátrico. Existen ya propuestas en este ámbito basadas en el análisis espectral del ECG [9].

Por otro lado los ritmos IV no presentan complejos QRS estrechos ya que son ritmos ventriculares lentos, en ocasiones agónicos. Las arritmias ventriculares fatales presentan frecuencias ventriculares rápidas, por lo que la estimación de la frecuencia ventricular serviría para la detección de ritmos IV inicialmente clasificados como desfibrilables.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido financiación Ministerio de Ciencia e Innovación de España mediante el proyecto TEC2009-10460 y del Programa de Formación de Personal Investigador del Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco mediante la beca BFI-2010-174 y BFI-2010-235.

Referencias

[1] Kerber RE, Becker LB, Bourland JD, et al. Automatic external defibrillators for public access defibrillation: recommendations for specifying and reporting arrhythmia analysis algorithm performance, incorporating new waveforms, and enhancing safety. A statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation, Subcommittee on AED Safety and Efficacy. Circulation, vol 95, sup 6, 1997, pp 1677-82.

[2] Samsom RA, Berg RA, Bingham R, et al. Use of automated external defibrillators for children: an update: an advisory statement from the pediatric advanced life support task force, Internation Liaison Committee on Resuscitation. Circulation, vol 107, sup 25, 2003, pp 3250-55.

[3] Biarent D, Bingham R, Eich C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. Resuscitation, vol 81, sup 10, 2010, pp 1364-88.

[4] Schwartz PJ, Garson A, Paul T, et al. Guidelines for interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, vol 23, sup 17, 2002, pp 1329-44.

[5] Kholer BU, Hennig C, Orglmeister R. The principles of software QRS detection. Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE, vol 21, sup 1, 2002, pp 42-57.

[6] Neurauter A, Eftestol T, Kramer-Johansen J, et al. Prediction of countershock success using single features from multiple ventricular fibrillation frequency bands and feature combinations using neural networks. Resuscitation, vol 73, sup 2, 2007, pp 253-63.

[7] Cecchin F, Jorgenson DB, Berul CI, et al. Is arrhythmia detection by automatic external de_brillator accurate for children?: sensitivity and specificity of an automatic external defibrillator algorithm in 696 pediatric arrhythmias. Circulation, vol 103, sup 20, 2001, pp 2483-8.

[8] Rustwick BA, Atkins DL. Comparison of electrocardiographic characteristics for automated external defibrillator algorithms in children and adults. Circulation, vol 122, sup 21, 2010, A10250.

[9] Irusta U, Ruiz J. An algorithm to discrimínate supraventricular from ventricular tachycardia in automated external defibrillator valid for adult and pediatric patients Resuscitation, vol 80, sup 11, 2009, pp 1229-33.

Modelo paramétrico de la aorta para sistemas de navegación en cirugía vascular

P.L. Fontanilla Arranz[1,2], B. Rodríguez Vila[1,2], Mauro M. Sette[3], P. Sánchez-González[1,2], E.J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España; {pfontanilla,brvila,psanchez,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España

[3] Robotic Assisted Surgery Group, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium.

Resumen

El cateterismo es aceptado en la actualidad como el tratamiento de elección en muchas enfermedades cardiovasculares por sus reducidas consecuencias negativas para el paciente. Estos procedimientos mínimamente invasivos necesitan de un método de visualización que compense la pérdida de visión directa del cirujano. En este trabajo de investigación se propone un modelo paramétrico de la aorta, basado en técnicas de animación por ordenador, orientado a su uso en sistemas de navegación en cirugía vascular, capaz de simular en tiempo real las transformaciones de la aorta. El proceso de obtención del modelo es completamente automático, obteniendo modelos que permiten simular deformaciones realistas de la anatomía vascular.

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son aquellas relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos, y son la primera causa de muerte en le UE[1]. Los procedimientos de cateterismo son aceptados en la actualidad como el tratamiento de elección en muchas enfermedades cardiovasculares, ya que conllevan un menor trauma al paciente y un menor tiempo de hospitalización **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**. Sin embargo, la introducción de estas técnicas de mínima invasión aumenta la complejidad de las tareas, desde el punto de vista del intervencionista [2].

Diversos métodos de cateterismo requieren visualización en tiempo real del entorno operatorio. La fluoroscopía es uno de los métodos directos de visión en tiempo real usado con frecuencia en estos procedimientos. Sin embargo, el uso de radiación ionizante produce efectos adversos en el paciente, normalmente quemaduras en la piel [3]. Para paliar estos efectos, algunos investigadores han tratado de aunar estos métodos de visualización clásicos con técnicas modernas de navegación [4] para disminuir la dosis de radiación.

Los sistemas de navegación quirúrgica se componen de un sistema de seguimiento, que determina la posición del instrumental quirúrgico y de un entorno quirúrgico representado por un modelo anatómico preoperatorio. Algunos de los sistemas de seguimiento del instrumental actuales, como los basados en tecnología óptica o electromagnética, alcanzan niveles de precisión y fiabilidad admisibles [5], pero la formulación de un algoritmo de registro eficiente del entorno quirúrgico y el modelo preoperatorio sigue siendo un reto tecnológico. La calidad de este registro es fundamental para conseguir una navegación apropiada, incluyendo la correcta localización del catéter.

El registro intraoperatorio se puede llevar a cabo utilizando alguna de las dos siguientes aproximaciones: (1) algoritmos de registro rígido, empleados para registrar satisfactoriamente estructuras rígidas, como huesos; (2) algoritmos de registro no-rígido, usados para registrar tejidos blandos, como la pared aórtica. La ventaja principal de los primeros es su tiempo de cálculo, significativamente menor que los de registro no-rígido. Sin embargo, los segundos permiten que el modelo preoperatorio se deforme para ajustarse a los cambios producidos en el entorno anatómico. Así pues, uno de los objetivos actuales de la investigación en sistemas de navegación quirúrgica es diseñar métodos de registro no-rígido, adecuados a la naturaleza deformable de los vasos, que sean capaces de realizar este proceso en tiempo real, en el entorno intraoperatorio.

La necesidad de aplicar un método de registro deformable en tiempo real requiere que los modelos preoperatorios tengan una complejidad limitada. La forma de reducir la complejidad de un modelo, manteniendo la mayor parte de la información del modelo, es hacer uso de modelos paramétricos, que definen la anatomía de un objeto a partir de un número limitado de parámetros. La mayoría de modelos paramétricos de la anatomía vascular que podemos encontrar actualmente [6][7] se basan en obtener la línea central de los vasos y en aproximar la sección transversal de la pared. Sin embargo, son complejos y estáticos, orientados a tareas de entrenamiento o simulación.

En este trabajo de investigación se propone un modelo paramétrico de la aorta, basado en técnicas de animación por ordenador, que permite aplicar técnicas de registro no rígido en modelos anatómicos vasculares. Se incluye un

[1] European cardiovascular disease statistics 2008, published by the European Heart Network, Feb. 2008.

método para la determinación de los parámetros del modelo, la visualización del modelo registrado y el método de registro en tiempo real propuesto.

2. Parametrización del modelo anatómico

Este apartado recoge el proceso de creación del modelo tridimensional utilizado, así como la obtención de los parámetros empleados en el registro.

2.1. Modelo preoperatorio

Se utiliza un *phantom* de silicona (Figura 1) de alta precisión de una aorta humana (Shelley Medical Imaging Technologies, Ashley Crescent, London, Ontario, Canadá). Es flexible y permite hacer simulaciones de perfusión y deformación. En el estudio preoperatorio llevado a cabo se obtuvieron imágenes tomográficas con contraste. Las imágenes fueron posteriormente segmentadas utilizando ITK-snap, un software de código abierto para la segmentación de imágenes médicas basado en algoritmos de contornos activos. Posteriormente se calcula la superficie que define el modelo mediante el algoritmo de reconstrucción *Marching Cubes* [8].

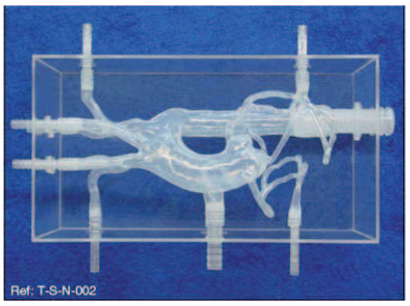


Figura 1.*Phantom de silicona*

2.2. Técnicas de animación por ordenador

Hoy en día se usan principalmente dos métodos de animación por ordenador: animación por *morphing* y animación esquelética. Sin embargo, sólo esta última es susceptible de ser usada en aplicaciones en tiempo real [9]. La animación esquelética se utiliza para crear objetos cuyos posibles movimientos sean similares a los de un animal vertebrado [9]. El proceso de diseño consiste en crear una malla poligonal que representa al objeto a animar. y asignar un esqueleto a esta malla, compuesto de una cadena jerárquica de elementos estructurales rígidos llamados huesos.

En este tipo de animación, las transformaciones tridimensionales, que incorporan traslaciones, escalado y rotación, pueden aplicarse por separado a cada hueso [9]. Cada hueso queda definido por seis grados de libertad, sin contar los factores de escalado. Tres de ellos vienen dados por la conexión con los huesos previo y siguiente en la cadena, y los otros tres son los que debemos calcular en nuestro proceso de registro.

El proceso genérico de la creación del modelo animado consta de dos etapas principales: la creación del esqueleto del modelo (*rigging*) y la asociación de cada hueso del esqueleto con una parte de la malla poligonal (*skinning*). Cada vértice de la malla puede quedar asociado a uno o más huesos. En este último caso, se utilizan pesos para determinar cuánto afecta la transformación de un hueso a cada uno de sus vértices. De esta manera, cada vez que un hueso se mueva, los vértices asociados se desplazarán siguiendo los pesos que tengan asignados [10].

2.3. Creación automática del modelo paramétrico de la aorta

A pesar de que existen técnicas automáticas de creación de esqueletos [11][12], el diseño de modelos animados es generalmente una tarea manual, costosa y de larga duración. El campo de aplicación del presente trabajo de investigación requiere métodos que de forma rápida, precisa y repetible sean capaces de crear los modelos paramétricos de la aorta.

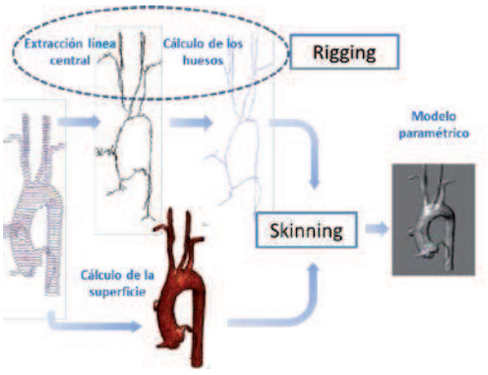


Figura 2.*Esquema del proceso automático de parametrización.*

El diagrama del método propuesto se presenta en la Figura 2. La automatización del proceso de *rigging* se realiza en dos etapas: una extracción inicial de la línea central del vaso y el posterior cálculo de los huesos mediante una aproximación de la línea central usando segmentos rectos. Existen varios algoritmos en el estado del arte para el cálculo de la línea central de un objeto. Algunos tratan de hallar las líneas centrales de estructuras tubulares observadas directamente en imágenes de CT o RM, sin presumir que las superficies de dichas estructuras hayan sido obtenidas previamente [13][14]. Otras intentan extraer la línea de estructuras tubulares previamente segmentadas [15][16]. La mayoría están diseñados para encontrar una única línea central a la vez, y algunos requieren del usuario la selección de puntos iniciales y finales. Sin embargo, el método elegido en este trabajo realiza una extracción automática de la línea central basándose en un algoritmo de esqueletonización automático descrito en [17] que no requiere ninguna interacción con el usuario y calcula la línea central de objetos complejos a partir del flujo medio del objeto.

En la segunda etapa del proceso de *rigging*, la línea central previamente obtenida se divide en la cadena de elementos rígidos que definen el esqueleto. Para obtener estos huesos, aplicamos tres restricciones: (1) el principio y el fin de la cadena deben pertenecer a la línea central, (2) la longitud de cada hueso tiene un valor máximo y, (3) la distancia entre la línea central y la línea media de los huesos está limitada. Estas dos últimas condiciones son parámetros del algoritmo: máxima longitud de hueso (L) y máxima desviación de la línea central respecto a la línea media (D). L ajusta la rigidez del esqueleto, mientras que

D afecta a la precisión de la aproximación de la línea central mediante rectas.

El proceso de cálculo de los huesos consta de tres etapas: (1) detección de bifurcaciones y división del árbol arterial en ramas (Figura 3), (2) clasificación de ramas en simples (de una bifurcación a un punto final) y auxiliares (de una bifurcación a otra), y (3) división de las ramas en segmentos rectos. Más detalles sobre el proceso de creación de la cadena se pueden encontrar en [18].

Por último, en el algoritmo global se realiza la conexión de los huesos con la malla, o *skinning*. La asignación vértice a hueso se efectúa calculando la proyección del vértice sobre la recta definida por el hueso. Se halla la distancia del vértice a cada hueso en los casos en que esta proyección esté incluida dentro del hueso. Así, aquel hueso que se encuentre a menor distancia será asociado a ese vértice de la malla. En caso de que todas las proyecciones queden fuera de los huesos, se selecciona el hueso más cercano.

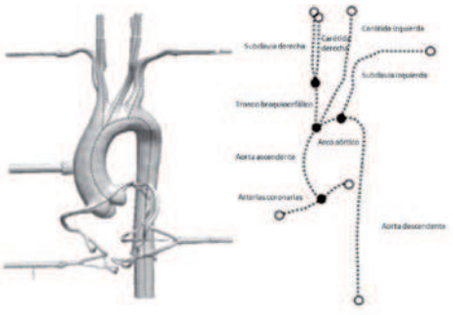


Figura 3. *Modelo preoperativo y su división en ramas. Las bifurcaciones están representadas con círculos sólidos y los finales de rama con círculos vacíos*

3. Metodología de registro

El marco desarrollado en este trabajo de investigación se utiliza como sistema de visualización en un sistema de navegación basado en registro no-rígido en tiempo real. Aunque el método completo de registro se encuentra todavía en desarrollo, esta sección plantea el esquema del método de registro.

En un proceso que se repetirá a intervalos regulares durante la operación, se obtiene la línea central del catéter insertado en la aorta. (Figura 4, curva continua azul). Esta curva se calcula interpolando las posiciones de 8 sensores electromagnéticos Aurora [19] colocados a i ntervalos regulares a lo largo del catéter (Figura 4, círculos con cruz azul).

Una vez obtenida, esta curva representa la posición y la forma del catéter en un instante dado de la intervención. Esta información es la base para el cálculo de la línea central de la aorta en tiempo real. Además de la posición y la forma del catéter se hace uso de información de la deformabilidad del catéter. Siendo un cuerpo sólido pero flexible, el catéter tiende a adoptar una posición de mínima energía potencial elástica dentro de los confines de la aorta. Podemos deducir de este hecho que los puntos de máxima curvatura son los puntos en los que, debido al contacto con la aorta, el catéter cambia su dirección. Por tanto, en estos puntos el catéter está adyacente a la pared de la aorta (Figura 4, círculos con cruz negra), lo cual nos proporciona información sobre la posición y forma del vaso.

El método de registro propuesto consiste en ajustar el esqueleto del modelo paramétrico preoperatorio a la curva que define la línea central de la aorta en un momento dado de la intervención. Para ello, se hará uso de la cinemática inversa, que trata de averiguar los movimientos que llevan a un cuerpo a ocupar una posición final, dadas ciertas restricciones de movimiento. De esta manera, se obtienen las transformaciones que han de aplicarse a nuestro modelo visual de la aorta para reflejar los cambios que hayan tenido lugar desde el instante anterior.

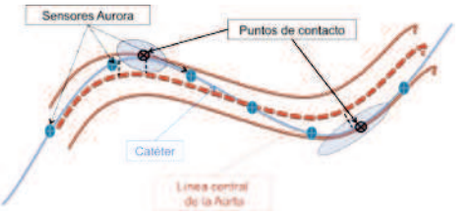


Figura 4. *Catéter dentro de la aorta*

4. Resultados preliminares y discusión

La sección de resultados se centra en la obtención automática de los modelos paramétricos debido a que el algoritmo de registro se encuentra todavía en fase de evaluación.

Para la validación de los modelos paramétricos se han realizado diferentes estudios experimentales, y se ha observado que una longitud de hueso máxima L = 10 mm y una desviación respecto a la línea central máxima D = 2 mm proporcionan configuraciones correctas y realistas. La creación del modelo paramétrico se realiza en menos de 10 segundos en un ordenador con procesador de doble núcleo, 4 GB de memoria RAM y sistema operativo de 64 bits.

La calidad del modelo paramétrico es directamente proporcional a la calidad del esqueleto que se asigna a la malla, que a su vez es dependiente del número de huesos utilizados para aproximar la línea central. Una longitud de hueso (parámetro L) excesiva da lugar a huesos de gran tamaño, lo que puede conllevar modelos irreales por su rigidez. Un valor excesivo de la desviación máxima tolerada respecto a la línea central (parámetro D) puede proporcionar una aproximación de baja calidad a la línea central de la aorta, lo que puede provocar una asignación vértice-hueso errónea. Por otro lado, un valor demasiado reducido de D proporciona un esqueleto muy fragmentado si la arteria tiene una estructura tortuosa.

Por otra parte, se podría pensar que un mayor número de huesos conlleve una mejor calidad del esqueleto, al proporcionar una mejor aproximación de la línea central y aumentar la suavidad de las deformaciones. Sin embargo, una vez alcanzada cierta longitud de hueso, la mejora en la aproximación de la línea central es insignificante.

Los resultados se pueden observar en la Figura. 5. La imagen izquierda representa la posición original del *phantom*, mientras que las otras dos presentan configuraciones con deformaciones aleatorias. Los giros en los huesos que componen el esqueleto obligan a la malla cercana a ad aptarse, a l a vez que los huesos adyacentes en la cadena (y su malla asociada) se ajustan también.

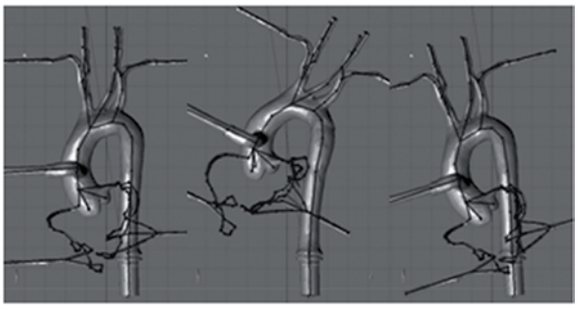


Figura 5.*Diferentes posiciones y deformaciones del modelo tridimensional del phantom de silicona*

El modelo paramétrico vascular propuesto se basa en técnicas de animación esquelética, permitiendo mostrar deformaciones longitudinales de la arteria pero no las deformaciones radiales debidas a una distensión pulsátil. Sin embargo, las deformaciones radiales son de una magnitud despreciable frente a l os desplazamientos causados por el ciclo cardiaco y el ciclo respiratorio.

5. Conclusiones

Los cateterismos vasculares, utilizados comúnmente como tratamiento para diversas enfermedades cardiovasculares, necesitan de un método de visualización para compensar la pérdida de visión directa del cirujano. Un sistema de navegación quirúrgica permite la visualización de la realidad intraoperatoria combinando modelos preoperatorios y sistemas de localización. Sin embargo, la formulación de un algoritmo de registro deformable eficiente entre el entorno quirúrgico y e l modelo preoperatorio sigue siendo un reto tecnológico.

En este trabajo de investigación se ha propuesto un modelo paramétrico de la aorta capaz de adaptarse dinámicamente a las condiciones intraoperatorias y que puede ser integrado en un sistema de navegación de cirugía vascular basado en realidad virtual. El modelo se compone de una malla poligonal y un e squeleto rígido articulado, ambos obtenidos de forma completamente automática a partir de imágenes segmentadas de la aorta. El resultado es un modelo susceptible de ser manipulado en tiempo real mediante técnicas de registro no-rígido para reflejar las deformaciones longitudinales de la anatomía vascular.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la inestimable colaboración de todos los miembros del consorcio SCATh, FP7-ICT-2009-4- 248782.

Referencias

[1] Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et-al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?. Eur Heart J. 28(11), 2007;pp. 1358-65.

[2] Chekan EG, Pappas TN. General principles of minimally invasive surgery. Basic Science and Clinical Evidence, 2001,pp. 429-453.

[3] Ukisu R, Kushihashi T, Soh I. Skin injuries caused by fluoroscopically guided interventional procedures: case-based review and self-assessment module. AJR Am J Roentgenol. 193(6 Suppl), 2009, S59-69

[4] Linte CA, Wiles AD, Hill N, Moore J, Wedlake C, Guiraudon G, Jones D, Bainbridge D, Peters TM. An augmented reality environment for image-guidance of off-pump mitral valve implantation. Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. San Diego, CA, USA, 2007.

[5] Fontenelle H, Palomar R, Elle OJ. On the Use of Electro-Magnetic Tracking Systems for Catheter Tracking in Image Guided Surgery. 2nd National Ph.D. Conference in Medical Imaging and the Annual MedViz Conference, Bergen, Norway, January, 2011, pp. 17-18.

[6] Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A Novel Method for Nonfluoroscopic Catheter-Based Electroanatomical Mapping of the Heart In Vitro and In Vivo Accuracy Results. Circulation,95, 1997, pp. 1611-1622.

[7] Wu X, Luboz V, Krissian K, Cotin S, Dawson S. Segmentation and reconstruction of vascular structures for 3D real-time simulation. Medical Image Analysis 15(1), 2011, pp. 22-34.

[8] Lorensen WE., Cline HE. Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. Computer Graphics, Vol. 21(4), 1987.

[9] O'Rourke M. Principles of Three-Dimensional Computer Animation: Modeling, Rendering, and Animating With 3d Computer Graphics, Revised Edition, Norton, 1998.

[10] Lever N. Real-time 3D Character Animation with Visual C++. Focal Press, 2002.

[11] Wade L, Parent RE. Automated Generation of Control Skeletons for Use in Animation. The Visual Computer, 18(2), 2002, pp. 97-110.

[12] Liu PC, Wu FC, Ma WC, Liang RH, Ouhyoung M. Automatic Animation Skeleton Construction Using Repulsive Force Field, Proc. Pacific Conf. Computer Graphics and Applications, 2003, pp. 409-413.

[13] Aylward S, Bullitt E. Initialization, noise, singularities, and scale in height ridge traversal for tubular object centerline extraction. IEEE Transactions on Medical Imaging, 21 (2), 2002, pp. 61–75.

[14] Wink O, Niessen WJ, Viergever MA. Multiscale vessel tracking. IEEE Transactions on Medical Imaging, 23 (1), 2004, pp. 130–133.

[15] Bitter, Kaufman AE, Sato M. Penalized-distance volumetric skeleton algorithm. IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics, 7 (3), 2001, pp. 195–206.

[16] Paik DS, Beaulieu CF, Brooke Jeffrey R, Rubin GD, Napel S. Automated path planning for virtual endoscopy. Medical Physics, 25 (5), 1998, pp. 629–637.

[17] Siddiqi K, Bouix S, Tannenbaum A, Zucker SW. Hamilton–Jacobi skeletons. International Journal of Computer Vision, 48 (3), 2002, pp. 215–231.

[18] Rodríguez-Vila B, Sette M, Sánchez-González P, Vander Sloten J, Gómez EJ. A No vel Anatomical Model Parameterization of the Aorta Suitable for Real-Time Visualization, I Joint Workshop on New technologies for Computer/Robot Assisted Surgery, Graz, July 2011.

[19] Página web de Northern Digital Inc, sensor Aurora http://www.ndigital.com/medical/aurora.php (Último acceso: Agosto 2011)

Preservación de la fertilidad tras tratamiento de miomas con Cirugía No Invasiva mediante Ultrasonidos Focalizados guiados por Resonancia Magnética (MRgFUS)

H. Millán Cantero [1], E. García Laffitte [2], A. Ruiz Santos[1], E. Gómez González[3], J. Suárez Ramos[4], J.M. Amo Fernández[4]

[1]Departamento de Ginecología, Iberian Medical/Instituto Cartuja, Sevilla,España.{hemillan,Amruiz}@institutocartuja.com

[2]Departamento de Investigación, Desarrollo e Innovación, Instituto Cartuja, Sevilla, España, egarcia@institutocartuja.com

[3]Grupo de Física Interdisciplinar, E.T.S. Ingeniería, Universidad de Sevilla, España, egomez@us.es

[4]Departamento de Radiología, Iberian Medical /Instituto Cartuja, Sevilla, España.{jsuarez,jmamo}@institutocartuja.com

Resumen

Los miomas son los tumores benignos más frecuente del aparato genital femenino. Asintomáticos en un porcentaje de los casos, en otros pueden producir síntomas que afectan a la calidad de vida y ser causa de esterilidad.

De los tratamientos conservadores para los miomas sintomáticos el "gold standard" es la miomectomía que conlleva un riesgo quirúrgico y la probabilidad de acabar en histerectomía, entre otras posibles complicaciones como la formación de adherencias. Otras técnicas no invasivas, como la embolización de la arteria uterina (UAE) parecen no tener buenos efectos en la fertilidad futura de las mujeres tratadas.

Existe un tratamiento conservador de cirugía no invasiva aprobado por la FDA en 2004 y la CE en 2006 para el tratamiento de fibromas uterinos basado en la termocoagulación del tejido mediante ultrasonidos enfocados guiados por resonancia magnética (tecnología MRgFUS). En este trabajo se revisan los casos de embarazos conseguidos en Iberian Medical Research Institute/Instituto Cartuja de Sevilla, único centro de España en que se llevan a cabo estos tratamientos, para analizar sus resultados.

1. Motivación

Los miomas (fibromas uterinos) son los tumores benignos más frecuentes del aparato genital femenino y se desarrollan a partir de las células del músculo liso que conforma la pared uterina. Se estima una prevalencia del 30% en mujeres mayores de 30 años que se incrementa con la edad, alcanzando hasta un 50% en mujeres de 50 años [1].

Un elevado porcentaje son asintomáticos (50%) siendo la sintomatología más frecuente la hipermenorrea (30%), síntomas compresivos (20-50%) e infertilidad (10-15%). No obstantes, e consideran única causa de esterilidad solo en el 2%-3% de los casos [2].

La técnica quirúrgica conservadora considerada *gold standard* es la miomectomía que, en el caso de algunos submucosos (tipo 0 y I) se puede realizar por vía histeroscópica conllevando un bajo riesgo quirúrgico. No ocurre lo mismo con los submucosos tipo II, los intramurales y los subserosos que requieren una miomectomía (laparoscópica o laparotómica dependiendo de la vía de abordaje), con el consiguiente riesgo de reconvertirse a histerectomía, pérdida excesiva de sangre, formación de adherencias, riesgo de rotura uterina en embarazos posteriores y elevada tasa de cesáreas en los casos de afectación endometrial [3,4]

Otros tratamientos más conservadores como la Embolización de Arterias Uterinas (Uterine Artery Embolization, UAE), que consigue una importante mejoría de los síntomas (40-70%), continúa teniendo unos efectos secundarios no despreciables como la atrofia endometrial o el fallo ovárico precoz (1%), así como el aumento de la tasa de complicaciones en sucesivos embarazos (abortos, CIR, APP, hemorragia postparto)[5].

Hoy en día disponemos de una técnica no invasiva para el tratamiento de los miomas, aprobada por la FDA en el 2004 y la CE en 2006, denominada cirugía no invasiva mediante ultrasonidos enfocados guiados por resonancia magnética, conocida por su acrónimo MRgFUS (*Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery*). Actualmente, se están desarrollando nuevas extensiones y aplicaciones de esta novedosa tecnología [6,7], fundamentada en la termocoagulación tisular mediante la focalización de ultrasonidos guiados por resonancia magnética (RM). Consigue buenos resultados clínicos y, lo más importante, no parece influir en la fertilidad futura de la paciente [8-13].

La tecnología MRgFUS combina una resonancia magnética (1.5T o 3.0 T) con un transductor emisor y focalizador de ultrasonidos (tipo *phased array*) y un sistema de control combinado. Utilizando un haz acústico de gran potencia enfocado de manera muy precisa, la destrucción del tejido se limita al foco. De hecho, antes de que las ondas de sonido se concentren en el punto focal (denominado "punto de sonicación"), se propagan a través del tejido sin dañarlo. Después, en el foco, la energía acústica "acumulada" proporcionada por los múltiples haces ultrasónicos hacen que el tejido aumente su temperatura hasta un rango donde se produce la coagulación del tejido a través de la desnaturalización de proteínas y la destrucción de la capa de capilares.

La imagen por RM, con su excelente sensibilidad en imágenes de tumores en tejidos blandos, es preferible entre otras modalidades de imagen para la localización en 3D de los márgenes de tumores y marcado de volúmenes tumorales. Además, la RM permite medir cambios de temperatura en el interior del cuerpo con una precisión de ± 2ºC en campos de 1.5 T, o incluso con una mejor precisión bajo campos más elevados. Debido a su excelente sensibilidad térmica, el punto focal puede ser visualizado y localizado de manera correcta antes de cualquier daño irreversible en el tejido, que se inducen a partir de un incremento de 20ºC sobre la temperatura basal del cuerpo. Además, la posibilidad que ofrece la RM de registrar estos cambios de temperatura permite al médico delinear mapas de temperaturas y volúmenes tumorales y aplicar esta información cuantitativa en tiempo real para permitir una terapia en "bucle cerrado". Esta metodología de ablación en bucle cerrado en tiempo real es única en MRgFUS. [14,16]

El tratamiento con MRgFUS se articula en 3 fases: simulación y planificación, tratamiento y evaluación de los resultados.

Este estudio, de carácter descriptivo, nace de la necesidad de nuestro equipo de conocer los resultados en relación a la preservación de la fertilidad en las pacientes tratadas de 2008 a 2011 en nuestro centro de Iberian Medical Research Institute/Instituto Cartuja en Sevilla, único en España en llevar a cabo estos tratamientos.

El objetivo principal es conocer e identificar a aquellas pacientes tratadas mediante MRgFUS que posteriormente se han quedado embarazadas y valorar las complicaciones, si las hubiera, durante la gestación y el parto.

Otros objetivos son el análisis epidemiológico de todas las pacientes tratadas, describiendo los datos relativos a los miomas y al propio tratamiento, así como los resultados obtenidos tras el tratamiento, complicaciones de este y seguimiento de las pacientes.

2. Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de las pacientes tratadas mediante MRgFUS en nuestro centro de Iberian Medical Research Institute/Instituto Cartuja desde mayo de 2008 hasta junio de 2011.

2.1. Simulación y planificación del tratamiento

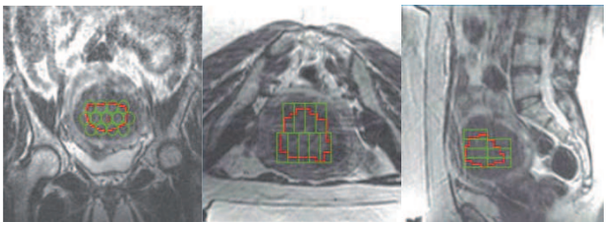
La tecnología MRgFUS se basa en la superposición de haces de ultrasonidos en un punto de sonicación con el fin de producir ablación térmica en el tejido diana.

La focalización de los ultrasonidos produce calor, como ya se ha descrito, consiguiendo la ablación del tejido en el punto focal exclusivamente a 65-85ºC, seleccionable con una precisión de 1ºC. [15]. Típicamente, las frecuencias de los transductores están en el rango de 200 kHz – 2 MHz, con niveles de energía entre 500 – 20.000 W/cm2. Los pulsos pueden durar entre 12 – 20 s con pausas entre ellos de unos 120 s. El acoplamiento del transductor emisor de los ultrasonidos y el cuerpo del paciente se consigue mediante un baño de agua que proporciona, asimismo, una disipación del calor en la superficie de la piel [16,17].

Los puntos de sonicación se calculan en base a la planificación del tratamiento, siendo elipsoides en un rango de 10-70 mm de longitud y 2-10 mm de diámetro. Se necesitan múltiples sonicaciones para conseguir la ablación completa del tumor objetivo [16].

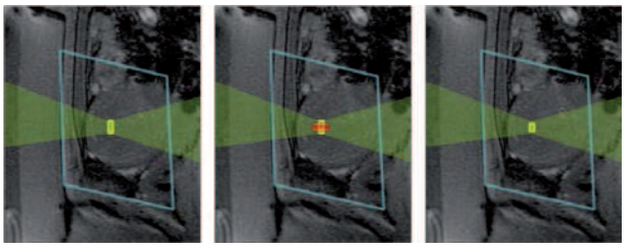
Es necesario realizar una simulación previa al tratamiento de los haces de ultrasonidos en la zona de tratamiento con el fin de comprobar la precisión de los mismos, además es necesario adquirir una secuencia de imágenes de RM en los tres planos (sagital, coronal y axial) con el fin de obtener una información precisa en 3D del tumor y poder definir los márgenes de seguridad con el fin de optimizar los resultados y evitar el paso de ultrasonidos a través de las zonas sensibles.

En la fase de simulación y planificación, se emplea exclusivamente la RM y se realiza en todo momento en 3D. En esta fase, se adquieren imágenes en los tres planos del espacio (axial, sagital y coronal) sobre las que se definen la zona de tratamiento y las zonas a proteger (figura 1). En esta fase, se delimitan las zonas a tratar, colocando puntos fiduciarios sobre el perímetro del volumen a tratar con el fin de mantener controlado en todo momento el movimiento del paciente. Estos puntos de control se colocan en dos de los tres planos de adquisición en todos los cortes realizados y se extrapolan de manera automática al tercer plano restante. Además, se delinea el volumen de interés y las zonas sensibles al paso de ultrasonidos. Una vez identificado el tumor, se realiza una segmentación volumétrica del mismo que determinará el número de puntos de sonicación a realizar para conseguir la ablación completa del tumor.



Segmentación sobre imágenes de RM del tumor objetivo (coronal, axial y sagital) (cortesía de InSightec).

Es necesario, después de esta planificación y antes de la aplicación del tratamiento, realizar una simulación del paso de los haces de ultrasonidos con el fin de comprobar que se preservan las zonas deseadas. En esta simulación se visualizan las trayectorias de los haces de US a través de todas las estructuras así como se verifica el correcto posicionamiento de la zona a tratar sobre el transductor. Además se confirma que no se alcanzarán niveles elevados de concentración de energía en los conos incidentes y emergentes (tras la focalización) sobre elementos u órganos sensibles, como por ejemplo, asas intestinales (figura 2).



Simulación de los haces de ultrasonidos (cortesía de InSightec).

2.2. Tratamiento

Durante el tratamiento se efectúan las sonicaciones planificadas en la primera fase y, gracias a la termometría en tiempo real proporcionada por la RM se lleva un control continuo de la temperatura alcanzada tanto en el tumor diana como en las estructuras adyacentes.

Los tratamientos con MRgFUS son una terapia en bucle cerrado puesto que, gracias al control en tiempo real de la temperatura, ofrece la posibilidad de cambiar los parámetros del tratamiento (frecuencia, intensidad y tamaño de los puntos de sonicación) por parte de los facultativos durante el tratamiento con el fin de optimizar el resultado del mismo.

La precisión en la localización de las estructuras gracias a las imágenes de RM, la termometría en tiempo real y que sea un proceso en bucle cerrado hace de los tratamiento con MRgFUS una técnica segura y fiable posicionándose como una alternativa más frente a las cirugías convencionales.

2.3. Evaluación de los resultados

Con el objetivo de evaluar los resultados obtenidos con MRgFUS en la ablación de tumores, se realiza al paciente una serie de imágenes con RM, con y sin contraste de gadolinio.

En las imágenes con contraste es posible cuantificar el volumen no perfundido alcanzado (*non perfused volume NPV*) mediante el cálculo de las zonas de no captación de contraste en el área tratada.

Es necesario mantener un seguimiento a largo plazo de los resultados mediante la realización de posteriores estudios de imagen con RM del paciente.

Los controles post-tratamiento son telefónicos a las 24 horas, a la semana, a los 3 meses, a los 6 meses y a los 18 meses. En estos dos últimos se solicita una RM de control para evaluar la disminución de volumen y se les pide que rellenen de nuevo el cuestionario de síntomas para cuantificar la mejoría.

Las pacientes que consiguen embarazo son controladas también telefónicamente al menos una vez al trimestre y en el postparto, anotando el tiempo transcurrido entre la aplicación del tratamiento y el embarazo, la existencia o no de problemas de esterilidad previos, la edad gestacional, el peso, el sexo y el APGAR del recién nacido, así como la vía del parto.

3. Resultados

Durante este período de tiempo han sido tratadas en nuestro centro un total de 52 pacientes y se han llevado a cabo 58 tratamientos, siendo 6 dobles, generalmente debidos a miomas muy grandes (66%) o malos respondedores (33%).

Se han conseguido un total de 8 embarazos en seis mujeres. Dos embarazos están aún en curso, otros cuatro han llegado a término sin ninguna complicación y otros dos han sido abortos del primer trimestre, por causas sin relación con el tratamiento.

De las gestaciones a término una ha sido un parto eutócico por vía vaginal y los otros tres cesáreas por mioma previo, vasa previa, y presentación de frente, respectivamente.

La edad media de las gestantes es de 38.2 con un rango entre 36 y 41. Tres de las seis pacientes (50%) presentaban problemas de esterilidad previos, una de ellas había llevado a cabo dos ciclos de Fecundación in Vitro (FIV) y una transferencia embrionaria con ovocitos de donante sin éxito (figura 1 y 2).

El tiempo medio transcurrido entre el tratamiento y la primera gestación fue de 3,6 meses, con un rango entre 1 y 7. El peso medio de los recién nacidos fue de 3265 gr (2700-3800), y no hubo ningún caso de parto prematuro.

Dos de las seis pacientes dos presentaban dos miomas, siendo ambos tratados en el mismo acto , el resto solo uno. El tamaño medio de los fibromas fue de 105 cc (rango:8-270) y el número medio de sonicaciones por mioma de 63 (rango 8-120).

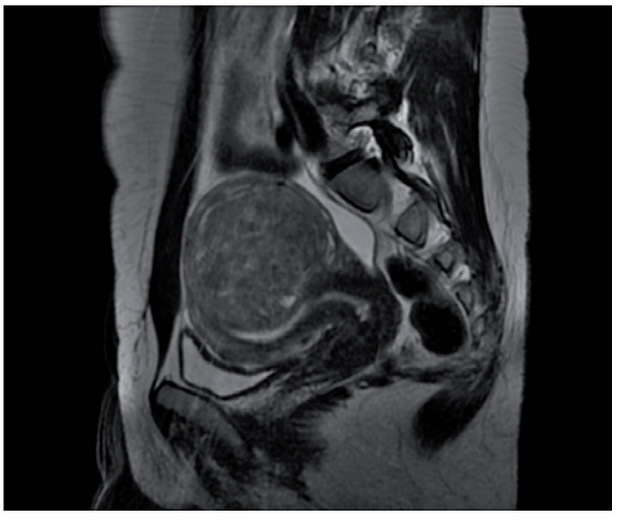
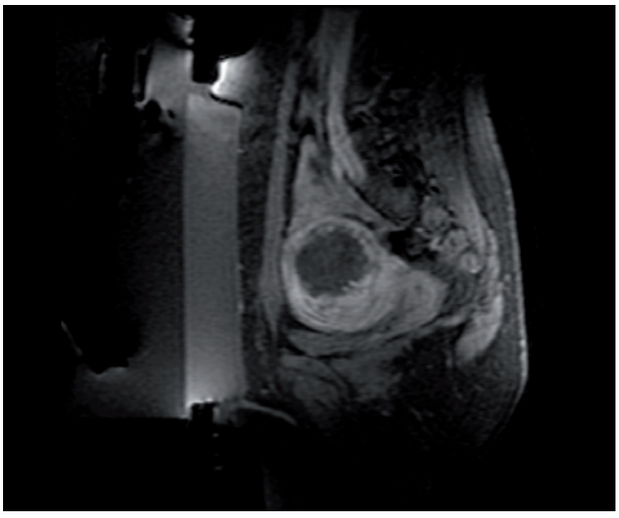


Figura 1.*Mioma intramural de 130 cc.*



.

Figura 2. *RM postratamiento con un NPV de 0,80.*

4. Discusión

Hay en la literatura científica descritos más de 92 casos de embarazo post-tratamiento con MRgFUS (tabla 1). No hay descrito ningún caso de rotura uterina, parto pretérmino, abruptio de placenta o retraso de crecimiento intrauterino.

Con el retraso de la maternidad de nuestra sociedad actual y, teniendo en cuenta que la incidencia de miomas se incrementa con la edad, nos encontramos con muchos casos de pacientes con miomas sintomáticos que desean preservar su fertilidad.

Frente a otras técnicas que tratan ser conservadoras en el tratamiento de los miomas uterinos, la tecnología MRgFUS aporta la ausencia de formación de cicatrices o adherencias que puedan interferir en la fertilidad futura. No requiere un tiempo de espera post-tratamiento hasta la concepción, y elimina también el riesgo de histerectomía así como el resto de complicaciones derivadas de la cirugía convencional.

5. Conclusiones

Aunque son necesarios estudios randomizados que lo comparen con la miomectomía, el MRgFUS parece ser una técnica efectiva y segura para el tratamiento de miomas en mujeres con deseo genésico.

Referencias

[1] Elizabeth A Stewart "Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and natural history of uterine leiomyomas" UpToDate,may 2011(4)

[2] Togas Tulandi, MD "Reproductive issues in women with uterine leiomyomas" UpToDate,may 2011(4)

[3] NeelanjanMuchopadhaya, Grace Pokuah Asante, Isaac T Manyonda "Uterine fibroids: impact on f ertility and oregnancy loss" Obst, Gynaecol an Reproduct Med, 2007 (2)

[4] E.Somigliana, P.Vercellini, R.Daguati "Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence" Human Reproduction Update , 2007(2)

[5] JG Moss, KG Cooper, AKhaund, LS Murray, GD Murray, O Wu. "Randomised comparison of ut erine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year resuls. Int Journal of Obst and Gynaecol,, april 2011(2)

[6] Valero P, Gómez-González E, Sabino A, Valero M and Suárez-Ramos J, Magnetic-resonance-guided Focused Ultrasound Surgery in the Treatment of Oncology Patients – Fundamentals and Review of Early Clinical Applications European Oncology ,Octubre 2010.

[7] P. Valero, J. Suarez, E. Gomez-Gonzalez, J. Amo, M. Valero, F. Beneytez, A. Escorihuela, A. Sabino, M. Perales. Palliative treatment of pain in bone metastases by magnetic resonance guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): Initial 4-case experience in Spain. ActasdelWorld Conference on Interventional Oncology (WCIO), Philadelphia (USA), June 2010, p.117.

[8] Zither et al. Successful In Vitro Fertilization Pregnancy Following Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery for Uterine Fibroids, J ObstetGynecol Res., 2011(2)

[9] Yoon et al. Pregnancy and Natural Delivery Following Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Myomas, YMJ, 2010.(2)

[10] Rabinovici et al. Pregnancy Outcome After Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS) for Conservative Treatment of Uterine Fibroids, Fertility & Sterility, 2008.(2)

[11] Gavrilova-Jordan et al. Successful Term Pregnancy Following MR-guided Focused Ultrasound Treatment of Uterine Leiomyoma, Journal of Perinatology, 2007.(2)

[12] Gómez González E, Suárez Ramos J, Amo Fernández J.M., Castillo Caro S., Márquez Rivas J., Coronado Santos R, Perales Esteve M, de Porres B, Maesa D, Valdés Cruces D. Fundamentos y primeras aplicaciones en España de la cirugía no invasiva mediante ultrasonidos concentrados guiados por r esonancia magnética (MRgFUS). Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB09), Cádiz, 16-18 Noviembre, 2009 (ISBN 978-84-608-0990-6). 451-454.

[13] Fennessy F.M., Tempany C.M. MRI-guided Focused Ultrasound Surgery of U terine Leiomyomas. Academic Radiology, Vol 12, No 9, pp 1158-1166, September 2005.

[14] Tempany CMC, Stewart E.A, McDannold N. et al. MR Imaging– guided Focused Ultrasound Surgery of Uterine Leiomyomas: A Feasibility Study. Radiology 2003; 226:897–905.

[15] Jolesz F.A., Hynynen K. (eds.). MRI-guided focused ultrasound surgery. Informa Healthcare USA, Inc. 2008.

[16] Hill C.R., Bamber J.C., TerHaar G.R. (eds.) Physical Principles of Medical Ultrasonics 2nd Edition, John Wiley & Sons, Ltd 2004

Módulo de informes para evaluación de terapias y del uso de la plataforma de telerrehabilitación PREVIRNEC

J. Solana Sánchez[1,2], A. García Molina[3], A. Steblin[4], C. Cáceres Taladriz[1,2], J.A. Lorenzo[4], T. Roig Rovira[3], A. García Rudolph[3], M. Morell Vilaseca[3], C. Pérez de la Fuente[3], J.M. Tormos Muñoz[3], E.J. Gómez Aguilera[1, 2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, ETSI Telecomunicación (UPM), Madrid, España {jsolana,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Madrid, España.

[3] Instituto Universitario de Neurorrehabilitación Guttmann-UAB, Barcelona, España, {agarciam,troig,agarciar,mmorell,cperez,jmtormos}@guttmann.com

[4] Barcelona Digital Centro Tecnológico, Barcelona, España. {asteblin,jalorenzo}@bdigital.org

Resumen

Los sistemas de información usados en telerrehabilitación y, más genéricamente, en cualquier sistema de telemedicina registran gran cantidad de información, no sólo relativa a las terapias o procedimientos clínicos, sino también sobre el uso que hacen los usuarios de la plataforma. Con el objetivo de ofrecer una funcionalidad de evaluación eficaz, se ha diseñado y desarrollado un módulo de generación de informes y gráficas para la plataforma de telerrehabilitación PREVIRNEC. Se ha llevado a cabo un proceso de definición de la información que puede resultar útil para ayudar a los terapeutas en el seguimiento de las terapias utilizadas. Asimismo, para los perfiles de gestión del sistema, se ha definido también aquella información que puede ayudarles a evaluar el uso de la plataforma que hacen los usuarios, ofreciendo una potente herramienta de control. Esta especificación se basa en la experiencia lograda durante los últimos años, tanto por clínicos como desarrolladores, en los que la plataforma PREVIRNEC ha estado en fase de explotación clínica.

1. Introducción

La discapacidad de origen neurológico, sea cual sea su causa (como consecuencia de sufrir un episodio de Daño Cerebral Adquirido (DCA), por una demencia provocada por el envejecimiento, enfermedad mental…) provocan secuelas cognitivas en las personas que afectan a su vida diaria, y a la de sus familias [1]. En el aspecto neuropsicológico, que se refiere a la afectación de las funciones superiores, podemos objetivar una gran variabilidad de déficits cognitivos y conductuales que, con diferente intensidad, aparecen en este tipo de pacientes. Las principales funciones cognitivas que pueden verse alteradas son: la atención y la concentración, la memoria y el aprendizaje, el razonamiento y la inteligencia, el lenguaje y el habla, etc. Con respecto a la conducta y emoción: impulsividad, desinhibición, falta de iniciativa, escasa conciencia del trastorno, cambio de carácter, etc. Estas alteraciones suelen modificar la capacidad del paciente para adquirir, almacenar y recuperar nueva información, así como la capacidad para tomar decisiones correctas. El resultado de la disfunción cognitiva es una pérdida de las relaciones sociales y la aparición de angustia en la familia, a lo que se suma la dificultad para volver a la situación educacional o laboral anterior.

A pesar de los avances en el campo de la neurología y la investigación de sustancias que puedan favorecer la regeneración nerviosa, en la actualidad, la recuperación completa es difícil. Sin embargo la neurorrehabilitación dispone de métodos para ayudar a la persona afectada a optimizar la recuperación de sus funciones y potenciar sus capacidades conservadas, ayudando a que se adapte a sus limitaciones, con la finalidad de conseguir la máxima autonomía posible.

El hecho de unir telemedicina con trastornos cognitivos es una necesidad para el siglo XXI [2][3]. La incorporación progresiva de las tecnologías de la información y comunicación (TIC) a los servicios de salud está promoviendo un cambio profundo en la concepción y organización de las prestaciones sanitarias, que ven mejorados el proceso asistencial y la equidad de las actuaciones, al mismo tiempo que sitúan al paciente en el centro de todas las actuaciones. La aplicación de las TIC aporta un valor añadido a la asistencia sociosanitaria. Su aplicación no trata de sustituir el modelo asistencial tradicional de la consulta médica presencial, sino de mejorar la relación entre ambos, al disminuir o evitar las barreras inherentes al sistema asistencial actual. Además, la implantación de programas de telemedicina puede incrementar la experiencia de los sistemas de salud y proporcionar herramientas para que éstos realicen una distribución más eficiente de los recursos.

La telerrehabilitación es la rehabilitación a distancia que se lleva a cabo utilizando los medios de comunicación y de información que ofrece la tecnología actual. El desarrollo de la telerrehabilitación permite asegurar los servicios de salud necesarios a personas que viven lejos del centro de asistencia, como pueden ser servicios terapéuticos a distancia, monitorización del estado del paciente, servicios de educación al paciente o de consulta, por citar algunos ejemplos. Demostrando la utilidad de las TIC como mejora para los procesos tradicionales de neurorrehabilitación, en los últimos años se han desarrollado multitud de proyectos, tanto a nivel nacional como a nivel europeo.

Una de las ventajas de utilizar sistemas de información en el ámbito médico, es la gran cantidad de información almacenada, así como su fácil acceso y manejo. Estos datos pueden ser utilizados para la generación de informes que aporten información de utilidad a los usuarios. En primer lugar, hacen posible la evaluación de los procedimientos clínicos utilizados por el equipo médico, permitiendo, por ejemplo, detectar actuaciones incorrectas. En segundo lugar, permite la optimización de aquellas organizaciones donde se implantan los sistemas, permitiendo a los gestores monitorizar y evaluar el uso que hacen los usuarios que supervisan. Además, otra ventaja es la posibilidad de realizar evaluaciones aportando datos objetivos, como estadísticas de uso y rendimiento. Asimismo, resulta un aspecto clave definir la manera con que se visualiza la información, ya que de esta dependerá que lo que se presenta al usuario sea de mayor o menor utilidad.

El trabajo presentado se ha realizado dentro de la plataforma de tele-rehabilitación PREVIRNEC [5][6], desarrollada por los departamentos de neuropsicología e investigación del Institut Guttmann de Badalona durante los últimos seis años, en colaboración con la Universidad Rovira i Virgili de Tarragona y la Universidad Politécnica de Madrid. Gracias a la experiencia alcanzada durante este tiempo, con más de 500 pacientes que ya han recibido tratamiento, junto con un profundo estudio clínico del problema que ha permitido modelar los procesos de tele-rehabilitación, han permitido a los autores mejorar considerablemente el sistema, creando una plataforma de tele-rehabilitación cognitiva más completa. Entre las mejoras añadidas a la versión inicial de la plataforma, se encuentra el módulo de informes y gráficas aquí descrito.

Los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

- Diseñar y desarrollar un módulo de generación de informes y gráficas dentro de la plataforma de tele-rehabilitación PREVIRNEC.
- Ofrecer a los terapeutas un potente mecanismo de evaluación de las terapias utilizadas, así como de los resultados obtenidos por los pacientes.
- Ofrecer a los gestores una herramienta de evaluación del uso de la plataforma que hacen los usuarios a los que supervisan.

2. Plataforma de tele-rehabilitación cognitiva PREVIRNEC

2.1. Características principales

PREVIRNEC es una plataforma de tele-rehabilitación cognitiva desarrollada sobre una arquitectura basada en tecnologías web [7]. PREVIRNEC se concibe como una herramienta para mejorar la rehabilitación cognitiva, potenciando la relación entre neuropsicólogos y pacientes, la personalización de las terapias y posibilitando la monitorización de los resultados de las tareas que ejecutan los pacientes. Permite a los terapeutas planificar sesiones de rehabilitación personalizada mediante la asignación de tareas diseñadas específicamente para tratar una determinada función cognitiva. Estas tareas son configurables, lo que permite adaptar su nivel de dificultad según las necesidades específicas de cada paciente. A su vez, los pacientes realizan las tareas pautadas, almacenándose los resultados en el servidor, de manera que pueden ser consultados por los terapeutas, quienes ajustan la terapia según la evolución que muestran.

2.2. Perfiles de usuario

Dentro de PREVIRNEC se definen cuatro perfiles de usuario:

- **Paciente**: persona que recibe el tratamiento a través de la plataforma. Se conecta al sistema para realizar las tareas que tiene asignadas para ese día concreto. Los resultados de su ejecución se envían al servidor para poder ser consultados por el terapeuta.
- **Terapeuta**: especialista en el tratamiento de los pacientes según la categoría, que tendrá asignado un número de ellos de los que será responsable de su tratamiento, programando y monitorizando terapias personalizadas e individualizadas.
- **Supervisor**: persona encargada de gestionar los pacientes y terapeutas de los centros donde se implante el sistema, así como la gestión de aspectos específicos de comportamiento del sistema para los centros que supervisa.
- **Administrador**: además de las labores tradicionales en todo sistema informático, se encargará de la gestión de las categorías, funciones y tareas que se utilizarán en la plataforma, generando una librería de contenidos terapéuticos.

2.3. Contenidos y organización de centros clínicos

Las tareas de tele-rehabilitación consisten en tareas computerizadas, agrupadas en funciones y categorías. En un principio, PREVIRNEC fue diseñado para la tele-rehabilitación de pacientes con secuelas cognitivas como consecuencia de sufrir un DCA. Sin embargo, la plataforma ha sido adaptada para tratar diferentes colectivos de pacientes, extendiendo así su funcionalidad inicial. Para ello, se han definido contenidos terapéuticos específicos, denominados categorías de tratamiento, como son envejecimiento, salud mental e infantil, entre otras.

PREVIRNEC está diseñado para ser utilizado no sólo dentro del Institut Guttmann, sino también en otros centros clínicos ó incluso por terapeutas que trabajen por cuenta propia. Cada centro tiene asignado uno o varios supervisores. Además, para cada centro se definen tres áreas de asistencia por defecto (genérico, domicilio y pruebas), siendo posible además crear áreas propias según las necesidades particulares. Esto permite, por ejemplo, estudiar de manera separada pacientes que han recibido tratamiento en un centro clínico de aquellos que lo hacen en su domicilio.

3. Módulo de informes y gráficas

Este nuevo módulo de PREVIRNEC permite a los usuarios consultar y elaborar una serie de gráficas e informes sobre diferentes aspectos de utilización de la

aplicación. Se ha llevado a cabo un proceso de definición, para los diferentes roles de usuario, de aquella información que puede ser útil para mejorar el tratamiento recibido por los pacientes, así como la manera más efectiva de visualizarla, prestando especial atención al diseño de la interfaz de usuario.

El objetivo principal de este módulo es, por un lado, ofrecer información útil al equipo médico que utiliza la plataforma, ayudando a realizar un seguimiento adecuado tanto de los pacientes como de los tratamientos que reciben, así como del uso que hacen del sistema; y por otro lado, ofrecer a los gestores y supervisores de los centros clínicos una herramienta de monitorización del uso que hacen de la plataforma, permitiendo detectar el uso de la plataforma que hacen las personas a su cargo.

Con el objetivo de aumentar su usabilidad, todas las gráficas tienen una serie de funcionalidades genéricas que permiten su configuración, según las preferencias del usuario:

- *Tipo de gráfica*: permite cambiar el formato de su visualización (barras independientes, barras apiladas ó formato tipo tarta).
- *Cambio de fecha*: se ha definido el rango de fechas que aporta más información al usuario para cada gráfica e informe; aún así, el usuario siempre puede modificar el intervalo (fecha inicial y fecha final) ajustándolo a sus necesidades concretas.
- *Informe personalizado*: esta funcionalidad permite generar de manera intuitiva informes personalizados, de manera análoga a cómo funcionan la mayoría de las páginas de compras en internet. Así, el usuario puede ir añadiendo las gráficas ó informes que visualiza, generando informes personalizados.

3.1. Funcionalidades para el terapeuta

Las acciones principales que realiza un terapeuta son la de programar y monitorizar las sesiones de rehabilitación personalizadas e individualizadas. Para mejorar esta monitorización, no sólo de los resultados de los pacientes que gestiona, sino de la propia utilización que hace de la aplicación, se han definido cinco categorías: sistema, tareas, pacientes, alarmas e informe personalizado.

Sistema

Muestra información sobre el uso global del sistema, recopilando los resultados de ejecución de las tareas por parte de todos los usuarios históricos de la aplicación. La información que se muestra sobre la tarea seleccionada por el usuario es: número de veces utilizada, número de pacientes que la han ejecutado y media del porcentaje de aciertos. Además, se muestran dos gráficas, una que ilustra los resultados obtenidos en esa tarea, y otra en la que se indica el número de pacientes que han ejecutado la tarea y en cuántas ocasiones, como se puede ver en el ejemplo de la Figura 1.

Figura 1. *Gráficas de tareas del sistema*

Tareas

Esta categoría hace referencia únicamente a las tareas utilizadas por el propio terapeuta. Por tanto, se muestra el número de veces que ha planificado cada tarea, agrupándolas por la función cognitiva a la que pertenecen.

Pacientes

En este caso, el terapeuta obtiene gráficas/informes de un paciente en concreto, que selecciona de la lista de pacientes que tiene asignados en el sistema. Una vez seleccionado, se muestra el resultado de la exploración neuropsicológica realizada al paciente antes y después de recibir tratamiento, de manera que pueda ver de manera rápida la evolución experimentada por el paciente.

A su vez, de cada paciente el terapeuta puede consultar seis subcategorías de gráficas/informes:

- Sesiones: estado de las sesiones pautadas para el paciente, distinguiendo entre finalizadas, no finalizadas y no comenzadas.
- Tareas globales: resultados obtenidos por el paciente, mostrando además una gráfica comparativa entre las tareas que el paciente realiza frente a las tareas que le han sido pautadas.
- Lista de tareas: tareas que ha ejecutado el paciente, agrupadas por la función cognitiva a la que pertenecen.
- Funciones: para cada función cognitiva, muestra las tareas realizadas por el paciente, mostrando información sobre el resultado obtenido en ellas.
- Tiempo: información relacionada con el tiempo que utiliza el paciente para las sesiones completas y el tiempo de ejecución empleado en cada tarea en sí.
- Alarmas: información sobre las alarmas generadas por el sistema, que son: el número de veces que el paciente no ha realizado una tarea pautada, tiempo de ejecución de una tarea alejado del normal (mayor de dos veces la desviación estándar) y resultado en una tarea anormal (inferior al 10%). En la Figura 2 se muestra un ejemplo de cómo se visualizan.

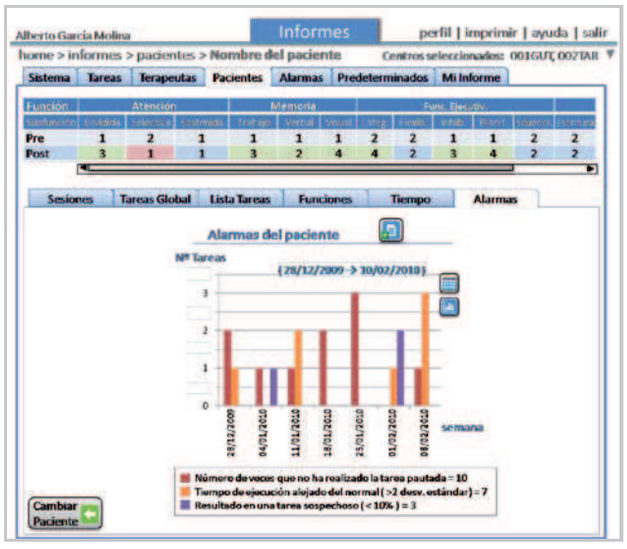


Figura 2.*Alarmas de pacientes*

Alarmas

En esta categoría el terapeuta visualiza información sobre las alarmas generadas en el sistema para su propio usuario. Las alarmas definidas para el terapeuta son dos:

- Pacientes que no han sido pautados un día que tienen asignado como de tratamiento
- Pacientes pautados dentro de las 24 horas previas a la sesión

Informe personalizado

En este menú el terapeuta visualiza las gráficas/informes que haya ido añadiendo durante su sesión. Se le mostrará una lista que podrá organizar, modificando el orden de los elementos o eliminando aquellos que no desee. La aplicación le permite además previsualizar el informe personalizado creado, descargarlo (en formato PDF ó XML) ó imprimirlo.

3.2. Funcionalidades para el supervisor

Cada centro donde se utiliza PREVIRNEC tiene definido uno o varios supervisores, cuya función principal es gestionar los usuarios pertenecientes a s us centros, así como supervisar el uso que éstos hacen de la plataforma. Así pues, la aplicación ofrece una serie de informes y gráficas que le pueden servir para ver el comportamiento del sistema y de los usuarios de los centros que supervisa. Los informes y gráficas que el supervisor puede ver para las categorías de sistema, tareas, pacientes, alarmas e informe personalizado, son los mismos que para el terapeuta descritos en el apartado anterior. Además de éstos, puede consultar informes sobre los terapeutas de sus centros y obtener informes predeterminados, que se describen a continuación:

Terapeutas

Una vez seleccionado un terapeuta de entre la lista de los que pertenecen a sus centros, la aplicación muestra las alarmas generadas para ese terapeuta, descritas en el apartado anterior. Además, el usuario visualiza una gráfica con el número de tareas que utiliza para pautar, clasificadas por la función cognitiva a la que pertenecen.

Informes predeterminados

En PREVIRNEC están definidos una serie de informes predeterminados, que permiten al supervisor generarlos de manera rápida y sencilla, ya que se considera que puede ser útil poder generarlos de manera repetida.

Al igual que para los informes personalizados, la aplicación permite al supervisor previsualizarlos, descargarlos ó imprimirlos.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado el módulo de generación y consulta de información y gráficas de la plataforma de tele-rehabilitación PREVIRNEC. Este módulo permite a los terapeutas, por un lado, monitorizar las terapias de rehabilitación pautadas a s us pacientes, ofreciéndoles información útil desde el punto de vista clínico que les permiten tanto evaluar los procedimientos utilizados como tener información sobre el uso del uso que hacen los pacientes y otros terapeutas que usan la plataforma. Por otro lado, a los supervisores de centro les permite monitorizar el uso que hacen del sistema los usuarios que tiene a su cargo, ofreciéndoles una potente herramienta de control.

Actualmente la nueva versión de la plataforma PREVIRNEC se encuentra en fase de explotación clínica. Las primeras observaciones realizadas por el personal médico y los supervisores indican un grado de satisfacción elevado de esta nueva funcionalidad de consulta y generación de informes. Próximamente se iniciará un estudio de usabilidad de la herramienta, que pretende optimizar la manera de visualizar cada gráfica presentada al usuario.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos Neurolearning, ETS y COGNIDAC.

Referencias

[1] C.J. Murray and A.D. Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997a; 349: 1498-504.

[2] Observatorio Regional de la S ociedad de la I nformación, Conserjería de Fomento de Castilla y León. “La Telemedicina al Servicio de la Sociedad del Conocimiento”. 2007.

[3] J. Vilalta, J. Garre, S. López, G. Coll, S. Monserrat. “Telemedicina y demencia: una necesidad para el siglo XXI”. 2007, Rev Neurol, vol. 44(9), pp. 556-561.

[4] Informes, estudios e in vestigación 2007, Ministerio de Sanidad y Consumo, AATRM Núm.2006/11. “Análisis del estado actual de los servicios de telemedicina enfocado a ev aluar la viabilidad de un programa de telerrehabilitación en pacientes con una gran discapacidad de origen neurológico”. http://www.gencat.cat/. Último acceso, agosto de 2011.

[5] A. García-Molina, et al. “Clinical program of cognitive tele-rehabilitation for traumatic brain injury”. eChallenges 2010, Warsaw (Poland). ISBN 978-1-4244-8390-7, pp. 1- 10.

[6] J. Solana, et al. “PREVIRNEC A new platform for cognitive tele-rehabilitation”. Third International Conference on Advanced Cognitive Technologies and Applications (COGNITIVE 2011) (aceptado)

[7] J. Solana, et al. “Plataforma de tele-neurorrehabilitación cognitiva”, Actas del XVII Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB), 2009.

Detección y seguimiento de objetos en vídeos de actividades de vida diaria para rehabilitación de pacientes con daño cerebral adquirido

M. Luna Serrano[1,2], P. Sánchez-González[1,2], E. Bonilla Carrión[1,2], A. Fernández Pérez[1,2], J.M. Martínez Moreno[1,2], M. Morell Vilaseca[3], C. Cáceres Taladriz[1,2], J.M. Tormos Muñoz[3], E. J. Gómez Aguilera[1,2]

[1] Grupo de Bioingeniería y Telemedicina (GBT), E.T.S.I. de Telecomunicación, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {mluna,psanchez,ebonilla,afernandez,jmartinez,ccaceres,egomez}@gbt.tfo.upm.es

[2] Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

[3] Instituto Guttmann – Hospital de Neurorrehabilitación, Badalona, España, jmtormos@guttmann.com

Resumen

Las técnicas de rehabilitación permiten la recuperación y mejora de las funciones dañadas o deterioradas y ayuda al paciente con DCA a adaptarse a su nueva situación. El avance tecnológico que se ha producido en las últimas décadas, ha impulsado la investigación en el diseño y desarrollo de nuevos modelos de rehabilitación. La tecnología de vídeo interactivo se convierte en un elemento de apoyo en estos nuevos modelos rehabilitadores. Se hace necesario desarrollar nuevos algoritmos de segmentación y seguimiento que permitan dotar de información adicional a los vídeos. En este trabajo se han implementado y evaluado dos métodos que permiten realizar la detección y el seguimiento de objetos de interés.

1. Introducción

El daño cerebral adquirido (DCA) hace referencia a cualquier lesión de las estructuras cerebrales como consecuencia de una enfermedad o accidente [1]. La lesión más frecuente es el traumatismo craneoencefálico (TCE) [2], cuya tasa de incidencia se sitúa alrededor de los 200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año [3].

Las técnicas de neurorrehabilitación permiten la recuperación de algunas de las funciones perdidas, la mejora de capacidades conservadas y la ayuda al paciente para adaptarse a sus limitaciones De esta forma se logra mejorar la autonomía y la independencia de la persona afectada. Los avances tecnológicos pueden permitir la mejora, la personalización y el aumento de la eficacia de los procesos de rehabilitación actuales. En el proyecto REHABILITA [4], se están investigando nuevas formas y metodologías que supongan un cambio de paradigma en los procesos de rehabilitación de pacientes con DCA. El diseño, creación y aplicación de nuevos elementos rehabilitadores basados en tecnologías de video interactivo (VI) es uno de los aspectos que se están abordando en esta línea de investigación. Se entiende como VI cualquier aplicación de vídeo en el que la secuenciación y la visualización de la información se determina por la respuesta del usuario [5]. Así, el VI es una secuencia de fotogramas que se relacionan con otros archivos en función de la secuencia de acciones del usuario y de un conjunto de descripciones que permiten gestionarlo de forma inteligente [6].

Actualmente, las características del VI permite contemplarlo como una tecnología ideal para el desarrollo de actividades de vida diaria (AVD) que cumplan con los pilares sobre los que se basa el nuevo paradigma de rehabilitación: personalización, ubicuidad y monitorización [4].

Uno de los puntos importantes en la creación de VI es la definición de las zonas calientes, es decir, aquellos segmentos de los fotogramas que se van a dotar de interactividad. Para ello es necesario el diseño e implementación de algoritmos de procesamiento de vídeo que permitan detectar y seguir objetos a lo largo de una secuencia de fotogramas [7] [8].

En este artículo se describen dos métodos que permiten la detección y seguimiento de objetos en video. El objetivo final es la creación de entornos virtuales interactivos basados en vídeo interactivo que permitan una mejora en la rehabilitación y la incorporación temprana a la vida diaria de personas con DCA.

2. Material y métodos

En el presente trabajo de investigación se han desarrollado dos métodos de detección y seguimiento, uno semiautomático y otro automático. Estos métodos detectan y siguen los objetos que o bien son seleccionados por el usuario (método semiautomático) o se localizan sin la necesidad de la intervención del usuario (método automático).

El método semiautomático es necesario en entornos donde sea complejo realizar una descripción unívoca de un objeto y por tanto no sea posible obtener un patrón del mismo. El método automático se utiliza cuando es posible obtener un patrón unívoco que defina el objeto. De tal forma, cada uno de los objetos que son identificados automáticamente se encuentran almacenados en una base de patrones. El método de detección y seguimiento utiliza las características almacenadas en la base de patrones para identificar el objeto de interés en una determinada escena.

Los métodos propuestos se han desarrollado sobre C++ utilizando la librería OpenCV. Las pruebas de evaluación se han llevado a cabo en un Intel Core2 Duo a 3GHz, 4 GB de RAM y Windows 7 Professional 32 bit.

2.1. Método semiautomático basado en el ratio del histograma.

Este método se basa en extraer información del histograma de la imagen para llevar a cabo la detección y seguimiento de objetos en vídeo. En la Figura 1 se puede observar un diagrama de bloques de este método. El primer paso es el cálculo del ratio del histograma dividiendo el histograma en regiones del mismo tamaño que la región que caracterice el objeto seleccionado y seleccionando únicamente la región que contenga al objeto de interés. Este parámetro permite ignorar principalmente los colores del objeto que están presentes en el resto de la escena y se escala el histograma resultante.

En la siguiente etapa se aplica el algoritmo CAMSHIFT (*Continously Adaptive Mean Shift*) [6], que utiliza la información del ratio estimado para calcular la región más probable del nuevo fotograma en la que se puede encontrar el objeto de interés. Finalmente, se resalta sobre la imagen la zona seleccionada a lo largo del intervalo. Las opciones de marcado varían en función de la aplicación del método. Así, se puede resaltar la máscara exacta mediante contornos o zonas de transparencia, o remarcarlo con un rectángulo que cubra el área de interés.

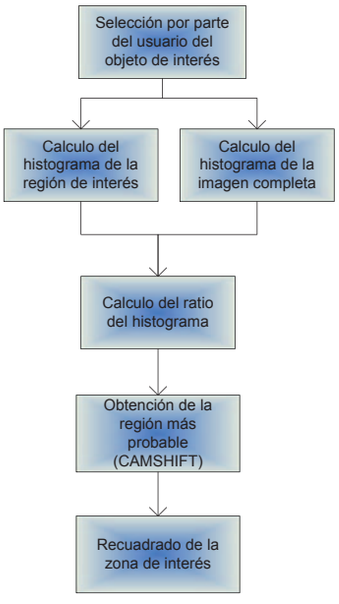


Figura 1 *Diagrama de bloques del método semiautomático.*

2.2. Método automático basado en las diferencias entre las componentes RGB.

El objetivo de este método es detectar y seguir de forma automática objetos que tengan unas determinadas características de color. En la Figura 2, se muestra un diagrama de bloques del método automático:

De cada uno de los fotogramas se extrae la componente de color del objeto que se desea segmentar. A continuación, se obtiene la imagen en escala de gris y por último se halla la diferencia entre la componente seleccionada y la gris. Esto nos permite separar y aislar los objetos que contengan información relativa a la componente de color seleccionada.

Posteriormente, se elimina el ruido existente en la imagen mediante un filtro de media y se umbraliza la imagen para obtener una imagen binaria. En este punto, se emplean operaciones morfológicas para fusionar las zonas de menor tamaño, etiquetándose las regiones de interés, con el fin de resaltarlas en la imagen final.

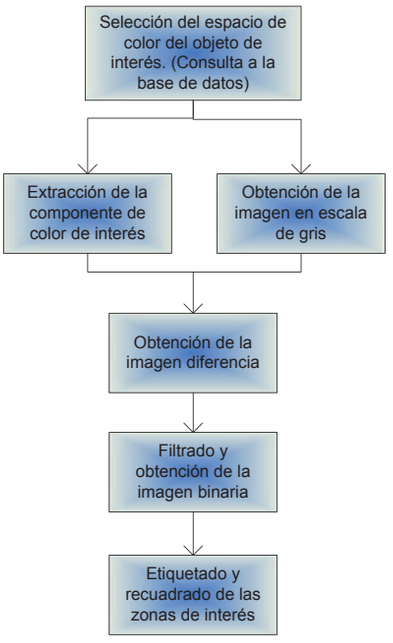


Figura 2 *Diagrama de bloques del método automático*

2.3. Metodología de evaluación

La metodología de evaluación de los algoritmos de procesamiento parte de una segmentación manual del objeto sobre todos los fotogramas, empleada como "*gold* estándar". Para la validación de ambos métodos se emplean los mismos vídeos.

Los parámetros que se van a utilizar para evaluar estos resultados están descritos en [9]: tiempo de ejecución, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

3. Resultados

Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, la validación de ambos métodos se ha llevado a cabo con los mismos vídeos para que la comparativa sea de interés. Los resultados se particularizan para un vídeo perteneciente a la actividad de vida diaria de vestirse que tiene 101 fotogramas y una duración de unos 4 segundos.

3.1. Resultados obtenidos con el método de segmentación semiautomático basado en el ratio del histograma.

Los resultados cualitativos del método se observan en la Figura 3.

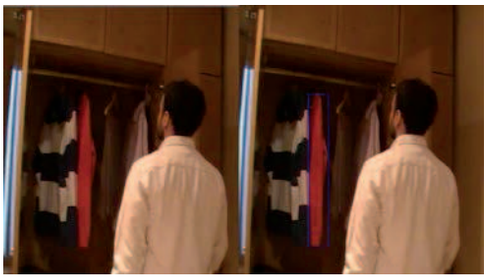


Figura 3 *Resultado de aplicar el método basado en el ratio del histograma.*

El tiempo de ejecución de este método es de 91,98 segundos. La fluctuación de la sensibilidad es grande y su valor medio es del 55%. Así, el método segmenta correctamente más del 50% de la región de interés que se desea segmentar. La especificidad es del 94,6%. Los resultados hacen ver que este método descarta correctamente los píxeles que no corresponden a la zona de interés de una forma muy fiable. El VPP medio es del 28%. El VPN presenta una alta variabilidad y un valor medio situado en torno al 98%, con lo que el método descarta correctamente los píxeles que no corresponden al objeto de interés.

En la Figura 4 se observa la evolución de los valores de cada uno de los parámetros que se han utilizado para realizar la evaluación.

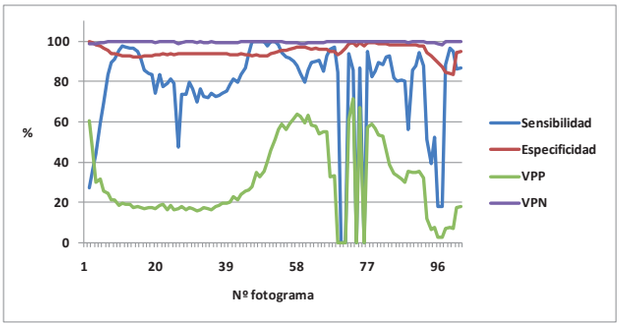


Figura 4 *Evolución de los parámetros de evaluación al aplicar el método semiautomático basado en el ratio del histograma.*

3.2. Resultados obtenidos con el método de segmentación automático.

El tiempo de ejecución de este método es de 1.26 segundos. La sensibilidad tiene un valor medio del 68.5%, es decir, se segmenta correctamente más del 68% de la región de interés. La especificidad presenta unos valores de especificidad muy altos, teniendo un valor medio de 99.5%. El VPP tiene una alta fluctuación, aunque su valor medio es del 85.9%. El porcentaje de píxeles descartados correctamente es muy alto, siendo el valor medio VPN del 98.3%.

En la Figura 5 se pueden observar las variaciones de estos parámetros en función del fotograma.

Como se puede observar en la Figura 6, la máscara o imagen binaria que se obtiene cubre prácticamente la totalidad del área del objeto de interés, que en este caso es un objeto de color rojo.

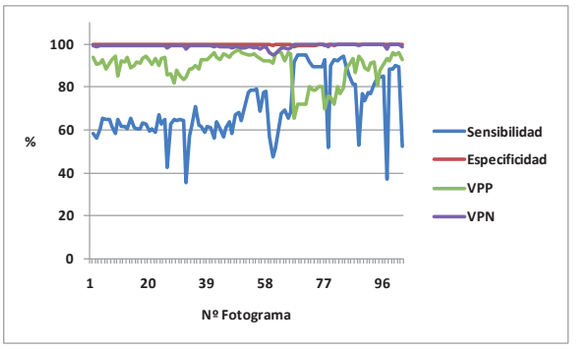


Figura 5 *Evolución de los parámetros de evaluación al aplicar el método automático.*

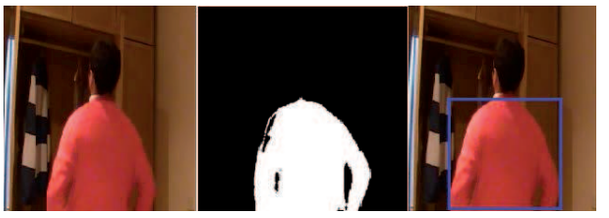


Figura 6 *Resultado de aplicar el método automático.*

4. Discusión

El avance tecnológico durante estas últimas décadas ha impulsado la investigación en el campo de la mejora de los modelos de rehabilitación. El vídeo interactivo aparece como una tecnología cuyas características la hacen propicia para su utilización dentro del nuevo paradigma de la rehabilitación. Esto hace necesario desarrollar nuevos algoritmos de procesamiento que permitan dotar de información a los videos. En este trabajo se han implementado y evaluado dos métodos que permiten realizar la detección y el seguimiento de objetos de interés.

Los métodos permiten detectar y seguir objetos a lo largo de un video. Esto se empleará para la creación de regiones a las que se les dotará con propiedades interactivas que permitan la interacción del usuario, de forma que éste pueda intervenir en la reproducción del vídeo. Como resultado de asociar interacciones y regiones de los fotogramas se crearán diferentes flujos de acción en función de lo que ha sido diseñado en el árbol del VI.

El método semiautomático necesita de la interacción del usuario para seleccionar el objeto de interés. El método automático no necesita de esta interacción y su función es la de resaltar objetos de interés y de relativa importancia para el usuario.

Ambos métodos son necesarios en el contexto de aplicación actual, ya que es necesario detectar tanto objetos que se puedan definir de forma unívoca como otros objetos que presentan algo más de complejidad en su definición. Así, ambos métodos se usan al evaluar la capacidad de elección del paciente: de tal forma, si el objeto seleccionado es correcto se le mostrará un nuevo fotograma al paciente.

En la Tabla 1 se recogen los datos promedio obtenidos como resultado de aplicar cada uno de los dos métodos implementados.

	Método semiautomático	Método automático
Sensibilidad	55,5 %.	68,5 %
Especificidad	94,6 %	99,6 %
VPP	28,2 %	85,9 %
VPN	98,4 %	98,3 %
Tiempo	91,98 s	1,26 s

Tabla 1 *Valores promedio de los parámetros de evaluación de los métodos implementados.*

En los dos métodos el valor de especificidad y el VPN son muy altos. Los resultados, por tanto, hacen ver que estos métodos descartan correctamente los píxeles que no pertenecen a la estructura de interés.

Tanto la sensibilidad como el valor predictivo positivo (VPP) es mayor en el método automático, ya que la cantidad de píxeles segmentados que pertenecen realmente al objeto de interés es muy alta. Aunque estos valores son algo menores para el método semiautomático, se puede afirmar que este método realiza una correcta detección y segmentación del objeto de interés: el cálculo del ratio del histograma ajusta con bastante precisión los parámetros que se necesita buscar en los sucesivos fotogramas.

Como se puede deducir de los resultados obtenidos ambos métodos ofrecen buenos resultados al detectar y seguir objetos. Además, ambos métodos descartan correctamente los píxeles que no corresponden al objeto de interés, obteniéndose valores próximos al 100% en especificidad y VPN. Se obtienen también buenos valores de sensibilidad y VPP, aunque en este caso es el método automático el que obtiene mejores resultados se puede concluir que en ambos casos se selecciona correctamente la región que contiene el objeto de interés.

En cuanto a los tiempos de ejecución, se puede observar que el método que tiene un tiempo más alto es el método basado en el ratio del histograma. A pesar de ello, ambos métodos están dentro de los límites temporales del contexto de aplicación, ajustándose correctamente a las necesidades actuales.

Actualmente se están desarrollando nuevos métodos tanto automáticos como semiautomáticos con la finalidad de poder detectar objetos usando otros parámetros de las imágenes. Se está también analizando la viabilidad de utilizar dichos algoritmos en entornos de gestión inteligente de videos terapéuticos basados en sistemas de recuperación de contenido.

5. Conclusiones

El objetivo de la rehabilitación es la recuperación y mejora de las funciones dañadas, facilitando la adaptación a los pacientes que han sufrido algún tipo de DCA. Los avances tecnológicos han impulsado nuevos campos de investigación con el objetivo de mejorar y personalizar estos procesos de rehabilitación. Los videos interactivos con fines terapéuticos son uno de los avances tecnológicos que permiten una mayor personalización en este tipo de terapias.

En este trabajo se han implementado y evaluado dos métodos que detectan y siguen objetos de interés a lo largo de una secuencia de fotogramas. Estos métodos permiten dotar al video de interactividad e información, al posibilitar la definición de regiones a las que se les dota de propiedades interactivas. Los resultados obtenidos muestran su viabilidad de aplicación en el contexto de la investigación actual: facilitar la creación de entornos virtuales interactivos basados en VI con los que se alcance una rehabilitación personalizada, ubicua y basada en la evidencia.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación ha sido parcialmente financiado por el proyecto CENIT-E "REHABILITA" CEN-20091043. Los autores expresan su agradecimiento a todos los socios del consorcio REHABILITA.

Referencias

[1] Bernabeu Guitart M, Roig Rovira T. Unidad de daño cerebral en el Instituto Guttmann. Hospital de Neurorrehabilitación. *Revista MinusVal*, 2002, pp. 6-8.

[2] Instituto Guttmann: Hospital de Neurorrehabilitación. Datos propios sobre la tasa de incidencia de daño cerebral adquirido. 2008.

[3] Roig T. Rehabilitación Cognitiva en personas con daño cerebral adquirido. *En Sobre Ruedas*, N 76, 2010, pp. 13 – 14.

[4] Tormos Muñoz JM, Royo Sánchez C, Gómez Aguilera EJ. REHABILITA: Tecnologías Disruptivas para la Rehabilitación del Futuro. *XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2010)*, Madrid, 2010 (ISBN: 9788480581).

[5] Stephan S, Riempp R. The cognitive benefits of interactive videos: learning to tie nautical knots. *Science Direct*, 3(14), 2004, pp. 293 - 305

[6] Bosco J. An analysis of evaluations of interactive video. International *Conference on Computers and Education*, 1990.

[7] Jain AK, Duin RP, Mao J. Statistical pattern recognition: A review. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence* 22, nº 1, 2000,pp. 4–37.

[8] Bradski GR. Computer vision face tracking as a component of a perceptual user interface. *In Workshop on Applications of Computer Vision*, Princeton, NJ, Oct. 1998, pp 214–219,

[9] Pérez Rodríguez R, Solana Sánchez J, Cano González AM, Sánchez-González P, Gómez Aguilera EJ. Segmentación y seguimiento de estructuras en imágenes laparoscópicas. Actas del XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB2008), 2008, pp.108-111.

[10] Qian H et al. Chapter 3: Segmentation and Tracking. Intelligent Surveillance Systems. *Intelligent Systems, Control and Automation: Science and Engineering* 51, DOI 10.1007/978-94-007-1137-2_3. Springer Science Business Media B.V. 2011.

[11] Raja Y, McKenna SJ, Gong S. Segmentation and Tracking Using Colour Mixture Models. *Lecture Notes in Computer Science*, 1997. vol. 1351/1997, pp. 607 – 614.

Entorno tecnológico de visualización tridimensional de imágenes anatomo-radiológicas

A. Cabrero Hernández[1] , J.A. Juanes Méndez[2] F.J. Cabrero Fraile[3] y J.J. Gómez Borrallo[4]

[1] Ingeniero Informático, Salamanca, España, cabrero@usal.es

[2] Dept. de Anatomía Humana, Universidad de Salamanca, Salamanca, España, jajm@usal.es

[3] Dept. de Física, Ingeniería y Radiología Médica, Universidad de Salamanca, Salamanca, España, cabrero@usal.es

[4] Desarrollos Informáticos Abadía, Madrid, España, juanjose@abadianet.com

Resumen

Se presenta un visor anatomo-radiológico para la visualización tridimensional en cualquier posición espacial, de estructuras corporales obtenidas desde secciones seriadas de Resonancia Magnética. Se muestran como ejemplo, de forma específica, estructuras del aparato respiratorio. La generación volumétrica de estas estructuras supone una e ficacia en tareas de identificación, localización e interpretación de patologías médicas. La reconstrucción requirió segmentación manual de las regiones de interés y renderizado en malla de las mismas, mediante el software Amira®. La visión volumétrica ofreció representaciones de estructuras anatómicas más realistas que los clásicos manuales y atlas disponibles actualmente, proporcionando una información más valiosa y certera, tanto para la formación médica como para el diagnóstico clínico.

1. Introducción

La capacidad de comprensión de estructuras corporales está íntimamente relacionada con la habilidad para visualizarlas. Tradicionalmente, las distintas modalidades de técnicas de imagen han compartido una limitación común, la bidimensionalidad de las representaciones, en contraposición con la tridimensionalidad de las estructuras a representar. La visualización e interpretación de imágenes de regiones corporales internas, obtenidas a partir de técnicas de diagnóstico por imagen, supone una dificultad añadida debido a su complejidad, dificultad de acceso, diferencias individuales en su morfología (variabilidad biológica). La visualización volumétrica optimiza la presentación de la compleja información contenida en las imágenes médicas morfológicas.

No sólo se mejora la capacidad sintética de visualización, sino también el grado de interactividad y realismo, superando las restricciones inherentes a l as representaciones 2D tradicionales [1-4]. El proceso de reconstrucción 3D o generación volumétrica consiste en la adquisición de una o más series de imágenes tomográficas, la posterior segmentación y etiquetado de las estructuras anatómicas a reconstruir, la extracción de contornos/superficies en secciones transversales adyacentes, y el renderizado del modelo 3D [5].

El objetivo de este trabajo fue desarrollar generaciones volumétricas de estructuras del aparato respiratorio e ilustrar iconográficamente su morfología 3D en diferentes posiciones espaciales y embebidas en secciones radiológicas de resonancia magnética que sirvan de apoyo en procesos formativos y clínicos.

2. Metodología

Parámetros de adquisición y procesamiento de imágenes

Se obtuvieron imágenes de alta resolución potenciadas en diferentes secuencias, T1, T2 y en densidad protónica (DP) en los tres planos ortogonales (axial, coronal y sagital) de la región a estudio. Se adquirieron imágenes de alta resolución, con un espaciado de 0.5 mm, potenciadas en DP. Específicamente se obtuvieron tres IRM ortogonales, cada una en un plano espacial diferente, utilizando un aparato de 1.5 Teslas (HarmonyExpert, Siemens). (Figura 1).

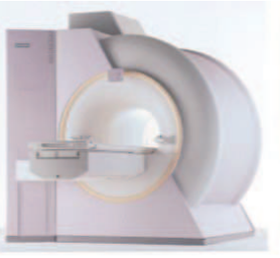


Figura 1. *Equipo de Resonancia Magnética modelo HarmoyExpert de Siemens, empleado para la adquisición de las imágenes*

A partir de los ficheros raw data DICOM se reconstruyó, para cada orientación, un volumen DP, que fue salvado en formato ANALYZE 7.5 mediante el software de libre distribución MRIcro (Nottingham, UK). Una secuencia flash-3D de la misma región fue también adquirida (repetition time = 19; echo time = 3.25; 2-mm slice thickness; matrix = 256 x 256; flip angle = 90º; pixel spacing = 0.156mm x 0. 156mm, resultando en un volumen de 256x104x256 slices).

Alineación y redimensionamiento

Con la finalidad de homogeneizar al máximo las dimensiones entre los tres volúmenes, éstos fueron alineados, tomando como referencia el adquirido en el plano axial. A continuación se redimensionaron, aplicando un filtro Lanczos, resultando un volumen axial de 600x560x30 slices (voxelsize= 0.5x0.5x3.5mm3), un volumen sagital de 30x560x560 slices (voxelsize

3.5x0.5x0.5mm3) y un volumen coronal de 600x28x560 slices (voxelsize 0.5x5.0x0.5 mm3). De cada uno de estos volúmenes, se exportaron imágenes en formato PNG para su representación en un visor 3D.

Delimitación de regiones de interés

Mediante un editor 3-D (Amira, 3.1; TGS Template Graphics Software) se procedió a delimitar en los volúmenes isométricos las regiones de interés (ROIs), también denominados *labels*, de las estructuras anatómicas a reconstruir.

Generación de modelos 3D

A partir de las ROIs, y aplicando un algoritmo conocido como *marching cubes,* se obtuvo un modelo de malla triangular de la superficie de cada una de estas estructuras identificadas. Dada la alta resolución de las IRM, se procedió a l a simplificación y suavizado de la malla, obteniendo modelos poligonales que podían posteriormente editarse con mayor facilidad, mediante programas específicos de modelado (3D Studio Max). Finalmente los modelos 3D fueron exportados al formato directX, un formato gráfico estándar.

3. Resultados

El estudio con Resonancia Magnética de alta resolución nos permitió identificar las estructuras que integran la cavidad torácica. Su alta resolución de contraste para el estudio de los tejidos blandos, nos ofreció un m apa anatómico claro y preciso de las estructuras anatómicas sin que los movimientos respiratorios apenas alteraran la imagen, y sin ser necesario administrar medios de contraste. El visor desarrollado permite visualizar e interactuar simultáneamente con imágenes seccionales de la cavidad torácica, seleccionadas a intervalos de 5 mm, en los tres ejes ortogonales del espacio (Figura 2).

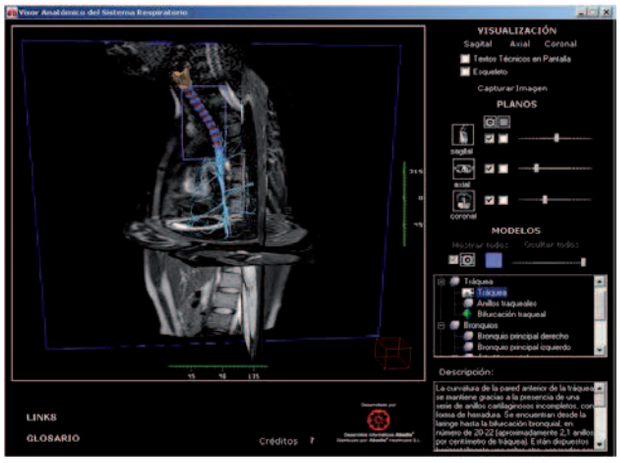


Figura 2. *Representación del visor anatomo-radiológico con visualización simultánea de los tres planos espaciales embebidos en una imagen 3D*

Nuestro visor informático supone un buen método de visualización 3D, teniendo como referencia la sección de resonancia magnética en los tres planos del espacio, lo que facilita su valoración anatómica, haciendo uso de las capacidades gráficas avanzadas que hoy en día ofrecen los ordenadores (Figuras 3, 4 y 5).

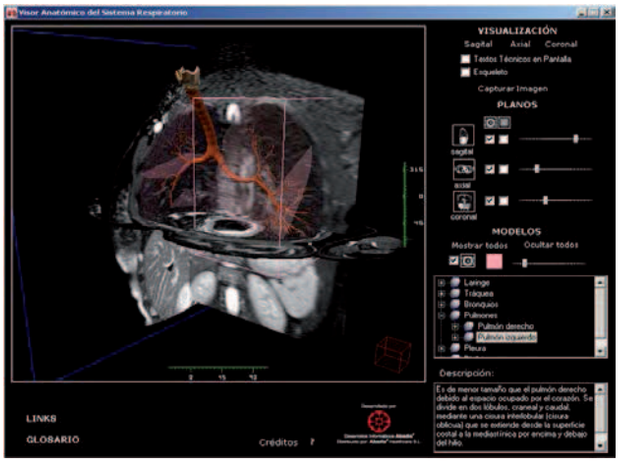


Figura 3. *Visualización 3D del árbol respiratorio con secciones ortogonales de Resonancia Magnética*

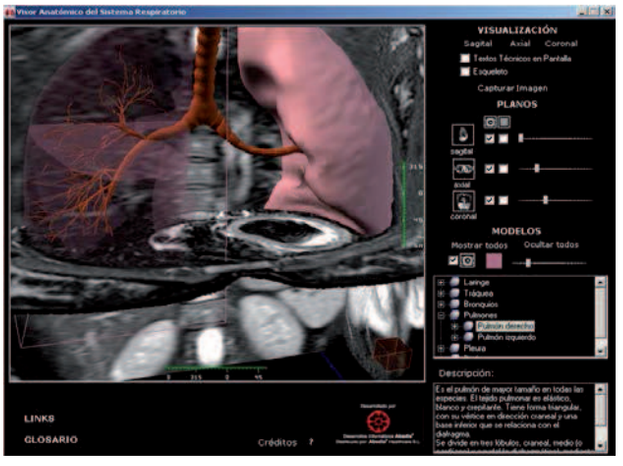


Figura 4. *Detalle de la zona de bifurcación traqueal y bronquios principales, embebidos en secciones de Resonancia Magnética*

Figura 5. *Visualización de la columna vertebral y mitad izquierda de la parrilla costal, como referencias anatómicas de los elementos integrantes en la cavidad torácica, embebidos en secciones de Resonancia Magnética*

El visor permite activar o desactivar la visualización de cada una de las estructuras anatómicas reconstruidas; describiendo, además, un pequeño comentario anatómico de la parte anatómica 3D activada.

Todas las interacciones con los elementos de la escena visual (rotaciones, traslaciones, zoom y selección) se realizan situando el cursor sobre el visor, usando el ratón.

4. Discusión

El desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen y la sustitución de las imágenes analógicas tradicionales por digitales no habrían sido posible sin el desarrollo paralelo de la informática, que ha permitido disponer de ordenadores de alto rendimiento, sistemas de almacenamiento masivo adecuados para el gran volumen de información generado, monitores de alta resolución para la visualización de dichas imágenes y redes de alta velocidad para su transmisión. Actualmente, las exploraciones TC y RM realizadas en los distintos centros hospitalarios producen cientos de Mb de datos cada día, cuya información generalmente se analiza de forma visual a partir de secciones transversales. Sin embargo, es difícil valorar cambios sutiles en el volumen o forma de una estructura 3D como un tumor, simplemente, a partir de este tipo de información. Gracias a la generación de volúmenes o reconstrucción 3D de estructuras encefálicas, podemos acceder a información más completa, incluso ampliando el de la visión humana.

Amira® fue el desarrollo informático profesional de referencia en este trabajo. Permite múltiples funcionalidades como el análisis de datos de imágenes, reconstrucción volumétrica o modelado 3D y visualización avanzada. Los componentes básicos de Amira® son los módulos y los datos relativos a los objetos, en este caso, las distintas estructuras del aparato respiratorio. Los módulos se utilizan para la visualización de datos de las estructuras anatómicas y realización de operaciones como la creación de modelos poligonales a partir de imágenes 3D que pueden combinarse para producir una sola escena mostrando múltiples conjuntos de datos simultáneamente. Los datos de objetos se crean, automáticamente, a partir de los datos del archivo de entrada que se estén leyendo, o como salida de las operaciones de los módulos. El conjunto de herramientas de Amira® es accesible a partir de una interface visual de

programación, que permite aplicar tareas de los distintos módulos mediante selección y arrastre o a través de barras de herramientas que pueden personalizarse con las acciones más comunes y sin necesidad de conocimientos profundos de programación.

La mejora de la compresión anatómica a partir de la visualización volumétrica o combinada 2D/3D, se basaría en la concepción de la interpretación volumétrica como una habilidad fenotípica, característica de los seres humanos, resultado de nuestra interacción diaria con estructuras 3D, y que supone una diferencia respecto al análisis de radiografías y otras imágenes 2D obtenidas a partir de técnicas de diagnóstico por imagen, que requieren un entrenamiento específico complementario intenso.

La pérdida del carácter tridimensional (3D) de las representaciones morfológicas convencionales 2D, dificulta su interpretación. Por un lado, las estructuras aparecen con diferente apariencia según el nivel de la sección, debido a morfología irregular, y por otro, la alta densidad de estructuras corporales profundas y su reducido tamaño, interfieren con su localización o identificación. La imagen clínica médica está evolucionando desde simples proyecciones 2D en tres vistas estándar (sagital, coronal y axial) hasta visualizaciones 3D que proporcionan información sobre la estructura espacial 3D.

Las principales estrategias de visualización de datos volumétricos en 3D son el método de renderizado directo del volumen y el método de extracción de isosuperficies. El primero emplea algoritmos capaces de renderizar, de forma automática, estructuras cuya composición es suficientemente heterogénea como tejido óseo, muscular y vascular, pero resulta insuficiente para generar volúmenes de estructuras anatómicas profundas de composición homogénea.

La visualización volumétrica o combinada 2D/3D supone registrar mentalmente ambas vistas. Dependiendo del método empleado para su visualización, pueden implicar distintas transformaciones mentales tales como rotación mental, escalamiento y traslado.

La incorporación de visualizaciones 3D ofrece una oportunidad para el diseño de escenarios o contextos formativos, de mayor validez externa para el entrenamiento de los usuarios y permite una excelente autonomía en la formación médica.

Numerosos estudios apoyan la preferencia de los estudiantes por sistemas de visualización 3D y volumétrica 2D/3D, implementados en aplicaciones computarizadas, frente a secciones convencionales 2D y en el contexto de la enseñanza de la neuroanatomía [6-9], en el estudio anatómico de estructuras óseas, musculares, vasculares, hepáticas y de la pelvis [10,11].

La visualización 2D podría facilitar una búsqueda visual más rápida y mediciones precisas entre objetos representados y la visualización 3D la comprensión a nivel de morfología y relaciones espaciales.

Las nuevas aplicaciones de las imágenes médicas y la generación volumétrica de estructuras corporales, no sólo ofrecen imágenes visualmente sofisticadas, sino que en base a los resultados obtenidos, pueden considerarse una forma más eficiente de representación de las características morfológicas y espaciales respecto a la visualización convencional. Son potentes fuentes de información aplicables a contextos formativos y clínicos, al permitir su integración con imágenes multimodales con otras técnicas diagnósticas.

5. Conclusiones

La reconstrucción tridimensional de estructuras anatómicas, embebidas en los datos volumétricos de resonancia magnética, constituye la forma más clara e intuitiva de análisis morfológico, ya que, el examen individual de las imágenes de los distintos cortes que componen una secuencia de resonancia magnética, nos permiten una sencilla comprensión del conjunto

elementos anatómicos que constituyen una zona corporal. La generación volumétrica ofreció representaciones de estructuras del aparato respiratorio más realistas que los clásicos manuales y atlas de anatomía humana disponibles actualmente, proporcionando información valiosa de cara a la formación en ciencias de la salud, ejecución en tareas que requieran identificar, localizar o valorar detalles anatómicos de estructuras anatómicas respiratorias, así como la identificación de procesos de diagnósticos.

La visualización volumétrica de estructuras anatómicas integradas en secciones Radiológicas de RM mejoró la interpretación de imágenes en tareas de identificación/localización de estructuras difíciles, en comparación con el rendimiento obtenido la condición de visualización convencional 2D.

El empleo de este visor informático, como material de apoyo y complementario a la formación médica y el diagnóstico clínico, supone una facilidad para mejorar los resultados de la evaluación de los conocimientos adquiridos durante el proceso formativo. Posiblemente estos sistemas de consulta interactivos, motivan al estudio al tratarse de medios muy dinámicos y atractivos para los usuarios.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal técnico del Grupo Abadía, de Madrid, por su participación en el desarrollo tecnológico elaborado en este estudio.

Referencias

[1] Juanes JA, Cabrero FJ, Riesco JM, Blanco E, Velasco MJ, Vázquez R, Prats A. Computerized model for the integration of data associated with the human brain. *European Journal of Anatomy,* vol 5, 2001, pp 133-8 (ISSN: 1136-4890).

[2] Temkin B, Acosta E, Hatfield P, Onal, E, Tong A. Web-based three-dimensional Virtual Body Structures: W3D-VBS. *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol 9, 2002, pp 425-36 (ISSN: 1527-974X).

[3] Temkin B, Acosta E, Malvankar A, Vaidyanath S. An interactive three-dimensional virtual body structures system for anatomical training over the internet. *Clinical Anatomy,* vol 19, 2006, pp 267-74 (ISSN: 1098-2353).

[4] Pommer A, Höhne HH, Pflesser B, Richter E, Riemer M, Schiemann T, Tiede U. Creating a high-resolution spatial/symbolic model of the inner organs based on the Visible Human. *Medical Image Analysis,* vol 5, 2001, pp 221-8 (ISSN: 1361-8415).

[5] Novak JD. The promise of new ideas and new technology for improving teaching and learning. *Cell Biology Education,* vol 2, 2003, pp 122-32 (ISSN: 1536-7509).

[6] McLachlan JC, Bligh J, Bradley P, Searle J. Teaching anatomy without cadavers. *Medical Education,* vol 38, 2004, pp 418-24 (ISSN: 0308-0110).

[7] Silen C, Wirell S, Kvist J, Nylander E, Smedby O. Advanced 3D Visualization in Student- Centred Medical Education, *Medical Teacher,* vol 30, 2008, pp 115-24 (ISSN: 0142-159X).

[8] Perandini S, Faccioli N, Zaccarella A, Re T, Mucelli RP. The diagnostic contribution of CT volumetric rendering techniques in routine practice. *Indian Journal of Radiology Imaging*, vol 20, 2010, pp 92-7 (ISSN: 0971-3026).

[9] Estévez ME, Lindgren KA, Bergethon PR. A novel three-dimensional tool for teaching human neuroanatomy. *Anatomical Sciences Education,* vol 3, 2010, 309-17 (ISSN: 1136-4890).

[10] Crossingham J L, Jenkinson J, Woolridge N, Gallinger S, Tait GA, Multon CAE. Interpreting three-dimensional structures from two-dimensional images: a web-based interactive 3D teaching model of surgical liver anatomy. *International Hemato Pancreato Biliary Journal,* vol 11, 2009, pp 523-8 (ISSN: 1477-2574).

[11] Proscia N, Jaffe TA, Neville AM, Wang CL, Dale BM, Merkle EM. MRI of Pelvis in Women: 3D Versus 2D T2-Wighted Technique. *American Journal of Roentgnology,* vol 195, 2010, pp 254-9 (ISSN: 0361-803X).

Design and Prototyping of a Portable, Measurement System of Wrist Angular Deviation in Dynamic Testing

D. Ramírez Maluendas[1], J. Melo Uribe[2]

[1] Industrial Design School, Academy of Art University, San Francisco, USA, dramirez7@art.edu

[2] Departamento de Mecánica, CEIT, San Sebastián, España, jmelo@ceit.es

Abstract

This project consists of the development of a tool that measures the degree of movement of the wrist joint and then stores the gathered information for future study. Specifically, the tool is for research in areas such as occupational health, ergonomics, high-performance sports, hand-tool design and data collection.

Taking into account that Carpal Tunnel Syndrome is one of the most common work-related injuries, it is necessary to research its causes in order to prevent injury and rehabilitate the workers in whom the injury has occurred. It is the goal of this project to develop a portable tool that gathers the data necessary for studies done by emergent research groups.

This tool works toward the identification of the wrist joint movements made by a worker performing normal work-related tasks that generate Carpel Tunnel Syndrome. The device permits the wearer a normal range of motion to complete work-related tasks without gadgets that impede the range of motion of the wrist or interruptions in work flow due to data retrieval; that is to say, the final device neither alters the action of the wearer, nor the results of the research.

As soon as the wearer of the device begins to work, the software begins the data-collection process, which is recorded in the form of tables and graphs. Even taking into account the diverse range of work activities that can be studied, the tool still permits accurate data collection in both controlled and real environments.

1. Introduction

A news release from the Bureau of Labor Statistics in Colombia, South America noted a worker with Carpel Tunnel Syndrome was absent from work an average of 21 days in 2009 [1]. Furthermore, another statistical analysis of work-related illness in Colombia showed that 82% of work-related illnesses occur in the muscular-skeletal system of the arms. Carpel Tunnel Syndrome is the most common work-related illness, totaling 32% of all work related illnesses in Colombia [2]. Carpel Tunnel Syndrome is caused by repetitive wrist and hand movements and intense manual labor of the upper extremity. Studies suggest that a great number of Carpel Tunnel Syndrome cases can be attributed to badly designed, work related hand-tools [3].

The various incurred costs of Carpel Tunnel Syndrome are variable and can range between a missed day of work to surgical intervention and rehabilitation. In the United States, it is estimated that the treatment of one worker with Carpel Tunnel Syndrome, including medical expenses and lost time from work, costs around $30,000.00 USD [4].

Being that the degree of change in the angle of the hand to the forearm is a risk factor in the development of work-related illnesses of the arm, it is necessary to use equipment that allows for the realization of static and dynamic tests in the real work environment in the study of wrist angle. For the purpose of measuring and processing the data of the change in angle of the wrist while is moving, the project of designing a wireless angle measurement system recording wrist deviation in the sagittal and transversal planes which can be used by a worker engaged in daily tasks without causing discomfort was begun. The storage, tabulation and analysis of the recorded data from the studies also needed to be designed by the incorporation of software with the end result of the project being the better design of hand-tools and prevention of Carpel Tunnel Syndrome.

2. State of the Art

Among the different, extant instruments of angular measurement, the best for joint measurement is the electro-goniometer. The electro-goniometer is an electronic device that uses various angle sensors such as potentiometers and strain gauges. This technology registers measurement errors in angles of less than four degrees, in the frontal plane, and less than five degrees, in the transversal plane [5].

One of the most commonly used sensors is the potentiometer that is placed onto the point of joint rotation. The potentiometer registers the range of joint motion via electrical resistance. Generally, this class of electro-goniometer is bulky and restricts the movements of the wearer. Additionally, these electro-goniometers compromise joint movability and are designed for use in the laboratory environment.

One type of sensor commonly used to measure the movements of the fingers is the flex-sensor, which is a resistor composed of carbon particles whose resistance value changes as the sensor forms a convex or concave arc [6]. The value of the resting resistance, that is to say when the sensor is at 180 degrees, is 10K ohms, and when it is at 90 degrees, its resting resistance is equal to 4.5K ohms [7]. The results obtained during testing can be wirelessly transmitted to a computer for storage and evaluation.

The user interface of software is of vital importance because it permits the user to understand and use the software without difficulty. For this reason, the company National Instruments designed LabVIEW, a visual programming language platform that can be used to create data acquisition software with the added option of designing the final user interface [8].

3. Development

The interdisciplinary collaboration between Engineering and Industrial Design allows for the fabrication of products/machines that function correctly, and are esthetically pleasing and in ideal proportion to woman and man in terms of ergonomics, engineering, esthetics and reliability. As means to this ends, the measurement system device of the change in wrist angle for use in the work environment required that these two fields coordinate their action during development.

3.1. Device Development

One of the most complex steps in implementing a measurement system is the selection of the most ideal sensor for the application. It is necessary to take into account factors such as accuracy, consistency, availability, and finally the cost of its use. Thus the selection of the flex-sensor used in this project was carried out with the commitment to guarantee system performance by obtaining accurate samples with resolution apropos to the variables measured (decimal point). The flex-sensor is a resistance sensor which when undergoing angular deformation, varies its resistance value in a linear fashion, allowing for the high-precision estimate of the angle that the sensor has been deformed. In addition, the micro-machining technology used to fabricate the flex-sensor makes its cost much lower than the speculated costs of using other technologies.

After the selection of the sensor, the design of the electronic circuit based on a dsPIC 30F2011 micro-controller from the company Microchip was initiated. The design uses low voltage levels to power the device permitting an extension in the life of the batteries whose function is to digitize the electrical signals sent by the flex-sensors and also serves as a communications gateway between the PC and the sensor control. The dsPIC 30F2011 micro-controller has an analog block converter to 12 bit digital (ADC) in its structure, resulting in a resolution of 0.97 mV and thus ensuring proper digitization of signals from the sensors.

To wirelessly transmit data from the micro-controller to the PC control, Bluetooth was selected as the communications protocol as it easily connects two wireless nodes while maintaining robust signal strength even with noise and interference from surrounding radio signals. The selected Bluetooth modem protocol can transmit UART signals (serial port) between the nodes. This is useful because it makes the connection of the micro-controller's UART TTL outputs to the Bluetooth modem ports possible. The user control layer of the Bluetooth protocol is ready to design out-of-box for applications using this type of protocol (HyperTerminal, LabVIEW, Matlab, etc.), allowing for the detection of the Bluetooth device as an incoming serial port connection.

For the development of a wrist angular measurement device that a machine operator can wear under his safety gear and without discomfort, the anthropomorphic measurements of the human hand were a continuous focus from project conception. For this reason, the system was designed using the measurements of the fiftieth percentile of the hand and wrist[9]. This ensures that a large part of the population can wear the device during studies.

After defining the dimensions of the device, the examination of how to realize the studies of wrist angle measurement was begun. The studies consisted of two tests of flexion-extension on the transversal axis and one radial-cubital test. In the flexion-extension tests the wrist bent so as to position the palm of the hand close to the forearm or the back of the hand close to the forearm, and the initial position (zero degrees) was when the arm and forearm were at 180 degrees in relation to each other. In the radial-cubital test the hand either moved closer to or away from the axis of the human body.

Figure 1 *Evaluation of design alternatives for the device fastening system to wearers' wrists in real environments.*

In order to configure the electronic circuit, the design of the fastening system of the device to the wrist played a vital role. Workers were presented with various three-dimensional configurations that they were then to use and provide feedback about the comfort and ease of wear during their daily tasks. Subsequently, the workers comments were analyzed and the fastening system was re-designed to improve the rate of wearer acceptance. The re-designed systems were again provided to workers and physical therapists so that both groups could review them, discuss the new ideas, and come to a final decision as to which fastening system worked best for them. The final prototype fits over the little and middle fingers and the

forearm, and the electronics are attached to the back of the forearm.

3.2. Software Development

Once the connection between the micro-controller and the PC had been established, it was necessary to design a user interface that allows interaction with this incoming data stream. Considering the programming and user ergonomic requirements, LabVIEW was selected as the platform for its ability to develop a graphic human interface. LabVIEW allows for easy access to the transmitted data (in this case, the Bluetooth modem simulated serial port), while managing and transmitting the data (on-line) via easily interpretable graphic signals.

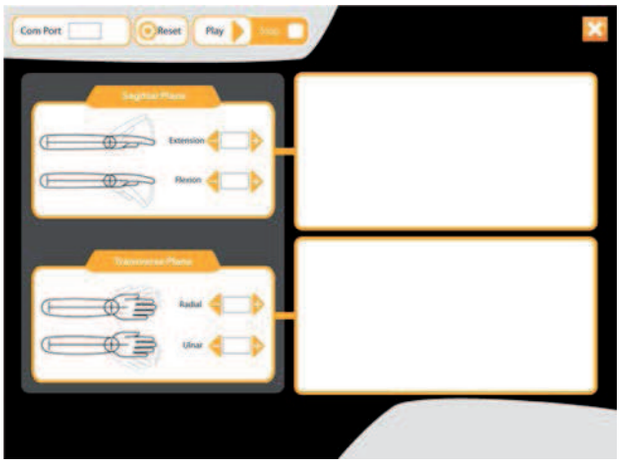


Figure 2 *Final software interface concept for the visualization and storage of data.*

The graphic interface should be extremely user friendly so as to allow even the user with no previous graphic interface experience to use the interface without the need of training or a manual.

To improve the user experience of the device and software, the visual design of the interface and device should be closely associated via their form and color.

The graphic interface has two divisions designed into it that are designated by the user's preferences. The first division, to the top left, is called the main toolbar because it records software icons. The section in the middle is where the data is configured and displayed, in this middle division of the interface there is a button in the top left corner indicating when the COM port of the USB port is connected to the Bluetooth device that transmits the data to the software. To the right of this button there is a reset button that allows a user to restart the data acquisition process, a start button that begins data collection, and a stop button that is used to stop the test. Additionally, in this middle division of the software interface there are two subdivisions that show graphs and the layout of the sagittal and transversal planes. In addition to the aforementioned buttons, there is also one with the letter 'X' which is used to close the software, and the mathematical signs "+" and "-" which are used to zero the software in order to begin the test.

4. Evaluation

To compare the effectiveness and accuracy of the data from the prototype designed, a static test was done with a manual goniometer by the brand Prohab, and a dynamic test, with an electro-goniometer by the brand Biometrics. The results were later compared to those of the prototype we had designed making it possible to estimate the limiting angle of error [10] of the prototype.

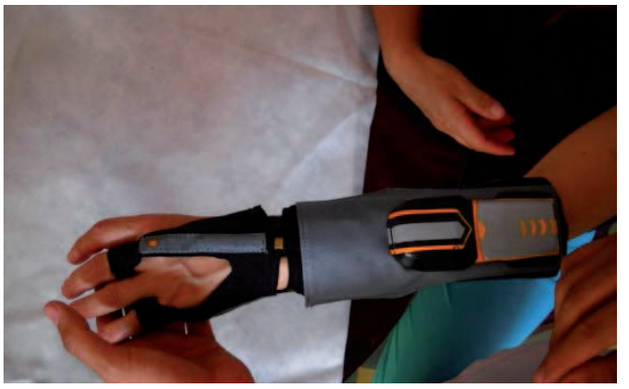


Figure 3 *Final prototyping of the joined wrist-fastener and electronic system.*

The first test to obtain data (the static test) was performed using fifteen subjects. Data was collected from a manual goniometer made by the brand Prohab and the designed prototype. The angles that were tested were 30, 45, and 60 degrees. To begin the test, the designed prototype was placed on the wrist and then the manual goniometer was placed beside the wrist inside the prototype. Then the wrist was moved to the angles mentioned before and the results were recorded. When the test was over the results were graphed to compare them, and it was found that the difference in angles shown by the designed prototype and the manual goniometer did not vary more than three degrees. The test result at 30 degrees is shown below (figure 4).

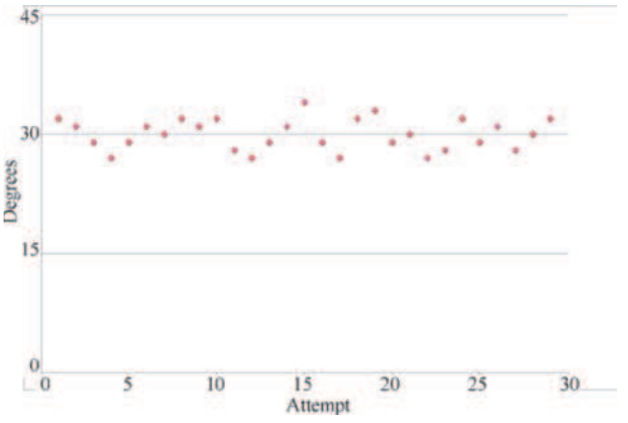


Figure 4 *results at 30 degrees using the device designed.*

The following figure (figure 5) shows the test results while the wrist was placed at 45 degrees.

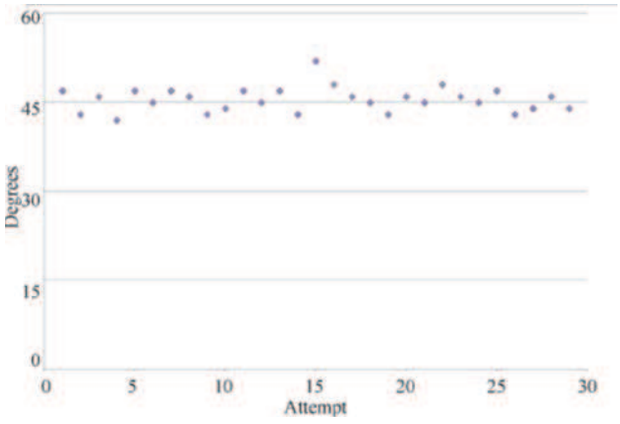


Figure 5 *test results at 45 degrees using the device design.*

The figure 6 shows the data collected from the device design while the wrist was placed at 60 degrees according to the goniometer.

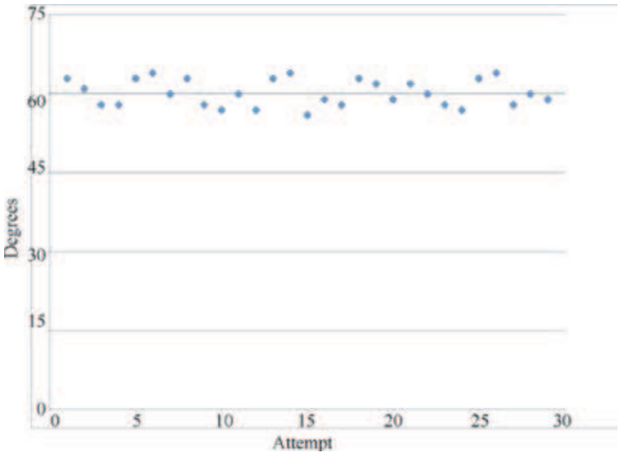


Figure 6 *results at 60 degrees using the device designed.*

The purpose of using the electro-goniometer was to compare its data against that of the prototype in a dynamic test where 15 people who were mostly workers used both devices for about 120 seconds. In order to start the test, it was necessary to place the designed prototype on the wrist and then attach electro-goniometer over top of the prototype. Then, the wrist was allowed to move freely while the two tools measured the movements of the wrist. When the test concluded the results from both pieces of equipment were analyzed and it was found that the data from the designed prototype varied from that of the electro-goniometer within less than six degrees.

References

[1] Página web del Bureau of L abor Statistics. http://www.bls.gov/news.release/archives/osh2_11092010.pdf (Consultada: Agosto 2011).

[2] Ministerio de la Proteccion Social, Informe de Enfermedad Profesional en Colombia Años 2001-2002, Imprenta Nacional de Colombia, 2004, (ISBN: 958-97392-3-7).

[3] Kao SY, Carpal Tunnel Syndrome As an Occupational Disease, Journal of the american board of family medicine, Vol 16, sup 6, pp 533-42 (PMID: 14963080).

[4] Página web del National Institute of N eurological Disorders and Strokes. http://www.ninds.nih.gov/disorders/carpal_tunnel/detail_carpal_tunnel.htm (Consultada: Agosto 2011).

[5] Jonsson P, Accuracy and feasibility of using an electrogoniometer for measuring simple thumb movements, Ergonomics, Vol 50, sup 5, 2007, pp 647 -659, (doi: 10.1080/00140130601164490).

[6] Ambar R, Ahmad MS, Abdul Janil MM. Design and development of arm rehabilitation monitoring device. Actas del 5th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2011 (Biomed 2011), Kuala Lumpur, Malaysia, 2011, pp 781 -784, (ISBN: 978-3-64221729-6).

[7] Min S, Oh S, Kim G, Yoon T, Lim C, Lee Y, Jung K. Simple Glove-Based Korean Finger Spelling Recognition System. Actas del Computational Science and its Applications (ICCSA 2007), Kuala Lumpur, Malaysia, 2007, pp 1063-1073, (ISSN: 0302-9743).

[8] Bitter R, Mohiuddin T, Nawrocki M, LabVIEWTM Advanced Programing Techniques, Second Edition, CRC Press, 2007, (ISBN: 0-8493-3325-3).

[9] Tilley AR, The Measure of M an and Woman, Human Factors in Design, Dreyfuss Associates, 2002, (ISBN: 0-471-09955-4).

[10] Helfrick AD, Modern Electronic Instrumentation and Measurement Techniques, Third Edition, Prentice Hall, 1985, (ISBN: 0132507218).

Optimización del rendimiento de un sistema CAD para detección temprana de cáncer de mama

R. Gallardo Caballero, C.J. García Orellana, A. García Manso, H. M. González Velasco, M. Macías Macías.

CAPI, Grupo de Clasificación de Patrones y Análisis de Imágenes. Departamento de Ingeniería Eléctrica, Electrónica y Automática, Universidad de Extremadura, Cáceres, España, {ramon,carlos,antonio,horacio,miguel}@capi.unex.es

Resumen

Este trabajo presenta los resultados obtenidos a partir de las mejoras realizadas en un sistema CAD de detección temprana del cáncer de mama basado en detección de microcalcificaciones. La evaluación del rendimiento se ha realizado utilizando un conjunto de mamogramas reproducible y disponible de forma gratuita en Internet (DDSM). El rendimiento obtenido en términos de falsos positivos por imagen a una tasa de sensibilidad dada alcanza valores tan bajos como 1.91 FPi con una sensibilidad del 71% sobre todos los mamogramas pertenecientes al subconjunto BCRP_CALC_1.

1. Introducción

En nuestros días, el diagnóstico de cáncer de mama se realiza utilizando múltiples técnicas; siendo la mamografía, la ecografía y la resonancia magnéticas las más utilizadas. La complejidad estructural de la mama y la estructura de los programas actuales de screening generan un marco en el cual pueden producirse fallos de diagnóstico. De hecho, Cheng [1] reporta que entre el 10 y el 30% de las lesiones mamarias pasan desapercibidas en los programas de screening habituales.

Hasta ahora, el indicio más efectivo para detectar un cáncer de mama en etapa de desarrollo temprana es la localización de clústeres de microcalcificaciones (MCCs) en mamogramas [2]. Sin embargo, hoy en día una detección eficaz y robusta de microcalcificaciones en mamogramas sigue siendo una tarea difícil debido a múltiples factores entre los que se encuentra su pequeño tamaño, forma variable, bajo contraste en la imagen o ruidos de alta frecuencia.

La mayor parte de los trabajos que podemos encontrar en este campo tienden a usar su propio conjunto de mamogramas, habitualmente obtenido en centros de diagnóstico cercanos. Esta práctica hace casi imposible comparar de forma fiable los resultados obtenidos con diferentes técnicas. Los trabajos más recientes tienden a utilizar bases de datos de mamogramas disponibles en Internet como *MIAS* [3], *LLNL/UCSF* [4] o *Digital Database for Screening Mammography* (DDSM) [5]. No obstante, dentro de este último grupo, bastantes autores utilizan un subconjunto de casos seleccionados generando un conjunto de prueba de difícil reproducción [6].

En este trabajo presentamos las mejoras realizadas en un sistema CAD previamente presentado [7], diseñado para detectar y diagnosticar clústeres de microcalcificaciones en mamogramas digitalizados. Nuestro sistema utiliza un extractor de características basado en Análisis en Componentes Independientes (ICA) y clasificadores neuronales.

En la sección siguiente describimos la estructura de nuestro sistema; incluyendo una breve descripción del algoritmo de de extracción de características escogido, las características fundamentales de la base de datos de mamogramas utilizada y los experimentos realizados. A continuación, la sección 3 recoge los resultados obtenidos sobre los experimentos realizados y finalmente, en la sección 4, enumera las conclusiones obtenidas en este trabajo.

2. Materiales y métodos

Este sistema de diagnóstico se basa en la técnica conocida como Análisis en Componentes Independientes [8]. En trabajos previos, hemos estudiado la adecuación de esta técnica para la obtención de un modelado eficiente de las características que presentan los MCCs. Partiendo de un sistema de detección de microcalcificaciones que evolucionó en un sistema de diagnóstico completo testado sobre un conjunto de regiones de interés (ROIs) conocido y finalmente extendimos la técnica a mamogramas completos.

2.1. La base de datos de mamogramas

Para este proyecto hemos seleccionado la base de datos de mamogramas conocida como DDSM debido a que su resolución espectral y espacial nos permitían llevar a cabo la detección de microcalcificaciones de forma más robusta que otras bases de datos comúnmente utilizadas en este campo. Esta base de datos desarrollada por el *Island Vision Group* de la Universidad del sur de Florida, puede que sea la mas extensa, de mejor calidad y al mismo tiempo gratuita actualmente disponible para tareas de investigación. Proporciona para cada caso las cuatro vistas típicas en cualquier estudio mamográfico: *cranio–caudal* (CC) y *medio–lateral oblicua* (MLO) para ambos senos. Así como información adicional sobre el caso en cuestión como la edad de la paciente, el tipo de negativo, el escáner utilizado, etc.

En el proceso de digitalización se utilizaron cuatro escáneres de diferentes características. Los mamogramas se proporcionan utilizando el valor de gris obtenido del escáner sin realizar ningún tipo de operación sobre la imagen. Dado que cada escáner presenta una respuesta óptica distinta es necesario convertir los mamogramas con los que se desea trabajar a una magnitud común: densidad óptica. Utilizando los parámetros de calibración proporcionados podemos despreciar las diferencias espectrales entre los distintos escáneres utilizados. La resolución espacial mínima de los mamogramas es de 50 micras por píxel, pero la mayor parte de ellos presentan una resolución de 43.5 micras por píxel. La resolución espectral varía entre 12 y 16 bits por píxel.

La base de datos incluye un total de 2.620 casos. Cada caso presenta marcas de certeza que delimitan la extensión de la anormalidad (si existe) y ésta viene descrita utilizando la terminología BI–RADS® del American Collage of Radiology (ACR). Los casos están agrupados en distintos volúmenes que contienen un número variable de casos. Cada volumen contiene casos de un mismo tipo, así encontramos 15 volúmenes que contienen casos con cánceres verificados mediante biopsia, 14 volúmenes conteniendo casos normales y dos volúmenes con casos que presentan anormalidades radiográficas benignas que no han requerido un seguimiento adicional.

Debido a la gran cantidad de casos recogidos y en aras a facilitar la comparación de los resultados obtenidos con las distintas técnicas de detección y diagnóstico de cáncer de mama, los autores de esta base de datos propusieron dos subconjuntos de casos destinados a evaluar el rendimiento de los sistemas CAD en las dos vertientes fundamentales: detección y diagnóstico basado en microcalcificaciones (BCRP_CALC) y basado en masas (BCRP_MASS) disponible en su página Web [9].

Cada subconjunto se divide en dos bloques adicionales debiendo utilizarse cada uno de ellos para tareas determinadas. Los casos incluidos en el subconjunto BCRP_CALC_0 son los únicos que deben ser utilizados en el procedimiento de ajuste del sistema de clasificación y los de BCRP_CALC_1 para evaluar el rendimiento. De esta forma se dispone de un conjunto de mamogramas especificado con el que comparar resultados.

2.2. Análisis en componentes independientes

El Análisis en Componentes Independientes surge como una posible solución al problema de la separación ciega de fuentes (BSS) [10]. Básicamente el objetivo en BSS es recuperar las señales generadas por distintas fuentes independientes desconocidas, utilizando las observaciones obtenidas por varios sensores que recogen la mezcla de las distintas señales. El análisis ICA puede utilizarse para resolver este problema bajo la asunción de la independencia estadística de las fuentes.

Para aplicar esta técnica en la extracción de características a partir de imágenes mamográficas, asumimos que una región del mamograma de un tamaño determinado puede expresarse como una combinación lineal de un conjunto de fuentes independientes. De esta forma, podríamos estimar componentes independientes mediante análisis ICA utilizando únicamente muestras tomadas de las imágenes mamográficas. Este proceso nos proporciona un conjunto de matrices base que nos permiten especificar una región del mamograma como un desarrollo en serie de esta base, como se muestra en la Figura 1. Donde cada coeficiente a_i puede ser utilizado como una característica que representa la región bajo estudio.

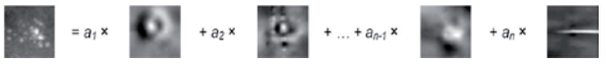


Figura 1. *Expansión ICA de una región de interés*

El uso de los coeficientes de un desarrollo en serie para caracterizar patrones se ha usado previamente con éxito en trabajos que utilizaban transformadas wavelet [11] o filtros de Gabor [12].

La aplicación del análisis wavelet requiere la selección de una familia de funciones base de características conocidas que han demostrado su utilidad en una aplicación dada. Sin embargo, el carácter generativo del modelado ICA, nos permite obtener funciones base adaptadas al espacio de señal que se desea modelar. En el proceso de generación del modelo ICA hay dos parámetros fundamentales que no es posible seleccionar a priori: el número de características a extraer de la región de interés y el tamaño de las muestras a utilizar. Por tanto todo trabajo con ICA conlleva una etapa de ajuste y optimización de elevado coste computacional.

2.3. Generación de extractores de características

Sobre el subconjunto de mamogramas de la base de datos BCRP_CALC descrita en la sección 2.1, generamos un conjunto de prototipos etiquetados a nivel de píxel con ayuda de un experto radiólogo. Los prototipos definidos cubren tanto microcalcificaciones como otras estructuras mamográficas de interés. Inicialmente generamos un base de datos de prototipos que contenía 4.638 muestras de microcalcificaciones malignas, 6.794 microcalcificaciones benignas y más de 100.000 prototipos de tejido normal o asociado a estructuras benignas.

Este primer conjunto de prototipos tendía a generar sistemas que erraban en la clasificación de zonas de tejido sano. Por eso decidimos añadir más prototipos de tipo normal en esas zonas, con el objetivo de mejorar el rendimiento del sistema de clasificación. Al mismo tiempo descartamos todos los prototipos que previamente habíamos etiquetado como normales, dado que los nuevos prototipos describían de forma más adecuada el tejido sano.

La obtención de los modelos ICA se ha realizado utilizando el entorno estadístico R [13]. Hemos generado nuevos modelos ICA a partir de los conjuntos de datos definidos en el párrafo anterior, para cada uno de los tamaños de ventana que decidimos estudiar. Las muestras se generan utilizando como centro cada uno de los prototipos definidos en el conjunto de prototipos y extrayendo ventanas cuadradas del tamaño a estudiar. De

esta forma la ventana describe el píxel perteneciente a la estructura mamaria y su entorno.

Para garantizar un estudio adecuado del espacio de señal, teniendo en cuenta el tamaño típico de las microcalcificaciones a estudiar y la resolución de los mamogramas, decidimos seleccionar tamaños de ventana en el rango de 3 a 81 píxeles de lado. Y para cada uno de estos tamaños, generamos modelos ICA que proporcionaban desde 2 a 80 características (siempre que ello fuese posible por la dimensión de ventana).

2.4. Clasificador

El bloque de reconocimiento de patrones está implementado en base a un clasificador neuronal clásico: perceptrón de una única capa oculta. En la etapa de optimización, el número de neuronas considerado en esta capa se optimiza en el rango [50, 200]. El algoritmo de entrenamiento seleccionado es RPROP, ampliamente utilizado gracias a su robustez y velocidad de convergencia. Debido a la gran cantidad de configuraciones a analizar, la fase de entrenamiento se realizó de manera distribuida en dos clústers de ordenadores de altas prestaciones situados uno en Cáceres y otro en Badajoz. Utilizando las librerías de abstracción proporcionadas por el *Stuttgart Neural Network Simulator* (SNNS) [14]. De esta forma cada configuración a optimizar puede correr de forma separada un núcleo del clúster distribuido.

2.5. Generación de ROIs

La aplicación del extractor de características sobre cada píxel del mamograma a estudiar genera un vector de características que posteriormente es clasificado en una de las clases consideradas. El clasificador neuronal proporciona por tanto un mapa etiquetado a nivel de píxel con los identificadores de clase contemplados, en particular microcalcificaciones. Este mapa es filtrado para eliminar las estructuras que no presentan interés (por ejemplo calcificaciones vasculares) y los positivos espurios de un solo píxel. A continuación, el mapa filtrado se utiliza como entrada al generador de ROIs que agrupa las microcalcificaciones vecinas en regiones de interés.

La primera etapa del generador de ROIs realiza una detección de objetos que permite aislar cada microcalcificación y calcular su tamaño. La segunda fase realiza un agrupamiento de objetos mediante un mapa de densidad. Para cada píxel del mamograma se calcula el número de microcalcificaciones vecinas en un área circular de $1cm^2$. Después, filtramos el mapa de densidad reteniendo únicamente las zonas que presentan una densidad igual o superior a 3, según el criterio clásico dado en [15]. Este algoritmo nos proporciona un procedimiento rápido y eficaz de obtener ROIs evitando las costosas operaciones de crecimiento de regiones y fusión que se realizaban en la primera versión del algoritmo.

2.6. Evaluación del rendimiento

Cada ROI generada se etiqueta como un verdadero positivo (TP) si se solapa con la marca de certeza proporcionada en la base de datos. Análogamente, la ROI se marca como falso positivo (FP) si no existe solapamiento alguna marca o si el mamograma no presenta malignidades. Si un mamograma contiene una malignidad y el sistema no la ha detectado, cada malignidad se considera un falso negativo (FN). Y finalmente, un mamograma sano en el que el sistema no genera ROIs es considerado como un verdadero negativo (TN). En un sistema de diagnóstico automático, los parámetros anteriores suelen proporcionarse como valores medios por imagen procesada, de forma que uno de los parámetros de rendimiento habituales suele ser el número de falsos positivos generados por imagen (FPi). La Figura 2 muestra un mamograma procesado con nuestro sistema en el que se obtiene un verdadero positivo (el superior) y cuatro falsos positivos. El verdadero positivo se muestra adicionalmente en la vista detallada en la que se aprecian las microcalcificaciones que definen la región de interés.

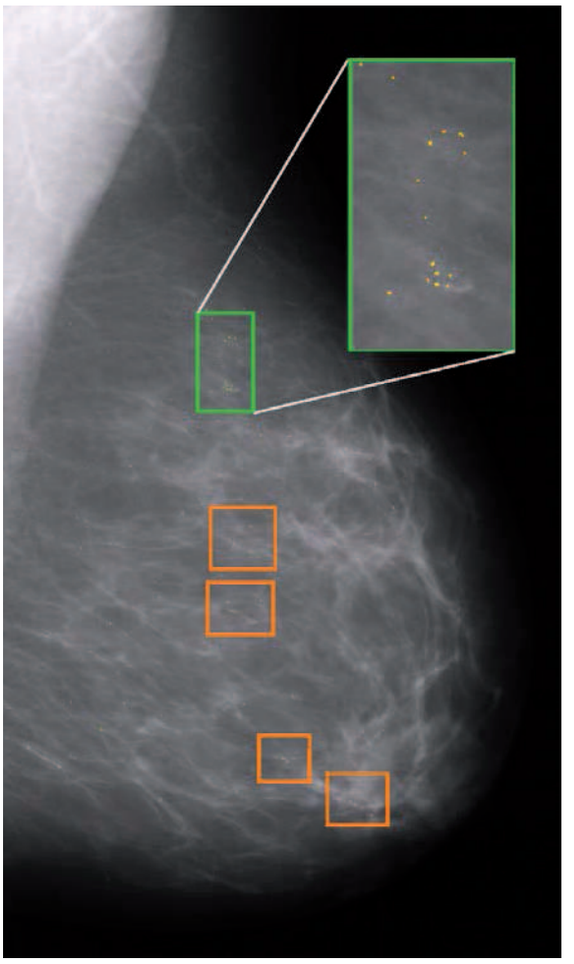


Figura 2. *Ejemplo de pie de figura*

3. Resultados

La Tabla 1 resume los resultados fundamentales presentados previamente [7]. Se obtuvieron con un sistema cuyo extractor de características usaba una

ventana ICA de 24 píxeles y proporcionaba 24 características aplicado sobre todos los mamogramas MLO del subconjunto BCRP_CALC_1.

FPi	Sensibilidad (%)
1,3	34
3,2	67
4,4	79
4,6	88

Tabla 1. *Rendimiento del sistema inicial sobre los prototipos del subconjunto CALC1*

Las mejoras introducidas en nuestro sistema nos permiten reducir el número de FPi sobre el mismo subconjunto de mamogramas de la DDSM a eq uivalentes e i ncluso mayores tasas de sensibilidad. En este caso, el sistema mejorado utiliza ventanas de tamaño inferior (15 píxeles de lado) aunque el número de características a extraer sea ligeramente superior, 30. Obviamente, el uso de ventanas de menor tamaño reduce los requerimientos computacionales. La Tabla 2 muestra los nuevos índices de rendimiento obtenidos con sistema mejorado.

FPi	Sensibilidad (%)
0,8	33
1,9	71
2,6	73
3,7	83

Tabla 2. *Rendimiento del sistema mejorado sobre los prototipos del subconjunto CALC1*

4. Conclusiones

La inclusión de un nuevo conjunto de prototipos de tejido normal junto con otras modificaciones menores mencionadas en la Sección 2, nos proporcionan una mejora sustancial en el rendimiento de nuestro sistema. Obteniendo resultados similares e incluso superiores a los reportados en la bibliografía que opera sobre el subconjunto DDSM_CALC.

Desgraciadamente, el número de trabajos que proporciona resultados sobre todos los casos incluídos en BCRP_CALC_1 es bajo. Al nivel de sensibilidad del 71% el algoritmo presentado en este trabajo genera un número de falsos positivos por imagen de 1,91; un valor inferior al reportado en la bibliografía para el mismo valor de sensibilidad.

Agradecimientos

Los trabajos realizados en este artículo han sido parcialmente financiados a través de la Junta de Extremadura y el programa FEDER a t ravés de los proyectos PRI08A092 y GRI0018.

Referencias

[1] Cheng HD, Cai X, Chen X, Hu L, and Lou X, Computer-aided detection and classification of m icrocalcifications in mammograms: A survey. *Pattern Recognition*, vol. 36, 2003, pp. 2967-2991 (ISSN: 0031-3203).

[2] Chan H, Doi K, Vyborny C, Lam K, Schmidt R. Computer-aided detection of microcalcifications in mammograms – methodology and preliminary clinical study. *Investigative radiology*, vol. 23, pp. 664-671, 1988 (ISSN: 0020-9996).

[3] Suckling J, Boggis CRM, Hutt I. The mammographic image analysis society digital mammogram database exerpta medica. *International Congress Series*, vol. 1069, pp. 375-8, 1994 (ISSN: 0531-5131).

[4] L. L. N. Laboratories and U. of California at San Francisco Radiology Department, LLNL/UCSF database. e-mail: mammo-dbhelp@llnl.gov.

[5] Heath M, Bowyer K, Kopans DB. Current status of t he digital database for screening mammography. *Proceedings of the Fourth International Workshop on Digital Mammography*, 1998, pp 457-460.

[6] Horsch A, Hapfelmeier A, Elter M. Needs assessment for next generation computer-aided mammography reference image databases and evaluation studies. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, vol Online First, 2011 (ISSN: 1861-6410).

[7] Gallardo R, García CJ, González HM, Macías M, Álvarez FJ. CAD system based on ICA applied to DDSM database. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery,* vol 2, sup 1, 2007, p 513 (ISSN: 1861-6410).

[8] Hyvärinen A, Karhunen J, Oja E. Independent Component Analysis. John Wiley & Sons, 2001 (ISBN: 047140540X).

[9] Página web de los DoD BCRP Mammography Datasets. http://marathon.csee.usf.edu/Mammography/DDSM/BCRP /bcrp.html (Consultada: Septiembre 2011).

[10] Jutten C, Herault J. Blind separation of s ources, part i: an adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal Processing*, vol 24, pp 1 -10, 1991 (IS SN: 0165-1684).

[11] Wang T, Karayiannis N. Detection of microcalcifications in digital mammograms using wavelets. *IEEE Trans. Med. Imag.*, vol 17, pp 498-509, 1998 (ISSN: 0278-0062).

[12] Augusteijn MF. Performance evaluation of texture measures for ground cover identification in satellite images by means of a neural network classifier. *IEEE trans. Geosc. Remote Sensing*, vol 33, pp. 616-625, 1995 (ISSN: 0196-2892).

[13] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Austria, 2006 (ISBN: 3-900051-07-0).

[14] Zell A, Mache N, Sommer T, Korb T. Recent developments of the SNNS neural simulator. *Applications of Artificial Neural Networks II*, vol 1469, pp 708 -718, 1991 (ISSN: 0277-786X).

[15] Sickles EA. Breast calcifications: mammographic evaluation. Radiology, vol 160, 1986, pp 289 -293 (ISSN: 0033-8419).

WIDGET de Historia de Salud: Gestor genérico de avisos clínicos en pacientes crónicos de EPOC de les Illes Balears

A.A. Conde Geli[1], M. Pons Crespí[1], M.N. Melià Aguiló[1], F. Tous Llull[1], M. Román Rodríguez[2], I. Doncel Juárez[2]

[1] Departamento Salut, Fundació iBit, Palma de Mallorca, España, {aconde,mpons,mmelia,xtous}@ibit.org

[2] OTIC, IB-Salut, Palma de Mallorca, España, miguelroman@ibsalut.caib.es, inmaculada.doncel@ibsalut.es

Resumen

En el presente artículo se define el proyecto de interoperabilidad, propuesto en el ámbito de la sanidad pública balear de diversos sistemas de información que tienen relación con el seguimiento y diagnóstico precoz de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mediante la aplicación de guías de práctica clínica informatizadas.

A nivel clínico mediante las guías de práctica clínica y la medicina/enfermería basada en la evidencia se puede realizar un diagnóstico precoz de los pacientes de riesgo EPOC. El gestor de avisos es un proyecto de interoperabilidad que se integra con los diferentes sistemas de información del entorno sanitario balear y que tiene como fin informar mediante avisos de los pacientes en riesgo y de los pacientes en tratamiento de EPOC. Permite al profesional clínico ejercer un control específico sobre los pacientes que sufren o están en situación de riesgo EPOC. Cuando el clínico consulta la historia clínica electrónica del paciente, el gestor de avisos se sincroniza con su aplicación de trabajo y analiza los datos clínicos de acuerdo a las guías de práctica clínicas, y, si los valores consultados sugieren que existe una situación de riesgo, se mostrará un aviso informando de esta situación, igualmente ocurrirá si el paciente está diagnosticado y se encuentra en seguimiento específico.

El gestor de avisos es genérico y configurable pudiendo los profesionales realizar seguimientos de varias enfermedades de manera aislada o conjunta. La arquitectura se basa en un modelo SOA (Services Oriented Architecture).

1. Introducción

Las enfermedades crónicas son las epidemias del s. XXI en los países con una pirámide poblacional con elevada tasa de envejecimiento.

La EPOC es causa de elevada morbilidad, mortalidad y discapacidad en España. Se estima que entre un 9% y un 10% de la población adulta de más de 40 años padece EPOC, y que más del 70% de ellos permanece sin diagnosticar.

Según la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud [1], a nivel nacional, la EPOC es la quinta causa de muerte entre los varones y la séptima para las mujeres. Obviamente la mortalidad de la EPOC no es homogénea en España registrándose en el 2006 una tasa de mortalidad de 31,42 cada 100.000 hombres y 5 ,7 cada 100.000 mujeres en el caso de les Illes Balears. Estos valores están por debajo de la media nacional. Según el estudio IBERPOC [2][3], que tenía como fin medir la prevalencia y variación de la distribución de la EPOC en España, la prevalencia de la EPOC por sexos fue del 14,3% en hombres y del 3,9% en mujeres. Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15% en fumadores, del 12,8% en ex fumadores y del 4,1% en no fumadores. Se estimó que más de 1.200.000 españoles tenían obstrucción no reversible del flujo aéreo compatible con EPOC.

Las enfermedades crónicas implican procesos costosos y complejos y representan un gran porcentaje de los costes sanitarios. El gestor genérico de avisos clínicos es una aplicación enfocada en el marco de las enfermedades crónicas que tiene por objetivo principal minimizar el infradiagnóstico de la enfermedad facilitando el diagnóstico precoz y mejorar la calidad asistencial facilitando el seguimiento de los pacientes que la padecen. El gestor de avisos es configurable en previsión a una escalabilidad a diferentes enfermedades crónicas: el profesional selecciona qué enfermedades crónicas tiene interés en realizar un seguimiento. Obviamente, los criterios de riesgo para la detección varían según la enfermedad crónica. De ser posible se seguirán las guías clínicas apropiadas, por ejemplo, para el caso de la EPOC algunos de los criterios para ser un paciente de riesgo es tener una edad mayor de 40 años y un hábito de fumador de más de 10 paquetes/año.

El Sistema de Información (en adelante SI) que da soporte al Gestor de avisos de enfermedades crónicas adquiere el nombre de WIDGET DE HISTORIA DE SALUD y nos referiremos a él en adelante como simplemente WIDGET.

El SI WIDGET consta de una parte cliente, instalada en el ordenador personal de la consulta del profesional y de una parte servidor que actúa como núcleo de integración con los diferentes sistemas de información sanitaria. La parte cliente se nutre de la aplicación sanitaria que está consultando el profesional: cualquier aplicación en general que tenga integrado el protocolo de comunicación HL7 CCOW (*Health Level Seven Clinical Context Object Workgroup*) [4]. Mediante CCOW la parte cliente del WIDGET es informada sobre qué paciente está en contexto, es decir, qué paciente está consultando el profesional clínico en la aplicación sanitaria y sobre qué enfermedades crónicas en concreto le interesa al profesional realizar un seguimiento. Una vez recopilados estos datos el motor de integración del WIDGET informa

al cliente si es imperativo mostrar avisos sobre alguna de las enfermedades crónicas de interés para el profesional en relación al paciente consultado en ese momento.

2. Objetivos del proyecto

- Mejora asistencial: Soporte al clínico en el seguimiento y tratamiento de la enfermedad crónica EPOC.
- Minimizar el infradiagnóstico de la EPOC facilitando el diagnóstico precoz de las personas con riesgo EPOC.

3. Análisis de las necesidades

Para dar respuesta a la primera pregunta, debíamos encontrar fuentes de información que proporcionasen la información de si un paciente concreto padece una enfermedad crónica determinada o no. Este sistema de información existe en el entorno sanitario balear en la base de datos sanitaria corporativa y debía ser interoperado con el SI WIDGET.

Por otro lado se planteaba el aspecto de la prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad crónica, se impuso la necesidad de generar reglas y algoritmos que reflejaran la casuística de las guías de práctica clínica para que el SI WIDGET pudiese pronosticar mediante los avisos la posibilidad de un paciente de riesgo.

En general sabemos que los SI han adquirido una gran relevancia en el ámbito sanitario, ya que proporcionan una serie de ventajas tanto desde el punto de gestión administrativo como desde el punto de práctica clínica. Sin embargo, presentan una gran heterogeneidad, por esto se ha optado por una estrategia técnica basada en un modelo de Arquitectura Orientada a Servicios (SOA), además de contar con un SI especial, denominado *Enterprise Master Patient Index* (en adelante EMPI), que es capaz de identificar de manera inequívoca al paciente dentro del marco de la sanidad balear.

4. Diseñando la solución del piloto EPOC

La información que debemos interoperar de forma inicial teniendo en cuenta las necesidades del programa clínico WIDGET, será la que corresponda a pacientes potenciales que cumplan los siguientes requisitos:

- Paciente identificable (nombre y apellidos)
- Con edad comprendida entre los 40 y los 75 años
- Residente en les Illes Balears
- Que disponga o de un teléfono o de una dirección completa
- Que tiene diagnosticado EPOC o bien,
- Que atesore una historia de tabaquismo superior a los 10 paquetes/año o que tenga limitación del flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0.70$)

El diseño debe contemplar como primer paso un proceso de sincronización previo entre el paciente que consulta el profesional clínico en su aplicación y el SI WIDGET. Esta sincronización se realiza con una implementación del protocolo-estándar HL7 CCOW sobre el SI WIDGET en su parte cliente y el aplicativo clínico habitual utilizado por el clínico. La aplicación clínica habitual asumirá el rol de instigadora de cambios de contexto, propagando, cada vez que se produzca una nueva búsqueda de paciente, un cambio de contexto al resto de aplicaciones que compartan el protocolo (en este caso el SI WIDGET). Una vez el clínico ha realizado la búsqueda del paciente en su aplicativo habitual, éste realiza una propagación del nuevo contexto y el SI WIDGET empieza a recabar información si es un paciente con riesgo o con EPOC diagnosticado.

Las acciones de integración de información se ejecutarán en el momento que el SI WIDGET reciba el nuevo paciente en contexto.

En este momento, el SI WIDGET establecerá las reglas funcionales implementadas intentando determinar en un primer caso si el paciente tiene EPOC detectado y, en caso de recoger una negativa, intentando conocer mediante la implementación de las guías de práctica clínica si el paciente pasado en contexto pudiera ser un paciente de riesgo EPOC.

Los avisos a mostrar según la información recabada oscilan en diferentes estadios: paciente con riesgo de sufrir EPOC, paciente con EPOC detectado, paciente con EPOC detectado y con una visita pendiente, etc. Todos los diferentes mensajes y adaptación de las guías de práctica clínica se definieron junto al personal clínico que lidera el piloto a nivel funcional/asistencial.

Una prioridad absoluta a nivel técnico y para una progresiva adición de otras enfermedades crónicas era una solución adaptada para la reutilización, flexibilidad y escalabilidad a futuro.

La fórmula para satisfacer esta reutilización, flexibilidad y escalabilidad se puede definir en dos puntos principales:

1. Dividir el proyecto en la parte cliente y la parte servidor.
    a. El SI WIDGET cliente se comunica con la aplicación clínica mediante CCOW y muestra los avisos. Necesita ser instalado en local y no necesita ser actualizado en aras de alcanzar una mayor escalabilidad.
    b. El SI WIDGET servidor comunica al cliente las diferentes patologías crónicas sobre las que puede elegir el clínico efectuar el seguimiento y sobre él se definen las reglas derivadas de las guías de práctica clínica. Es el motor de integración que provee al cliente de los avisos a mostrar según las diferentes configuraciones del clínico.
2. Aplicar la estrategia SOA al SI WIDGET servidor, lo que implicaba que se debían definir interfaces de servicio web adicionales reutilizables, así como un encapsulamiento de la

información que permitiera mediante una sintaxis común interpretar y usar la información intercambiada.

4.1. Arquitectura de la solución

La arquitectura adoptada es un modelo de interacción síncrono entre servicios Web y una base de datos clínica corporativa en la clásica relación cliente/servidor. La información de contexto (información del paciente que está pasando consulta) de cada ordenador de cada profesional clínico se almacena en el servidor CCOW.

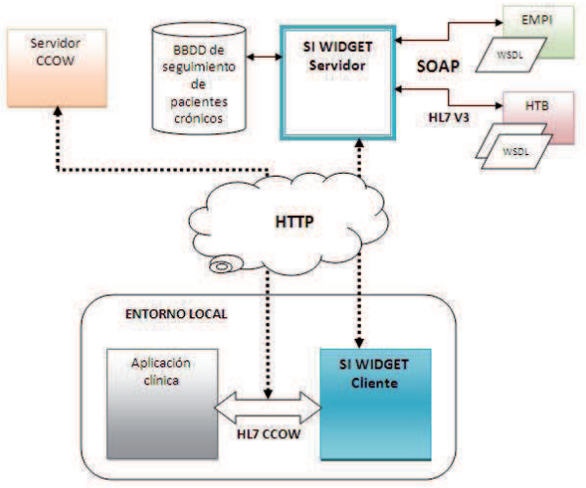


***Figura 1**. Modelo completo de la arquitectura del proyecto de interoperabilidad*

El modelo resultante se ha adoptado como solución a la realidad tecnológica sanitaria, heterogénea y dispersa. Debido a la diferencia de ubicación y los criterios de seguridad propios de algunos sistemas, se ha optado por el empleo de servicios web. Para la recolección de información clínica se ha optado por una conexión a la base de datos de seguimiento de pacientes crónicos.

Cada vez que el profesional consulta un nuevo paciente, la aplicación clínica notifica al servidor CCOW el identificador del paciente en contexto, a continuación el servidor CCOW instiga al SI WIDGET cliente a un cambio de contexto, notificándole el nuevo paciente, en este momento el SI WIDGET cliente comunica al SI WIDGET servidor el identificador del nuevo paciente iniciándose los procesos de consulta.

A pesar de que el piloto se ha realizado con los patrones de seguimiento y diagnóstico precoz de EPOC, el diseño de la solución es genérico. En el SI WIDGET cliente el profesional sanitario configura sobre qué enfermedades desea realizar un seguimiento. En el SI WIDGET servidor sólo se desencadenarán los procesos en consonancia con esta configuración.

Los procesos definidos para dar solución a los objetivos han sido:

- Notificación de diagnóstico EPOC: el SI WIDGET cliente está sincronizado con la aplicación clínica mediante el protocolo-estándar HL7 CCOW. Una vez el clínico consulta un paciente en su aplicación clínica habitual, el SI WIDGET cliente se sincroniza obteniendo el contexto de trabajo (el identificador del paciente) y lo comunica al SI WIDGET servidor, quién recibe el identificador de paciente en contexto. A través de la integración con EMPI obtiene el resto de datos del paciente y se integra con la base de datos corporativa Oracle HTB (*Healthcare Transaction Base*) [5], mediante servicios web y el estándar HL7 v3 [6] de mensajería. Cuando los datos son recibidos por el SI WIDGET servidor, éste determina si el paciente posee diagnóstico EPOC o no. En caso positivo, se consulta la base de datos de seguimiento de pacientes crónicos y se consulta la información de interés para el profesional clínico: si el paciente está incluido o excluido del programa de la enfermedad, las visitas realizadas y la próxima visita pendiente. Esta información desencadena los procesos y reglas para inferir el aviso a mostrar. Si los procesos implementados aplicados a los datos obtenidos resuelven que se debe mostrar una alerta, el SI WIDGET servidor devuelve al SI WIDGET cliente el aviso/s que debe mostrar. En caso de que el paciente consultado padezca EPOC alertará al clínico e indicará si el paciente se encuentra en el programa específico de la enfermedad y si tiene una visita de consulta pendiente. En caso de que no padezca la enfermedad se desencadenará el siguiente proceso.
- Notificación de riesgo EPOC: el SI WIDGET servidor determina mediante la información recogida que el paciente consultado no padece EPOC, esta información desencadena la activación de otros procesos mediante los cuales el SI WIDGET servidor obtendrá otros datos de interés de HTB para la evaluación de las reglas implementadas según los criterios establecidos por las guías de práctica clínica para determinar el riesgo EPOC: edad del paciente, si el paciente es fumador, la frecuencia, el tipo de tabaco que consume o ha consumido, valores de las espirometrías realizadas, etc. Una vez obtenidos estos valores y procesadas las reglas implementadas el SI WIDGET servidor emitirá un aviso para un diagnóstico precoz de EPOC o, en caso contrario, no se mostrará nada al clínico.

4.2. Interoperando la información

Para hacer efectiva la interoperabilidad de la información se necesitaba un medio de transporte de la misma y un estándar de sincronización entre aplicaciones de escritorio. Para ello se utilizó el estándar HL7 CCOW y HL7 v3.

5. Futuro

Las siguientes acciones que se plantean para este proyecto de interoperabilidad, y así incrementar las funcionalidades del SI WIDGET, son:

- Seguimiento y diagnóstico precoz de riesgo vascular/*diabetes mellitus*.
- Seguimiento del plan de cuidados enfermero.

6. Conclusiones

Se ha implantado el SI WIDGET cliente en quince centros de salud de les Illes Balears y tres hospitales pero, si bien las tecnologías están convergiendo haciendo posible una mejor gestión de las enfermedades crónicas, no se cuenta todavía con un estudio sobre las implicaciones que ha podido tener sobre el seguimiento de la enfermedad o el diagnóstico precoz. Lo que sí se sabe y está recogido en la literatura clínica es el retraso diagnóstico de la EPOC y una elevada tasa de infradiagnóstico y con una significativa falta de diagnóstico precoz a nivel nacional. Las principales causas son:

- Los síntomas de EPOC son poco relevantes hasta que la enfermedad está bien establecida.
- Las personas enfermas con frecuencia son personas fumadoras con poca o ninguna motivación para dejar el hábito.
- Falta de conocimiento de las características de la enfermedad y de su tratamiento por parte del público en general y de los profesionales sanitarios.
- Falta de conocimiento sobre la morbilidad y mortalidad por EPOC por parte de los médicos de familia.
- Falta de acceso fácil a la espirometría desde Atención Primaria.

Además, en la literatura clínica la propuesta más aceptada consiste en combinar la presencia del factor de riesgo principal (consumo de tabaco) con el criterio edad (a medida que aumenta la edad, aumenta la prevalencia de la enfermedad) y el empleo de una prueba de alta consistencia como la espirometría. Esto es precisamente lo que contempla el SI WIDGET aumentando la calidad asistencial tanto del paciente como del clínico asistencial por tres motivos claros:

1. Seguimiento y diagnóstico precoz mediante la informatización de las guías de práctica clínica y la medicina basada en la evidencia científica para dotar de calidad asistencial a una de las epidemias del s. XXI en los países desarrollados: las enfermedades crónicas.
2. Resuelve el problema actual de la carencia de comunicación entre los diferentes niveles asistenciales generando un aviso, en cualquier nivel asistencial que se encuentre el paciente, o bien para indicar al clínico la detección precoz o bien para advertir que el paciente se encuentra en seguimiento.
3. Comunicación de los diferentes niveles asistenciales mediante protocolos y estándares de comunicación intentando mitigar la duplicidad de informes, diagnósticos y tratamientos, es decir, de costes.

Referencias

[1] Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009 Ministerio de Sanidad y Política Social.

[2] Sobradillo V, Miravitlles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118:981-989.

[3] Sobradillo-Peña V, Miravitlles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): Prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. Arch. Bronconeumol. 1999; 35: 159-66.

[4] Health Level Seven Clinical Context Object Workgroup [on-Line] http://www.hl7.org/Special/committees/visual/index.cfm (Consultada: Agosto de 2011).

[5] Oracle Healthcare Transaction Base [on-Line] http://www.oracle.com/us/industries/healthcare/046614.html

[6] Health Level Seven International Version 3 [on-Line] http://www.hl7.org/implement/standards/v3messages.cfm

Servicio uSalud para la Monitorización de Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica

J. Redondo[1], S. Led[1], M. Martínez de Espronceda[1], M. Niegowski[1], L. Serrano[1], A. García[2]

[1] Ingeniería Eléctrica y Electrónica, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, España, javier.redondo@unavarra.es

[2] Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Palmas de Gran Canaria, España, agarquil@gobiernodecanarias.org

Resumen

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) es una de las enfermedades más prevalentes en la sociedad actual y su incidencia va en aumento. La reducción de las descompensaciones e ingresos hospitalarios son importantes tanto para mejorar la calidad de vida de los pacientes como para reducir los costes sanitarios asociados a la enfermedad. Conocer y controlar el estado de la enfermedad en el entorno habitual del paciente permite ofrecer tanto al médico de atención primaria como al especialista la información de interés para el seguimiento y tratamiento del paciente sin interferir en su vida diaria. El presente artículo presenta un servicio uSalud para controlar pacientes con ICC con las posibles plataformas tecnológicas de implementación. Como aspecto fundamental del servicio se describe la incorporación del estándar ISO/IEEE11073 – PHD en los dispositivos médicos que lo constituyen.

1. Introducción

El envejecimiento de la población y los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares están provocando el incremento del número de pacientes con condiciones crónicas como la insuficiencia cardiaca. En Europa, al menos 10 millones de personas (más del 1% de la población) presentan Insuficiencia Cardiaca Congestiva Crónica (ICC). El pronóstico de la evolución de estas cifras es invariablemente malo si no se corrige el problema de base. La mitad de los pacientes con diagnóstico de ICC fallece en un plazo de 4 años y más del 50% de los pacientes con ICC severa lo hace en el plazo de 1 año. Además esta enfermedad lleva asociada altos costes socio-sanitarios, debidos fundamentalmente a las estancias hospitalarias, los numerosos reingresos, así como el tratamiento farmacológico y no farmacológico (marcapasos de resincronización, desfibriladores, trasplante cardiaco, etc.).

A la hora de tratar la ICC, es importante establecer qué pacientes necesitan un mayor control de la enfermedad. En este sentido, los criterios del *Framingham Heart Study* [1] permiten identificar las personas que padecen ICC con valores de sensibilidad (100%) y especificidad (78%) elevados. De acuerdo a la Tabla 1, el diagnóstico de ICC requiere de la presencia simultánea de al menos dos criterios mayores o de un criterio mayor y dos criterios menores. Los criterios menores son solo aceptables si no pueden ser atribuidos a otras condiciones médicas.

Criterios Framingham	
Mayores	**Menores**
1. Disnea paroxística nocturna	1. Edema bilateral de miembros inferiores
2. Ingurgitación yugular	2. Tos nocturna
3. Estertores	3. Disnea de esfuerzo
4. Cardiomegalia radiográfica	4. Derrame pleural
5. Edema agudo de pulmón	5. Hepatomegalia
6. Galope con tercer ruido	6. Disminución de la capacidad vital a 1/3 de la máxima registrada
7. Reflujo hepato-yugular	7. Taquicardia (frecuencia cardíaca > 120 lat/min)
8. Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días	

Tabla 1. *Criterios de Framingham para evaluar la Insuficiencia Cardiaca*

El proceso de atención sanitaria se "desplaza" hacia el entorno del paciente, evolucionando hacia una salud personal ubicua (uSalud). Los servicios uSalud basados en TIC están jugando un papel fundamental en los nuevos procesos asistenciales basados en la potenciación del paciente, *Patient Empowerment* [2], permitiendo el seguimiento de pacientes con enfermedades como ICC en su entorno habitual y de forma transparente.

Este artículo presenta un nuevo servicio de salud para el seguimiento de pacientes con ICC basado en una plataforma tecnológica formada por una báscula, un tensiómetro, y el dispositivo HOLTIN [3, 4] de monitorización y diagnóstico ECG. Toda la plataforma utiliza tecnologías inalámbricas de comunicación como Bluetooth® y ZigBee®. Además, pretende incorporar interoperabilidad mediante el estándar ISO/IEEE11073 – PHD [5] aprovechando que estas tecnologías disponen de perfiles (Health Device Profile y HealthCare Profile) específicos para dispositivos médicos que incluyen dicho estándar. En la sección 2 se presenta el modelo funcional del servicio, y en la sección 3 las posibles implementaciones de la plataforma tecnológica, indicando los dispositivos y tecnologías inalámbricas utilizadas. En la sección 4 se describen los fundamentos del estándar ISO/IEEE11073 – PHD a incorporar en el servicio. Finalmente, la sección 5 presenta las conclusiones y líneas futuras del trabajo.

2. Modelo de Servicio

Se propone un modelo de servicio en el que el hospital deja de ser el lugar donde se controla y diagnostican los

episodios de la enfermedad, llevando dichas funciones al entorno domiciliario del paciente.

2.1. Parámetros de monitorización

Cada enfermedad o dolencia necesita el control de unos parámetros fisiológicos específicos para conocer la evolución de la enfermedad, decidir el tratamiento y observar la respuesta del paciente al mismo. Los parámetros de monitorización considerados de interés por el especialista médico para el seguimiento de ICC son:

Peso. La monitorización del peso del paciente es de gran importancia para titular la medicación y evitar la descompensación de su patología. Gran parte de los ingresos hospitalarios van precedidos de un aumento del peso corporal [6].

Presión arterial. La monitorización de la presión arterial es de gran importancia para el tratamiento de la enfermedad porque permite ajustar la dosis de fármacos vasodilatadores [7].

Frecuencia cardiaca y ritmo cardiaco. La determinación de la frecuencia cardiaca es útil para titular también la medicación, en este caso los betabloqueantes. También puede ser útil para detectar arritmias que pueden originar descompensación de la insuficiencia cardiaca. La información sobre el ritmo cardiaco también puede determinar cambios en el tratamiento como la anticoagulación o el uso de antiarrítmicos [8]. Aunque existe diversos dispositivos para monitorización ECG, el servicio utiliza el dispositivo HOLTIN gracias al amplio conocimiento que tiene el grupo de investigación de dicho sistema.

La medida del peso y de la presión arterial debe de tomarse cuándo y cómo indique el médico al paciente, respetando el número de veces que se realice al día y la franja horaria en la que deben tomarse. Estas consideraciones deben de ser contempladas en el servicio de monitorización facilitando, en la medida de lo posible, la labor del médico. Estos dispositivos, de uso común en cualquier domicilio, deben tener una interfaz de usuario sencilla (típicamente un botón) a través de la cual seleccionar el perfil de paciente a utilizar. De esta forma, se evitan errores debido al uso del dispositivo de forma conjunta por varias personas.

Para el control de la frecuencia y ritmo cardiaco, HOLTIN ofrece un servicio de uSalud para monitorización ECG y detección de eventos arrítmicos (taquicardias, bradicardias o asistolias), permitiendo el seguimiento de pacientes desde un centro de datos hospitalario centralizado (Figura 1).

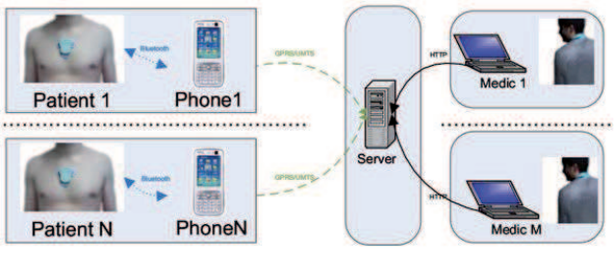


Figura 1. *Arquitectura del servicio HOLTIN*

2.2. Modelo Funcional

Se propone un modelo de servicio el cual aparte de disminuir costes socio-sanitarios comentados en la *Introducción* tenga un doble propósito.

- Por un lado el servicio debe ser de fácil uso tanto para el paciente como para el médico, el cual tan sólo interaccione con el sistema a través de una aplicación amigable en su ordenador en la que monitorizará a cada paciente, accediendo a la base de datos donde se encuentran los datos y siendo el resto del sistema tranparente para él.
- Por otro, el paciente debe seguir las instrucciones del médico. No necesita realizar ninguna configuración ni "puesta a punto", si no que la medida es tomada empleando el procedimiento habitual con un dispositivo tradicional, y es el dispositivo el que de manera autónoma y transparente, realiza todo el proceso de adquisición y transmisión de la información. Para ello, los aparatos poseen funcionalidad Plug&Play, siendo todo el proceso de vinculación a la red inalámbrica y envío de datos transparentes para el paciente. La ergonomía, la facilidad de uso y la fiabilidad son características deseables en estos dispositivos, los cuales están en continua mejora.

Toda la información adquirida por los dispositivos del servicio (báscula, tensiómetro y HOLTIN) es transmitida a un servidor de monitorización en el centro hospitalario a través de un dispositivo móvil pasarela *(gateway)* tipo smartphone o tablet PC. El médico accede a la base de datos a través de una aplicación, observando la evolución de la enfermedad de cada paciente. De esta forma se evitan las citas regulares al hospital para el seguimiento de la enfermedad y/o variar el tratamiento.

El modelo funcional del servicio asegura su robustez y fiabilidad, asegurando que los datos no se pierden por falta de conectividad inalámbrica. Tanto los dispositivos como el *gateway* tienen memoria interna con capacidad suficiente para almacenar datos hasta que la comunicación es restablecida (Figura 2).

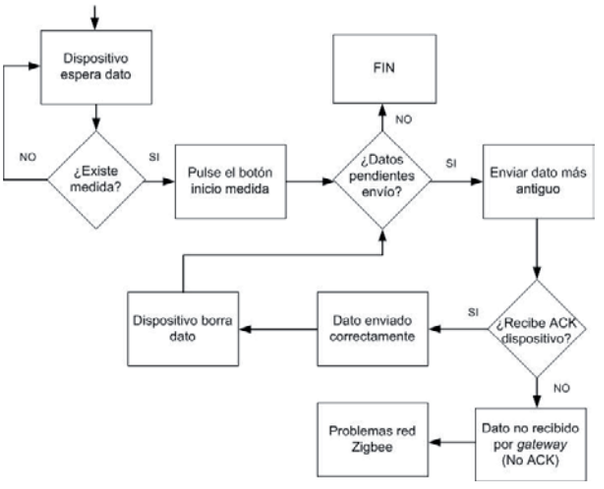


Figura 2. *Modelo de envío de datos para báscula y tensiómetro*

3. Plataforma Tecnológica

En la actualidad existen numerosas experiencias de aplicación de uSalud en diferentes disciplinas médicas, si bien en una buena parte de los casos no se ha incorporado un componente de evaluación que permita el análisis y la toma de decisiones sobre la posible aplicación y difusión de estas tecnologías. Este aspecto es de gran importancia dado que la introducción de este tipo de tecnologías puede conducir a cambios sustanciales en la provisión de la atención sanitaria. Existen una multitud de dispositivos médicos y de control de la salud que tienen capacidad de comunicarse de forma inalámbrica con otro dispositivo que recibe y almacena la información. El problema que encontramos para integrarlos en nuestra plataforma es que gran parte de estos dispositivos utiliza un protocolo de comunicación propietario con lo cual aparecen problemas de interoperabilidad, compatibilidad y funcionalidad entre diferentes dispositivos y sistemas de marcas comerciales distintas.

A continuación se presentan dos escenarios con diferentes tecnologías de comunicación que responden satisfactoriamente al modelo de servicio explicado en la sección anterior.

3.1. Bluetooth. Entorno Smartphone

La tecnología inalámbrica para redes de área personal (WPAN) más extendida y utilizada a día de hoy es Bluetooth®. Existen multitud de dispositivos que incorporan esta tecnología como ordenadores, teléfonos móviles, auriculares, etc. Al ser implementada por la gran mayoría de teléfonos móviles es una óptima candidata para ser utilizada en escenarios de uSalud. En la Figura 3 se propone un escenario utilizando Bluetooth® y ofreciendo el modelo descrito en la Sección 2.

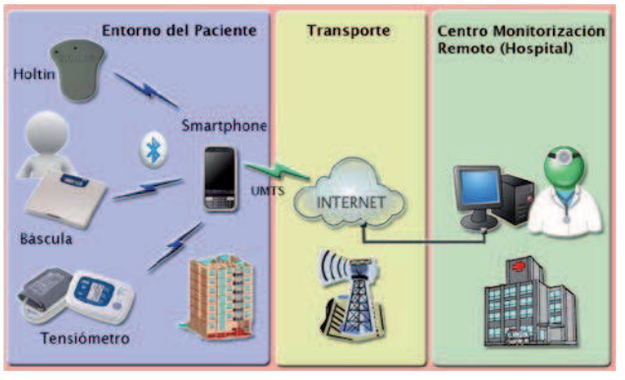


Figura 3. *Escenario ICC con tecnología Bluetooth*

En el mercado existen multitud de básculas y tensiómetros que permiten el envío de datos a través de Bluetooth®. Vincular dichos aparatos a través de esta tecnología con un smartphone es sencillo aunque, como emplean formatos de intercambio propietarios, se hace necesario el desarrollo de un middleware específico que extraiga la información de los dispositivos. En este escenario, el smartphone juega un doble papel, por un lado hace las veces de concentrador (o *manager*) de la red al recibir todos los datos que le envían los dispositivos, y por otro lado, también actúa como pasarela o *gateway* del sistema, enviando los datos hasta la base de datos en el centro hospitalario donde se monitoriza el servicio. Para ello el smartphone envía los datos ayudándose de la red de telefonía, actualmente utilizando los servicios de datos que ofrecen UMTS (tecnología 3G) o GPRS, aunque un futuro próximo sea a través de WiMAX y/o LTE Advanced (tecnología 4G).

3.2. Zigbee. Entorno Domótico

En los últimos años y previsiblemente cada vez más en el futuro, la domótica va cobrando una fuerte presencia en edificios públicos, polideportivos y entornos domiciliarios (sobre todo de nueva construcción). El poder controlar y modificar el entorno domiciliario (parámetros ambientales, sensores, actuadores, etc.) de forma remota es una ventaja muy interesante que invita a incluir a dispositivos de control de la salud en un escenario de este tipo.

La figura 4 presenta una alternativa al anterior escenario de la sección 3.1, ofreciendo un sistema dentro del ambiente domótico.

Figura 4. *Escenario ICC con tecnologías Bluetooth y ZigBee*

En el ámbito de la domótica, la tecnología inalámbrica más interesante para un sistema como el que se propone es Zigbee®. Basado en IEEE 802.15.4 esta tecnología se caracteriza por su bajo consumo, su topología de red con posibilidad de configuración en malla y su fácil integración en dispositivos.

La báscula y el tensiómetro, con un módulo inalámbrico Zigbee en su interior, se comunican a través de este protocolo con el ordenador (*laptop*), el cual hace las funciones de coordinador de la red domótica del domicilio o escenario (este laptop también tiene un módulo. Este coordinador a parte de estos dispositivos puede controlar sensores como termómetros, sensores de humedad, gas, presencia, luminosidad, etc. Aparte de ser coordinador de la red, este *laptop* también es pasarela (o *gateway*) siendo el nexo de comunicación con el "mundo" exterior del domicilio, de esta forma los datos de cada sensor (incluidos la báscula y tensiómetro) pueden ser enviados a un servidor de monitorización remoto permitiendo la realización de un seguimiento del paciente desde un centro hospitalario o similar. El *laptop* se comunica directamente a través de Internet utilizando una conexión estándar de ADSL o HFC (redes híbridas de fibra óptica y coaxial).

En este tipo de escenario, no se ha incluido al dispositivo HOLTIN dentro de la red Zigbee ya que este aparato está diseñado para utilizar Bluetooth con un teléfono móvil.

Para la realización de este proyecto se está trabajando en un escenario como éste. La tasa de transmisión de datos, tanto del tensiómetro como de la báscula, es muy baja, ya que el mensaje enviado tan sólo incluye la medida realizada y la fecha y hora en la que se tomó. Además, normalmente, cada paciente repite una única vez la medida cada día (según recomendaciones médicas). Este hecho, hace muy interesante que la implementación se realice con Zigbee (dado su ultra bajo consumo cuando está inactivo) consiguiendo autonomías de alta duración. Además al tratarse de aparatos de uso común en domicilios es interesante aprovechar Zigbee para incluirlos en la domótica del domicilio.

4. Interoperabilidad en el Servicio

El uso de las TICs en el ámbito de uSalud para la Monitorización de Pacientes Crónicos presenta una dificultad añadida que se manifiesta en la mayoría de las iniciativas investigadoras ya que tienen un carácter aislado, son de pequeña escala y no están integradas en los sistemas de información sanitarios. Este problema es una manifestación más de la necesidad general de interoperabilidad semántica que tienen los sistemas de información sanitarios y que ha provocado la reacción tanto de las administraciones como de grupos de investigación, desembocando en la elaboración, por parte de las organizaciones de normalización (CEN, AENOR, ISO, etc.) y como solución evidente a este problema, de normas que facilitan el intercambio de información entre dispositivos y sistemas. El sector empresarial, a través de *Continua Health Alliance* [9], respaldan la política de interoperabilidad y funcionalidad P&P de los sistemas.

4.1. ISO/IEEE 11073

Uno de los estándares más interesantes en este ámbito es ISO/IEEE 11073 [9,10], un conjunto único de normas desarrolladas y adoptadas a nivel internacional para entornos médicos y de salud personal. Aporta conectividad completa: interoperabilidad, transparencia, funcionalidad P&P y facilidad de uso/configuración.

El estándar ISO/IEEE 11073-PHD (Personal Health Devices) se centra en la interoperabilidad de dispositivos médicos como básculas, tensiómetros, pluxiómetros, etc. El futuro de la estandarización pasa por la interoperabilidad entre diferentes servicios de uSalud. Como último paso del proyecto, se pretende incorporar este estándar, aprovechando que recientemente se encuentra disponible los perfiles para Zigbee y Bluetooth. Se ha iniciado su desarrollo, aunque la mayor parte de su implementación se realizará cuando el trabajo en el resto del proyecto haya concluido.

5. Conclusiones y Líneas Futuras

En este trabajo se ha presentado un modelo de servicio para telemonitorización de ICC, con el objetivo de monitorizar los parámetros de peso, presión arterial y eventos cardiacos de forma transparente al usuario. A la vez que el seguimiento y control de la enfermedad es mucho más eficiente y eficaz. De esta manera, el modelo propuesto busca reducir el ingreso hospitalario de pacientes empleando dispositivos Plug&Play e interoperables.

La sanidad de los próximos años pasa por tomar medidas como las que se proponen en este artículo. Poco a poco, la uSalud, de manera natural, cubrirá la gestión de crónicos, aunque es necesario cuidar una serie de características como son la interoperabilidad y la funcionalidad Plug&Play de los dispositivos y aparatos médicos. Para ello, tecnologías inalámbricas como Bluetooth y Zigbee así como la adopción de estándares de dispositivos médicos como X73-PHD ayudan a la proliferación de estos nuevos sistemas de uSalud. Con vistas al futuro, podría ser interesante contemplar la posibilidad de utilizar la especialización X73-PHD-10471, denominada *Independant Living Activity Hub*, muy interesante en escenarios domiciliarios y conviviendo con otro tipo de sensores (temperatura, humedad, presencia, etc.).

Un trabajo interesante de cara al futuro sería realizar una versión de HOLTIN para que opere con la tecnología Zigbee.

Referencias

[1] McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971 Dec 23;285(26):1441-6

[2] Monteagudo, José Luis y Moreno, Oscar. eHealth for patient empowerment in europe. 2009. http://ec.europa.eu.

[3] HOLTIN. http://www.holtin.com. Ultimo acceso: 03/11

[4] S. Led, L. Serrano, M. Galarraga. Intelligent Holter: A new Wearable Device for E CG Monitoring using Bluetooth Technology. 3rd EMBEC, Prague, IFMBE Proc, Vol 11, 2005.

[5] ISO/IEEE 11073 - PHD. http://standards.ieee.org/.

[6] Lesperance et al. Heart failure and weight gain monitoring. Lippincott's case management : Managing the process of patient care (2005) vol. 10 (6) pp. 287-93

[7] O'Connor et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). American Heart Journal (2008) vol. 156 (4) pp. 662-73.

[8] Chaudhry et al. Patterns of w eight change preceding hospitalization for heart failure. Circulation (2007) vol.116 (14) pp.1549-54.

[9] Continua Health Alliance. http://www.continuaalliance.org/

[10] Martínez-Espronceda, M., Martínez, I., Led, S., Trigo, J.D., Osés, I., Escayola, J., Serrano, L., García, J., García, A. INTENSA: Heart failure patient's follow-up system using the ISOIIEEE11073 standard (2009) Final Program and Abstract Book - 9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine, ITAB 2009

Herramienta para la segmentación de estructuras óseas de embriones de ave in ovo en imágenes de CT

C. García-Villalba[1], E. Balaban[2], M. Desco[1,3], J.J. Vaquero[3]

[1] Unidad de Medicina y Cirugía Experimental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

[2] Behavioral Neurosciences Program, McGill University, Montreal, Canadá

[3] Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial, Universidad Carlos III, Madrid

juanjose.vaquero@uc3m.es

Resumen

Se presenta un método para la segmentación de estructuras óseas de embriones de ave in ovo en imágenes de CT. La cuantificación del volumen de las distintas estructuras segmentadas puede ser útil como medida del desarrollo del embrión dentro del huevo. Se ha validado para un amplio conjunto de imágenes de embriones de diferentes días de incubación.

1. Introducción

En estudios de desarrollo del sistema neurológico central de aves en estado embrionarío, la determinación de la verdadera edad biológica es determinante para poder datar adecuadamente los distintos eventos bajo estudio. Sin embargo, es bien sabido que el día y hora de la puesta del huevo no puede utilizarse como referencia temporal dado que existen mecanismos de sincronización del proceso de incubación que fuerzan la eclosión de los polluelos de forma prácticamente síncrona a pesar de que su puesta pueda diferir en uno o varios días [1].

Es por esto que se hace necesario el desarrollo de un sistema de datación no invasivo que permita determinar con precisión la edad (con resolución de horas) del embrión *in ovo* bajo estudio. Las técnicas de imagen preclínica no invasivas abren una ventana a la posibilidad de explorar el embrión sin apenas perturbar su desarrollo. Una técnica para el estadiaje basada en la imagen de tomografía de rayos X computarizada es la cuantificación del volumen de determinadas estructuras óseas.

Sin embargo, la imagen resultante de un CT hecha a un embrión en un huevo presenta serios problemas a la hora de analizarla, como por ejemplo el bajo contraste entre el tejido no óseo y el tejido óseo todavía no calcificado, o el gran efecto de endurecmiento del haz y de "cupping" que introduce la cáscara del huevo, bastante opaca en el rango de las energía de los rayos X que se utilizan.

En este trabajo presentamos una técnica de segmentación de estructuras óseas de embriones de ave *in ovo* en imágenes de CT que solventan estos problemas y proporciona resultados fiables.

2. Material y Métodos

El método propuesto consta de dos partes. La primera se ha implementado en el lenguaje de programación IDL (Interface Data Language) y se ha integrado en la plataforma "Multimodality Work Station" (MMWKS) [2]. MMWKS es una interfaz de adquisición, reconstrucción, visualización y análisis de imagen médica, específicamente diseñada para estudios de animales de laboratorio, que permite integrar fácilmente la información proveniente de distintas modalidades. La segunda parte del método se ha desarrollado mediante un conjunto de macros en ImageJ [3].

Las imágenes que se han utilizado en este trabajo se han adquirido en un tomógrafo computarizado diseñado en el propio laboratorio, que es una evolución del subsistema CT de un equipo híbrido PET-CT comercial [4] (ARGUS CT, SEDECAL Medical Systems, Madrid). La adquisición se ha realizado a 50 kV y a 240 μA. El resultado de la adquisición es un conjunto de 360 proyecciones de 518x518x568 píxeles un tamaño de píxel de 123.22 μm.

2.1. Descripción del método

El método implementado consta de dos etapas, la primera que preprocesa la imagen para la segmentación, y la segunda que realiza la segmentación y obtiene los volúmenes de las estructuras.

1. Filtrado de las imágenes.

Las imágenes CT de embriones de ave pueden presentar un artefacto conocido como "cupping" [5], que consiste en un oscurecimiento mayor en el centro del huevo que disminuye conforme se acerca a la cáscara. Este efecto puede cuantificarse en la imagen reconstruida mediante perfiles (Figura 1). Partiendo de estos perfiles, se ha realizado un filtrado de las imágenes que elimina el mencionado gradiente, separando perfectamente la cáscara del interior del huevo que es la zona a segmentar y que deberá estar libre de artefactos.

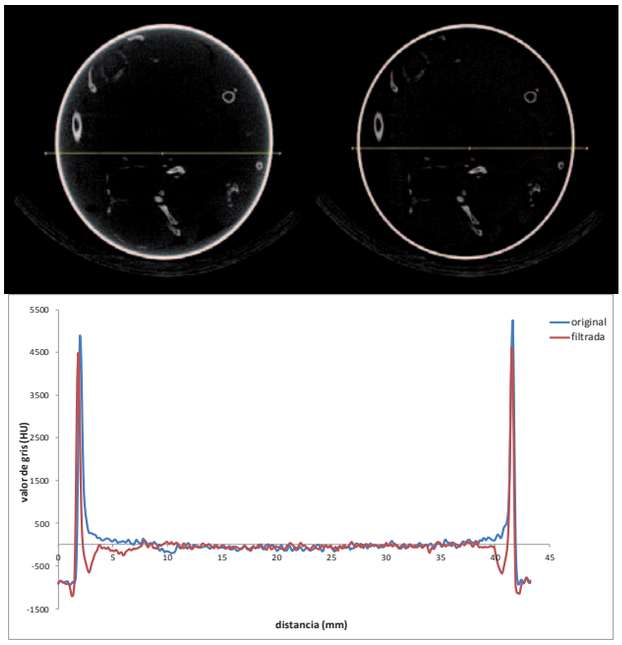


Figura 1. *Arriba, imágenes CT original y filtrada con el mismo nivel de ventana, respectivamente. Debajo, se pueden ver superpuestos los correspondientes perfiles donde se puede ver la eliminación del cupping de la cáscara.*

2. *Extracción de las estructuras de interés.*

Este paso consiste en la orientación y extracción de la cabeza y la columna vertebral. Previamente, es necesario mejorar la visualización de estas estructuras eliminando la cáscara de la imagen. Para ello se han utilizado los métodos de crecimiento de semilla y umbralización que incluye la MMWKS. Una vez que se ha eliminado la cáscara, se realiza la orientación mediante una herramienta que calcula los ángulos de rotación a partir de ejes principales de la cabeza dibujados por el usuario sobre la imagen.

A continuación, y con objeto de disminuir los requerimientos de memoria dado que se trata de imágenes de gran tamaño y resolución (290MB típico), se ha desarrollado otra herramienta que permite extraer la zona de interés (cabeza y columna vertebral) dentro de un elipsoide (Figura 2). El procedimiento consiste en dibujar los tres ejes del elipsoide sobre la imagen en dos vistas (sagital y coronal), de manera que se incluya todo el volumen de interés. Con esas coordenadas, se calcula la ecuación del elipsoide y se recorta la imagen previamente orientada.

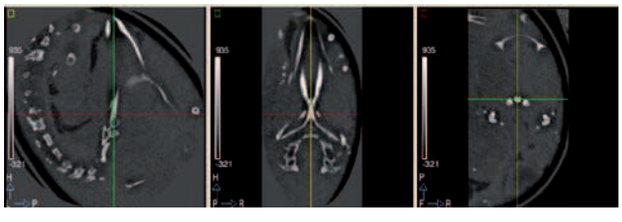


Figura 2. *Imagen CT de embrión de ave correctamente orientada y recortada.*

De esta forma, se obtiene una imagen más pequeña que ya se puede segmentar sin problemas de memoria.

3. *Segmentación manual de la cabeza y la columna vertebral.*

En esta etapa se realiza una segmentación manual para eliminar de la imagen aquellos huesos que no pertenezcan a la cabeza o a l a columna vertebral. Esta es una segmentación laxa que no requiere de una gran precisión, sino que más bien permite acotar el área en el que se encuentran las estructuras de interés, dado que dentro del huevo los embriones adoptan posturas muy diferentes de forma que en las imágenes tomográficas hay una variación casuística de entrelazado de estructuras. El resultado de esta segmentación se guarda junto con una máscara que enmarca toda la región (Figura 3), ya que luego ambas se utilizarán en el método de segmentación propuesto.

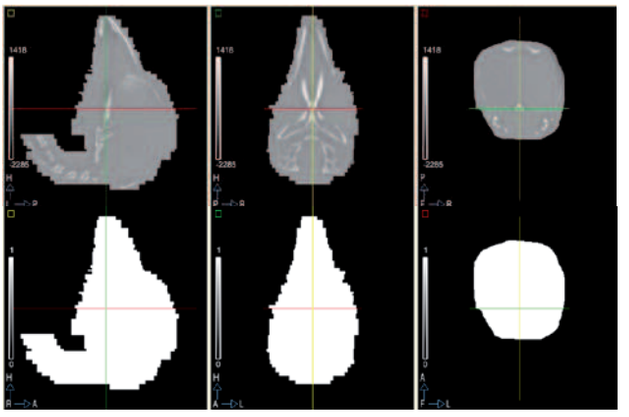


Figura 3. *Imagen segmentada (arriba) y máscara (abajo) que incluyen sólo la cabeza y la columna vertebral.*

En la segunda parte se lleva a cabo la segmentación de las estructuras de interés. Para ello, se han programado distintas macros en ImageJ que realizan las siguientes tareas:

1. *Aplicación de un procedimiento de umbralización automático para obtener una máscara del esqueleto.*

Este procedimiento analiza la forma del histograma de la imagen segmentada obtenida en el paso anterior para establecer el umbral para segmentar la imagen y generar una imagen binaria (Figura 4).

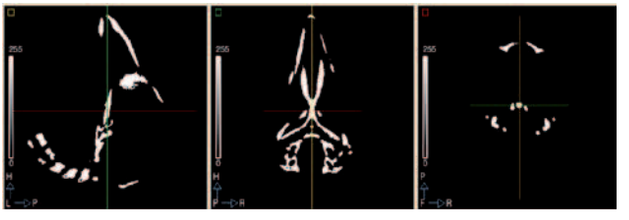


Figura 4. *Máscara del esqueleto obtenida con el método automático de umbralización.*

Aún cuando el sistema de imagen proporciona imágenes calibradas en unidades Hounsfield [6], los distintos grados de osificación de los embriones de diferentes edades impiden que se pueda determinar un umbral de segmentación genérico, y por eso es necesario adaptarlo sobre todas y cada una de los casos. Inevitablemente aparecerán estructuras aisladas que entren dentro del

rango de umbralización pero que no serán de interés. La aplicación permite limpiar manualmente estas estructuras aisladas y fácilmente identificables de la imagen binaria resultante del proceso de umbralización (Figura 4).

2. Segmentación de estructuras de la base del cráneo.

Este paso se realiza con una macroinstrucción que permite segmentar manualmente las estructuras específicas pertenecientes a la base del cráneo; también utiliza de forma interactiva las herramientas de edición proporcionadas por ImageJ. La aplicación muestra por pantalla mensajes (Figura 5) con los pasos que debe ir dando el usuario para conseguir la segmentación correcta.

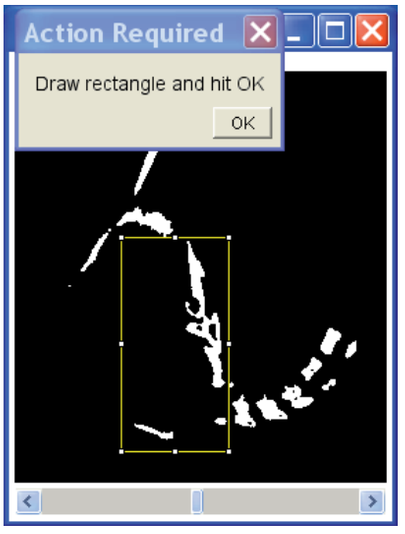


Figura 5. *Captura de pantalla ejemplo de uno de los pasos que muestra la macro para guiar al usuario.*

3. Segmentación del atlas, axis y tres primeras vértebras.

Esta segunda macroinstrucción es similar a la del paso anterior sólo que, en este caso, sirve para segmentar las estructuras de la columna vertebral. Una vez que se han obtienen las dos máscaras (Figura 6), estas se utilizarán para medir los volúmenes de las regiones de interés.

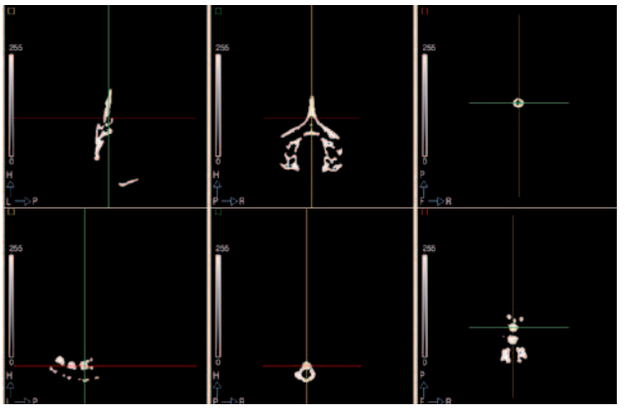


Figura 6. *Máscaras de las estructuras de la base del cráneo (arriba) y de la columna vertebral (abajo) en vistas sagital, coronal y axial.*

4. Cálculo de volúmenes

En este último paso del método propuesto se calculan los volúmenes de las regiones segmentadas a partir de las máscaras obtenidas en el apartado anterior y, además, el volumen total, obtenido de la máscara segmentada en el apartado 3 de la primera parte del proceso. Estos volúmenes se guardan en ficheros de texto que pueden ser importados por los programas de análisis estadístico.

3. Resultados y discusión

Para probar el método se han segmentado 53 imágenes de CT de embriones de ave de entre 15 y 20 días de incubación. En cada una de las imágenes se han medido los volúmenes de dos regiones: las estructuras de la base del cráneo y el atlas, axis y las tres primeras vértebras.

A modo de ejemplo, se muestran en la tabla 1 los resultados para un ave en la que se ha adquirido imagen en todos los días de incubación del estudio.

Estudio	Días de incubación	Volumen Basal (mm³)	Volumen Vértebras (mm³)
101	15,39	43,43	6,35
104	16,60	82,09	20,18
105	17,46	103,76	24,42
108	18,65	123,95	34,83
109	19,39	130,13	36,25

Tabla 1. *Resultados obtenidos para una ave (10) en los últimos cinco días de incubación.*

Como se observa en la tabla, el volumen medido aumenta conforme pasan los días, tanto para la base del cráneo como para las vértebras. Este resultado es coherente con lo que se esperaba obtener con este método.

El método propuesto mide el volumen de las estructuras de interés reduciendo el tiempo de procesado de cada imagen. Además, se elimina la dificultad que conlleva la segmentación manual ya que en la mayoría de los casos resulta prácticamente imposible de realizar debido a que en estas imágenes, sobre todo en aves muy jóvenes, se hace muy complicado distinguir estas estructuras y delimitarlas sin introducir errores sistemáticos por parte del usuario.

4. Conclusiones

Se ha desarrollado una herramienta para la segmentación de estructuras óseas de embriones de ave *in ovo* en imágenes CT, que se ha integrado con las utilidades disponibles en la plataforma MMWKS y con las de ImageJ. Los resultados obtenidos reducen el tiempo de procesado y proporcionan segmentaciones más fiables y reproducibles.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos CENIT AMIT, TEC 2008-06715-C02-1 y Red RECAVA) y por la Comunidad de Madrid y Fondos FEDER (programa ARTEMIS S2009DPI-1802).

Referencias

[1] Hamburger V, Hamilton H.L. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J. Morphol,* vol 88, 1951, pp 49-92 (ISSN: 1058-8388).

[2] Pascau J, Vaquero J, Soto M, Cacho R, Sánchez J, Santos A, Desco M. Multimodality workstation for small animal image visualization and analysis. *Molecular Imaging and Biology*, vol 8, sup 2, 2006, pp 97-8 (ISSN: 1536-1632).

[3] Página web de ImageJ. *http://rsbweb.nih.gov/ij/* (Consultada Junio 2010).

[4] Lage E, Vaquero JJ, Redondo S, Abella M, Tapias G, Desco M, Design and Development of a High Performance Micro-CT System for S mall-Animal Imaging, *2006. Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (IEEE),* vol 6, 2006, pp 3549-3552 (ISSN: 1082-3654).

[5] Kak AC, Slaney M, Principles of Com puterized Tomographic Imaging: IEEE Press, 1987 (ISBN: 0879421983).

[6] JJ Vaquero, S Redondo, E Lage, M Abella, A Sisniega, G Tapias, ML Soto-Montenegro, M Desco. "Assessment of a New High-Performance Small-Animal X-Ray Tomograph". *IEEE T Nucl Sci*, vol 55, sup 3,2008, pp 898-905 (ISSN: 0018-9499).

Plataforma de Autocontrol del INR basada en ISO/IEEE 11073-10418, dotada con capacidad de Gestión Local y Remota de Dispositivos y construida sobre Tecnologías Web 2.0

J. Escayola[1], F. Bravo[2], J.D. Trigo[1], I. Martínez[1], J. García[1]

[1] Instituto de Investigación en Ing. Aragón (I3A) - Univ. Zaragoza (UZ), Zaragoza.

[2] Servicio de Electromedicina, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

{javier.escayola,jtrigo,imr,jogarmo}@unizar.es, fbravo@salud.aragon.es

Resumen

El seguimiento del parámetro International Normalized Ratio (INR) es crucial para pacientes que tienen prescritos anticoagulantes orales. Existen algunas experiencias en la literatura que proponen la monitorización remota de este parámetro. Sin embargo, estas experiencias no contemplan diversos aspectos, tales como la interoperabilidad, la estandarización, la integración, la gestión remota o l a utilización de nuevas tecnologías Web, que podrían potenciar las características de dichas aplicaciones. En este contexto, este artículo propone una p lataforma genérica de autocontrol del INR basada en el estándar de interoperabilidad ISO/IEEE 11073-10418, que permite la integración con el parque existente de dispositivos para gestión local (cumplan éstos el estándar ISO/IEEE 11073 o no), la cual posibilita a la vez la gestión remota mediante un canal de comunicación bidireccional y que hace uso de tecnologías Web 2.0 para la supervisión de los parámetros recogidos en el punto de cuidado. Como resultado, se obtiene una plataforma genérica de autogestión del INR que mejora las prestaciones de las otras soluciones existentes.

1. Introducción

Los pacientes con un elevado riesgo de enfermedades tromboembólicas requieren tratamientos con anticoagulantes orales (tales como el acenocumarol o la warfarina) para mantener el nivel de coagulación de la sangre dentro de los límites adecuados. El seguimiento de un parámetro específico obtenido a partir de una muestra de sangre – llamado *International Normalized Ratio* (INR) – es el método habitual para proporcionar una atención y seguimiento continuado por parte de los especialistas. En los últimos años, el desarrollo de nuevos medidores de nivel de INR capilares, junto a los nuevos paradigmas de *patient empowerment*, ha permitido desarrollar nuevos escenarios de auto-monitorización.

Existen en la literatura algunos ejemplos recientes de sistemas de telemonitorización de INR [1-2]. Estas experiencias demuestran la viabilidad de este tipo de plataformas, sin embargo, no cubren ciertos aspectos arquitecturales, tecnológicos, y estructurales surgidos recientemente que podrían contribuir a un mejor diseño de los mismos. Entre ellos, cabe destacar los siguientes:

- la inclusión de estándares de interoperabilidad (como ISO/IEEE 11073),
- la integración de la monitorización del INR con el seguimiento de otros parámetros médicos,
- la comunicación bidireccional basada en estándares entre el paciente y el especialista, y
- el aprovechamiento de tecnologías Web 2.0, tales como *Web Sockets* o *HyperText Markup Language* (HTML5).

La problemática asociada a estos cuatro aspectos se presenta a continuación:

a) INR y el estándar X73PHD

La familia de estándares ISO/IEEE11073 (X73), en especial la versión más extendida hasta la actualidad: *Personal Health Devices* (X73PHD) [3], promueve un ecosistema estandarizado para la comunicación entre dispositivos médicos y equipos concentradores que actúan como *gateway* hacia internet (como un teléfono o un *router*). La integración de los dispositivos médicos en X73 se realiza mediante las especializaciones, que describen la configuración del modelo del dispositivo – *Domain Information Model* (DIM) – y servicios propios de la misma. X73PHD también permite que, en aquellos casos en los que el dispositivo médico implemente funciones adicionales, nuevas características sean incorporadas al modelo X73 de la especialización del equipo siempre y cuando cumpla con las condiciones de interoperabilidad semántica establecidas en la norma. Algunas de estas especializaciones, como el pulsioxímetro o el termómetro, ya han sido aprobadas, mientras que otras se encuentran en proceso de desarrollo, como el monitor de INR. Desde la Universidad de Zaragoza, como miembro del grupo X73PHD *Working Group,* se está participando en el desarrollo de dicha especialización. Concretamente, el último *draft* publicado es el número 15, denominado oficialmente ISO/IEEE DIS P11073-10418/D15 *International Normalized Ratio Monitor* [4]. Este documento propone un modelo del dispositivo de INR genérico y estándar, que trata de cubrir las características de la mayor parte de los dispositivos existentes o definir las consideradas como necesarias en aquellas especializaciones donde apenas hay implementaciones reales. Sin embargo, es posible introducir nuevos elementos que amplíen las características de la especialización estándar.

En este artículo se propondrá una implementación de la especialización acompañada de una extensión del DIM para una mejor monitorización del INR.

b) Gestión local

La integración de diversos dispositivos médicos en el parque existente de aparatos de un hospital (o un entorno domiciliario), sean éstos conforme al estándar X73PHD o no, ya ha sido estudiada previamente por nuestro grupo de investigación en la denominada *Integrated Health Platform* (IHP) [5]. Esta aplicación está diseñada con el objetivo de abarcar la problemática relacionada con la diversidad en cuanto a comunicaciones y tecnologías de transmisión de dispositivos médicos, quedando integrados en un mismo contexto de aplicación para telemonitorización de pacientes. De este modo es posible aunar, en una misma aplicación, la mayor cantidad de dispositivos médicos incluyendo aquellos obsoletos o con opciones de conectividad no estándar, pero que siguen presentes en la rutina médica diaria. El modelado de los dispositivos dentro de la plataforma ha sido desarrollado partiendo de la base de funcionamiento de X73PHD y su DIM, potenciando la integración con diferentes sistemas. IHP implementa una serie de módulos que gestionan varias funcionalidades por separado. Los más relevantes para este trabajo son, el proceso de creación y configuración de dispositivos, un módulo de subscripción remota para supervisar la información fisiológica del paciente y un mecanismo de generación y envío de informes a un servidor de Historial Clínico Electrónico (HCE) remoto [6].

En este artículo se llevará a cabo la integración de la especialización del INR – resultante de la problemática del apartado a) – en la plataforma existente IHP.

c) Gestión remota

La topología típica de las soluciones de monitorización está basada en la disposición de un equipo gestor o manager próximo al paciente y al conjunto de dispositivos médicos. Éste se encarga entonces de establecer las comunicaciones con los diversos dispositivos y, una vez obtenidos los datos, enviarlos a través de la red *Wide Area Network* (WAN) a un agente externo con diversos fines como procesado, supervisión, clasificación, ayuda a toma de decisiones clínicas o diversas aplicaciones Web (redes sociales o repositorios).

El segmento WAN se trata de uno de los puntos que todavía quedan pendientes para poder completar el ecosistema de aplicaciones de e-Salud de una forma estandarizada y homogénea. Hasta ahora las soluciones implementadas en escenarios reales han optado por hacer uso de tecnologías basadas en comunicaciones *Transmission Control Protocol /Internet Protocol* (TCP/IP) con protocolo de nivel de aplicación propietario. La solución propuesta por *Integrating the Healthcare Enterprise* (IHE) y *Continua Health Alliance* (CHA) se realiza mediante mensajes *Health Level 7* (HL7) sobre el perfil *Device Enterprise Communication* DEC de IHE, mientras que en la capa de transporte se emplean tanto los *Web Services* (WS) como el protocolo definido para HL7, *Minimal Lower Layer Protocol* (MLLP).

Sin embargo, uno de los principales problemas de esta solución es que se trata de una comunicación unidireccional, por lo que muchas de las posibilidades que ofrece X73PHD quedan inhabilitadas, especialmente aquellas relacionadas con el acceso a la memoria del dispositivo, la cual precisa del conocimiento del estado del mismo.

En este artículo se propone mantener X73PHD como sistema de comunicación bidireccional entre IHP y un *manager* remoto.

d) Tecnologías Web 2.0

Finalmente, un aspecto clave en el seguimiento y motivación del paciente en general es la interacción e involucración con el proceso [7]. En este aspecto, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías más accesibles y disponibles (HTML5, *Cascade Style Sheets* CSS3 o *Web Sockets*), y la integración con la Nube, la Web 2.0 se presenta como una excelente plataforma para el seguimiento, dada su presencia actualmente en la vida cotidiana.

En este artículo se propone, por tanto, un sistema de monitorización del INR basado en estándares y tecnologías Web 2.0.

En resumen, este artículo propone un sistema completo para el autocontrol de INR basado en el protocolo X73 para la comunicación de datos fisiológicos desde dispositivos médicos a un gestor local que, a través de un servidor remoto pone a disposición esta información para supervisión mediante un sitio Web dinámico basado en la tecnología *Web Sockets*.

2. Diseño e Implementación

El sistema de telemonitorización completo implementado, diseñado para el proceso de Autocontrol de INR (ver Figura 1) y escalable a otras especializaciones, está compuesto de 3 segmentos encargados de: 1) gestionar localmente dispositivos médicos y muestras para su envío, 2) ofrecer recursos para el acceso remoto y sistema de subscripción a la monitorización y 3) implementar un interfaz interactivo de supervisión sobre un sitio Web, mediante el uso de un navegador.

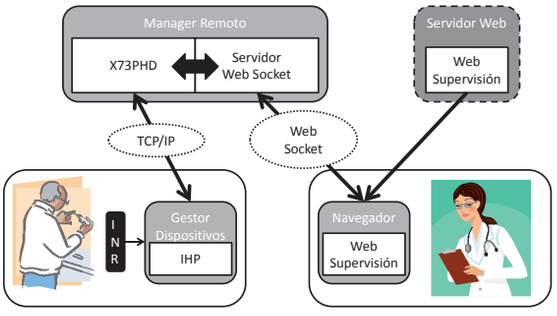


Figura 1. *Esquema del sistema*

e) Implementación de X73PHD + INR

De forma general, el diseño de X73PHD se ha realizado mediante una aproximación centrada en la gestión de los mensajes contenidos en las tramas, de forma que la construcción y mantenimiento de la jerarquía de clases y objetos es, aunque basado en el DIM de X73PHD, mucho

más simplificado (evitando tener que definir todos los tipos de datos descritos en la norma así como las estructuras basadas en éstos y en las reglas de codificación *Medical Device Encoding Rules*, MDER).

De forma concreta, para el diseño de la especialización (X73PHDINR), la configuración estándar incluye dentro del DIM únicamente un objeto numérico que almacena un valor objetivo (el cual que puede ser introducido por el especialista en la configuración del dispositivo) con el identificador MDC_TARGET_LEVEL_COAG. Sin embargo, en base al requisito médico generalizado de que el paciente debe encontrarse durante el mayor tiempo dentro de un nivel terapéutico correcto, es conveniente que el dispositivo almacene no solo un valor objetivo sino un rango delimitado por un valor superior e inferior. De este modo, manteniendo el objeto numérico anterior, se ha extendido la configuración añadiendo dos nuevos objetos al DIM con las nomenclaturas adicionales (véase Figura 2):

1. MDC_TARGET_LEVEL_COAG_MIN
2. MDC_TARGET_LEVEL_COAG_MAX

Así pues, en este artículo se sugiere cambiar el identificador de la configuración del dispositivo médico contenida en el atributo *Dev-Configuration-Id* del objeto *Medical Device System* (MDS), pasando de ser "0x0708" a un valor comprendido en el rango reservado "0x4000-0x7FFF" para configuraciones extendidas. Con este valor, durante el proceso de asociación el manager correspondiente detecta que la configuración no es estándar y por lo tanto necesita que el agente la transmita previamente (mensaje *ConfigReport*) para comprobar que ambos pueden proceder a operar sin problemas. Es precisamente este paso el cual X73PHD permite evitar para configuraciones conocidas. De este modo, en próximas asociaciones con el mismo manager, el dispositivo médico no necesita volver a enviar la configuración si el manager la ha almacenado antes.

f) Actualización de IHP para la gestión de INR

En este trabajo se ha integrado en IHP [5] la especialización correspondiente a X73PHDINR junto con las ya existentes (tensiómetro, pulsioxímetro, báscula y glucómetro). Las modificaciones que se han llevado a cabo en IHP se listan a continuación (véase Figura 3):

- Definición del nuevo modelo de información, extrayendo las características de X73PHDINR e incorporando la modificación descrita anteriormente.
- Análisis e implementación de los mecanismos de comunicación propietarios del dispositivo médico para llevar a cabo el proceso de interrogación y obtención de las medidas realizadas por el paciente.
- Introducción de modificaciones en el interfaz gráfico, así como en el tratamiento semántico de la generación de informes basados en tecnología *eXtensible Markup Language* (XML) para la comunicación al servidor de HCE remoto.
- Implementación de un canal adicional de comunicación bidireccional (canal X73PHD) basado en la transmisión de tramas de bytes con formato de X73PHD. Inicialmente este canal sólo se usa para el envío de datos fisiológicos, así como información relacionada con el estado del dispositivo médico para monitorización remota.

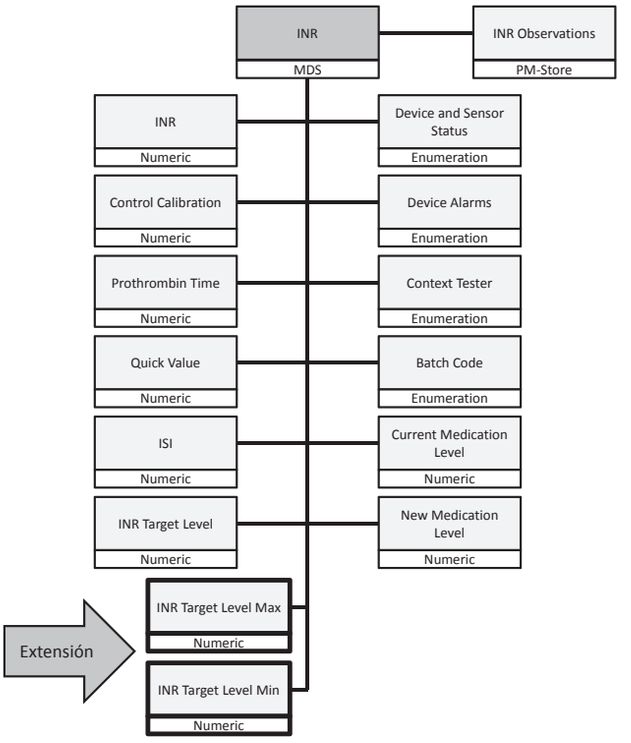


Figura 2. *DIM extendida*

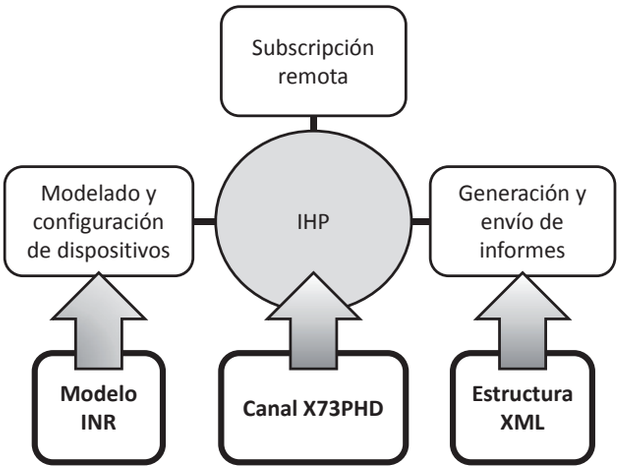


Figura 3. *Esquema funcional de IHP actualizado*

g) Gestión Remota

La alternativa desarrollada en este trabajo es mantener el protocolo X73 para la comunicación como un canal paralelo al mecanismo de envío de informes, posibilitando del mismo modo el envío de tramas (servicios X73) hacia los dispositivos asociados. Para ello, se ha definido el concepto de Manager Remoto (MR), en comunicación con IHP a través del canal dedicado definido en la sección anterior. Los mensajes recibidos por dispositivos X73PHD son retransmitidos por IHP al MR para su procesado, mientras que los que usan un protocolo propietario sólo encapsulan las medidas obtenidas en paquetes de tipo *EventReport*. El MR es

entonces capaz de efectuar operaciones sobre los dispositivos X73PHD asociados con el IHP, enviando directamente mensajes de servicio. De esta forma, en este caso un especialista podría modificar de forma remota los valores asociados a los niveles superior e inferior de INR en base a la evolución del paciente.

h) Web de Supervisión

Para el proceso de supervisión, el MR implementa un interfaz de comunicación Web (Figura 4) basado en la tecnología *Web Sockets*, incorporados en HTML 5 para posibilitar de forma nativa (sin necesidad de *plugins* o programas propietarios) transacciones de gran volumen de información en la Web en tiempo real y de forma bidireccional. Usando esta tecnología, se ha diseñado una página Web de Supervisión dinámica (*JavaScript*) que permite interactuar con el MR para recibir información fisiológica obtenida de los dispositivos. Para ello se ha definido un protocolo de comunicación que contempla las diferentes fases del intercambio de información.

Figura 4. *Web de Supervisión*

3. Conclusiones y líneas futuras

Este artículo propone un sistema completo de monitorización de pacientes con problemas de coagulación de la sangre que precisan de un autocontrol rutinario del parámetro INR. Además, con el objetivo de integrar la solución en un marco superior de servicios de e-Salud, características como la interoperabilidad en las comunicaciones de dispositivos médicos gracias al estándar X73PHD y la especialización X73PHDINR adaptada para contemplar parámetros adicionales, ubicuidad y facilidad de seguimiento mediante la implementación de un centralizador (MR) y de un interfaz basado en tecnologías Web 2.0 han sido incorporadas al sistema como requisitos de diseño. La plataforma de este modo, es escalable a o tras especializaciones de dispositivos que requieran de una configuración y representación de datos de envío específicos.

Como líneas futuras, la combinación de diversos parámetros relacionados con el paciente y su entorno son aspectos claves para poder dar un mejor diagnóstico. En el caso planteado en este artículo, es muy importante controlar, además de los márgenes explicados, factores tales como si el paciente está tomando medicación o la dieta realizada así como el estado de ánimo, parámetros que desde una plataforma que los ofrezca de forma organizada y centralizada sirva como fuente de información para procesos de toma de decisiones clínicas. Además, la concienciación del paciente de que este tipo de procesos de supervisión son habituales para que participe de una forma más activa, tiene que hacerse de la forma más integrada en su rutina posible. Es este aspecto, las tecnologías Web 2.0, cada vez más presentes en la rutina diaria, han de poder coexistir con los estándares y mecanismos de interoperabilidad existentes, de forma que no sigan existiendo servicios y soluciones segmentadas, sino un único ecosistema.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por los proyectos TIN-2008-00933/TSI del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) y Fondos Europeos para el Desarrollo Regional (FEDER) TSI-020100-2010-277 y TSI-020302-2009-7/Plan Avanza I+D del Ministerio de Industria, Turismo y Comercio (MITyC), y PI029/09 del Gobierno de Aragón.

Referencias

[1] Christensen H, Lauterlein JJ, Sorensen PD, Petersen ER, Madsen JS, and Brandslund I. Home management of oral anticoagulation via telemedicine versus conventional hospital-based treatment. *Telemed J E H ealth,* vol. 17(3), 2011, pp. 169-76.

[2] Salvador CH, Ruiz-Sanchez A, de Mingo MAG, Carmona Rodriguez M, Carrasco MP, Sagredo PG, Fragua JA, Caballero-Martinez F, Garcia-Lopez F, Marquez-Montes J, and Monteagudo JL. Evaluation of a Telemedicine-Based Service for the Follow-Up and Monitoring of Patients Treated With Oral Anticoagulant Therapy. *IEEE Trans on Inf Techn in Biomed,* vol. 12(6), 2008, pp. 696-706.

[3] ISO/IEEE11073-20601™-2008, "Health informatics. Personal Health Devices communication (x73-PHD). Application profile-Optimized exchange protocol."

[4] IEEE P11073-10418/D15, "Draft Standard for Health informatics. Personal Health Devices communication (x73-PHD). Device Specialization - International Normalized Ratio Monitor."

[5] Escayola J, Martínez I, del Valle P, Aragüés A, Muñoz P, Trigo JD, and García J. Armonización de protocolos de comunicación propietarios y estándares sobre una plataforma integrada de e-Salud para telemonitorización. *X Jornadas de Ingeniería Telemática (JITEL)*, Santander, 2011.

[6] Martínez I, Escayola J, Martínez-Espronceda M, Munoz P, Trigo JD, Munoz A, Led S, Serrano L, and Garcia J. Seamless integration of ISO/IEEE11073 personal health devices and ISO/EN13606 electronic health records into an end-to-end interoperable solution. *Telemed J E Health,* vol. 16(10), 2010, pp. 993-1004.

[7] Alpay LL, Henkemans OB, Otten W, Rovekamp TA, and Dumay AC. E-health applications and services for patient empowerment: directions for best practices in The Netherlands. *Telemed J E Health,* vol. 16(7), 2010, pp. 787-91.

Un algoritmo de compresión de señales de ECG basado en un modelo de síntesis. Análisis comparativo

V. Martínez Martínez, P. Casaseca de la Higuera, M. Martín Fernández, C. Alberola López

Laboratorio de Procesado de Imagen (LPI), ETSI Telcomunicación, Universidad de Valladolid, España
v2m87@hotmail.com, casaseca@lpi.tel.uva.es, {marcma,carlos}@tel.uva.es

Resumen

En este trabajo se estudian diversos algoritmos de compresión de señales de ECG basados en dos modelos de síntesis ─funciones gaussianas y polinomios de Hermite─ para la codificación de cada latido, y se han empleado técnicas basadas en la DCT y de Compressive Sensing sobre el residuo para mejorar sus resultados. Se ha observado que el esquema basado en las primeras supera al basado en las segundas y el análisis comparativo con otros esquemas de compresión indica que el que aquí se propone es competitivo con otros procedimientos propuestos en la literatura.

1. Introducción

La compresión de señales de ECG es un problema clásico [1], el cual se ha abordado desde diferentes perspectivas. Para este trabajo, las dos vías de mayor interés son:

- Codificación mediante transformada, esto es, se busca de un espacio en el que la energía de la señal quede compactada en un número pequeño de coeficientes. Algunos ejemplos recientes son los trabajos de Manikandan *et al*. basado en la transformada wavelet [1] o el de Sandryhaila *et al*. basado en las funciones de Hermite [3], así como los de Polania *et al*. [4] y de Zhang *et al*. [5] en el que emplea *Compressive Sensing* (CS).
- Codificación mediante modelos de síntesis de señal, en el que deben almacenarse o transmitirse los parámetros del modelo una vez ajustado, así como la codificación del residuo. Recientes contribuciones en esta línea son la de dos Santos *et al*., consistente en utilizar triángulos como función para aproximar la señal de ECG [6] o la propuesta de Zoghlami *et al*., en la que se utilizan formas generadas *ad-hoc* para sintetizar la onda P, el complejo QRS, el segmento ST y la onda T de cada latido, con cuatro parámetros por cada función *ad-hoc* [7].

En la literatura existen numerosas propuestas de síntesis de señal (algunas de ellas, encaminadas a la compresión de ECG). En este sentido, cabe mencionar los trabajos de McSharry *et al*. [8] y Clifford *et al*. [9] en los que se propone utilizar funciones gaussianas para aproximar las ondas P, Q, R, S y T de cada latido de la señal de ECG en el tiempo, el estudio de Mateo y Laguna sobre modelos para la variabilidad de la frecuencia cardiaca [10] y otros [11,12].

El objetivo de este artículo es diseñar un método de compresión para la señal de ECG basado en alguno de los métodos de síntesis ya existentes y que sea competitivo con los ya propuestos en este campo. Nos centraremos, en consecuencia, en la segunda vía de compresión, si bien haremos uso de la primera a efectos comparativos.

El artículo se estructura de la siguiente manera. En la Sección 2 se describen los materiales utilizados y las herramientas y métodos que sirven de base para el trabajo realizado. A continuación (Sección 3) se presentan los experimentos realizados y se discuten los resultados obtenidos y se finaliza con las conclusiones y líneas futuras de la Sección 4.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales: Registros de ECG

Las señales de ECG empleadas en este trabajo para realizar los experimentos pertenecen a la MIT-BIH Arrhytmia Database [13], en particular, empleamos las mismas señales que las utilizadas en [7].

2.2. Medidas de compresión y de distorsión

Para cuantificar la bondad de un algoritmo de compresión hay que considerar la distorsión introducida y la compresión obtenida. Así, se considerará que un algoritmo es mejor que otro si consigue una distorsión menor para un mismo nivel de compresión o, alternativamente, si para una misma distorsión la compresión conseguida es mayor.

La métrica que emplearemos es la tasa de compresión (CR, *compression ratio*), definida como el cociente entre el número de muestras promedio que hay en cada latido y el número de parámetros que se necesitan para codificar un latido.

Para analizar la distorsión introducida por un método de compresión, en la literatura se pueden encontrar diferentes tipos de medidas de error. La medida de distorsión cuyo uso está más extendido es el *percentage root-mean-square* (rms) *difference* (PRD). Para esta métrica existen dos posibles versiones, cuya diferencia es el factor de normalización:

$$PRD_1 = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N}\left(x(n)-\tilde{x}(n)\right)^2}{\sum_{n=1}^{N}x^2(n)}}\cdot 100$$

$$PRD_2 = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N}\left(x(n)-\tilde{x}(n)\right)^2}{\sum_{n=1}^{N}(x(n)-\bar{x})^2}}\cdot 100$$

donde $x(n)$ es la señal original, $\tilde{x}(n)$ la señal recuperada y $\bar{x}$ la media de la señal original.

La diferencia entre ambas métricas radica en que PRD_1 es sensible a diferentes niveles de continua de la señal $x(n)$, mientras que PRD_2 no se ve modificado cuando cambia el nivel de continua de dicha señal. En este trabajo emplearemos la segunda, si bien existen trabajos relacionados con éste (por ejemplo, [2,3]) en los que se emplea la primera.

2.3. Transformada basada en lo s polinomios de Hermite

Siguiendo [3], empleamos la metodología allí descrita para discretizar polinomios de Hermite de modo que sirvan como bases ortonormales para llevar a cabo una codificación por transformada. La elección de estas funciones como base ortonormal se debe al parecido existente entre la forma de estas funciones y el complejo QRS del latido del corazón, por lo que se podría decir que este método es una categoría intermedia entre los basados en transformada y los basados en síntesis.

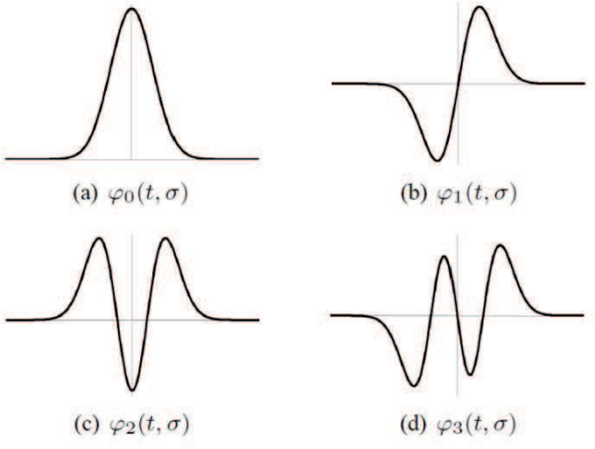


Figura 1. *Cuatro primeras funciones de Hermite representadas para un mismo valor de escala σ*

2.4. Síntesis de Clifford

Se utilizará, asimismo, el modelo de síntesis de señal de ECG propuesto por Clifford *et al*. [9]. En él se modela la señal de electrocardiograma mediante la siguiente expresión:

$$ECG(\boldsymbol{a},\boldsymbol{b},\boldsymbol{\theta},\vartheta) = \sum_{i=1}^{N} a_i\cdot(\vartheta-\theta_i)\cdot e^{\left(\frac{-(\vartheta-\theta_i)^2}{2b_i^2}\right)}$$

donde $\boldsymbol{a}$, $\boldsymbol{b}$ y $\boldsymbol{\theta}$ son tres vectores de tamaño N con los parámetros que controlan respectivamente la amplitud, la anchura y el desplazamiento sobre el eje de abscisas, mientras que ϑ es la variable del eje de abscisas.

Para realizar la compresión se dividió la señal en latidos, tomando como punto de división entre un latido y el siguiente el punto medio entre las dos ondas R de latidos consecutivos. A continuación se elimina la deriva de la línea base mediante un filtro paso alto de frecuencia de corte de 1 Hz. Para ello se aplicó la transformada DCT a cada latido, se eliminaron los dos primeros coeficientes y se aplicó la DCT inversa. Por último, la señal resultante se intenta aproximar por la expresión propuesta por Clifford utilizando un número de formas de onda de N=5. Para ello se utiliza un algoritmo de optimización por mínimos cuadrados que minimice el error entre la señal de partida y la sintética (función lsqnonlin de Matlab)

La reconstrucción de la señal se realiza la señal a partir de los 15 parámetros correspondientes al modelo de Clifford *et al*., y se añade la banda base correspondiente a los dos primeros coeficientes de la DCT calculada en el compresor. Esta operación se repite para todos los latidos y la señal final se obtiene uniendo todos los latidos en el orden en el que han llegado al descompresor.

De este modo para cada latido se necesitan 17 parámetros para su codificación: 15 de los parámetros del modelo de Clifford y los dos primeros coeficientes de la DCT.

2.5. Síntesis empleando funciones de Hermite

Intentamos aprovechar la similitud entre las funciones de Hermite y la forma típica de la señal de ECG. Para ello, se utiliza la función de Hermite de orden 0 (Fig 1a) para codificar la onda P y la onda T, y la función de orden 2 (Fig 1c) para el complejo QRS, al que se añadiría otra función de Hermite de orden 0 para ajustar la amplitud de la onda R. Con este esquema se podrían aproximar convenientemente latidos cuyo complejo QRS fuese simétrico. Además, considerando que para definir cada función de Hermite harían falta 3 parámetros, se necesitarían un total de 12 parámetros para la síntesis de un latido frente a los 15 que hacían falta en el experimento anterior.

Sin embargo, a la hora de diseñar el experimento para las señales de la MIT-BIH Arrhytmia Database observamos que no existe tal simetría en el complejo QRS, sino que la amplitud de la onda S es mucho mayor que la de la onda Q. En este caso se podría modelar el latido con una función de orden 0 adicional para la onda S (experimento 2.5.1 en Tabla 1), lo que se traduce en 15 parámetros para modelar cada latido. Otra opción sería usar una función de Hermite de orden 0 para la onda Q y combinar una función de Hermite de orden 0 y otra de orden 1 (Fig 1b) para las ondas R y S (experimento 2.5.2 en Tabla 1). En cualquier caso, el problema de optimización es más complejo, complejidad que no parece justificada a tenor de los resultados que se mostrarán en la Tabla 1.

2.6. Codificación del residuo

Con el objetivo de poder llegar a un compromiso entre CR y PRD, codificamos el residuo mediante tres opciones:

a) Transformar cada latido por separado y enviar los coeficientes de más relevancia de la transformada. En este trabajo hemos empleado la DCT.

b) Hacer lo propio pero para el registro de señal completo en vez de latido a latido.

c) Emplear técnicas de CS para enviar los coeficientes más significativos de cada latido. Este tipo de técnicas combinan la adquisición y la compresión. Para ello, la señal a adquirir debe ser *K–sparse*, esto es, su potencia debe concentrarse en unos pocos coeficientes en un espacio transformado. Con este tipo de señales, las técnicas CS son capaces de extraer para cada señal los coeficientes que almacenan la potencia de la señal, sin necesidad de conocer la posición en la que éstos se encuentran, para lo cual únicamente hay que multiplicar la señal adquirida por una matriz rectangular, siguiendo el siguiente esquema:

$$y = \phi x = \phi\psi s = \Theta s$$

donde ψ es una matriz NxN de la transformada formado por vectores columna ortonormales, ϕ es una matriz de tamaño MxN, M<N, cuyos valores tienen una función de densidad de probabilidad Gaussiana de media nula y varianza 1/N, y $\Theta = \phi \cdot \psi$.

La señal original se reconstruye a partir de las proyecciones adquiridas empleando un proceso de optimización como el *Simultaneous Orthogonal Matching Pursuit* (SOMP), que es el que emplearemos en nuestro caso. Estas técnicas de CS se han empleado en el procesado de señales biomédicas con resultados de interés, como se puede ver en [4] y [5].

3. Resultados y discusión

Se han realizado los siguientes experimentos (enumerados como 1, 2 y 3 en la Tabla 1):

1. Transformada basada en polinomios de Hermite.
2. Codificación mediante síntesis con polinomios de Hermite. Los experimentos que se han llevado a cabo son los arriba descritos como 2.5.1 y 2.5.2.
3. Codificación mediante síntesis de Clifford *et al*. (sin tratamiento del residuo).

A su vez, hemos empleado el método de síntesis de Clifford *et al*. con los tres esquemas de tratamiento del residuo indicados (Experimentos 4.1, 4.2 y 4.3 en la Tabla 1).

Señal [13]	103	115	117
Exp. 1	CR=5.37 PRD_1=0.52 PRD_2=7.97	CR=6.01 PRD_1=0.87 PRD_2=11.29	CR=7.57 PRD_1=0.65 PRD_2=11.93
Exp. 2.5.1	CR=18.29 PRD_2=43.10	CR=19.48 PRD_2=50.88	CR=25.09 PRD_2=28.03
Exp. 2.5.2	CR=18.29 PRD_2=29.97	CR=19.48 PRD_2=13.54	CR=25.09 PRD_2=27.92
Exp. 3	CR=18.29 PRD_2=12.89	CR=19.48 PRD_2=11.48	CR=25.09 PRD_2=14.21
Exp. 4.1	CR=11.51 PRD_2=9.91	CR=15.06 PRD_2=7.37	CR=15.79 PRD_2=7.50
Exp. 4.2	CR=14.12 PRD_2=9.93	CR=16.01 PRD_2=6.90	CR=19.72 PRD_2=7.21
Exp. 4.3	CR=4.64 PRD_2=10.14	CR=4.72 PRD_2=9.04	CR=3.81 PRD_2=11.29

Tabla 1. *Resultados de los experimentos propuestos*

Asimismo replicamos en la tabla 2, para más fácil referencia, los principales resultados encontrados en la literatura [2,4,7]:

Señal [13]	103	115	117
Clifford	CR=17.1	CR=19.1	CR=24.12
Hao	CR=14 PRD_2=8.4	CR=17.3 PRD_2=7.7	
Velasco			CR=16.46 PRD_2=8.61
Negoita	CR=24.62 PRD_2=9.46	CR=18.76 PRD_2=26.72	CR=12.74 PRD_2=11.54
Zoghlami	CR=25.65 PRD_2=6.5	CR=28.67 PRD_2=6.87	CR=36.18 PRD_2=7.2
[2]			CR=18.7 PRD_2=7.73
[4] (estimación visual a partir de sus gráficas)		CR≈14 PRD_2≈12	CR≈20 PRD_2≈12

Tabla 2. *Resultados de los experimentos estudiados en [7]. Los nombres de primeros autores que se indican en esta tabla corresponden a referencias de [7].*

A partir de las tablas podemos indicar que:

- Los polinomios de Hermite, bien a nivel de transformada, bien como vía de síntesis, no parecen competitivos con respecto a otros esquemas de síntesis de señal, salvo para el caso de polinomios de orden 0 (véase figura 1a), lo cual degeneraría en el método de síntesis de Clifford *et al*.. En particular, el método de síntesis mediante polinomios de Hermite proporciona resultados de PRD muy superiores a los del método de Clifford *et al*. para el mismo nivel de CR.
- El método de síntesis de Clifford *et al*. sin inclusión del residuo arroja resultados de alta CR pero excesiva PRD.
- La inclusión del residuo mediante cualquiera de los dos esquemas basados en DCT mejora la PRD a costa de aumentar CR, pero los resultados son competitivos

con los publicados en la literatura (ver tabla 2). En concreto, es mejor que el resultado de Manikandan *et al*. [2] y de Polania *et al*. [4] si bien no alcanza el nivel propuesto por Zoghlami *et al*. [7].

- La compresión del residuo vía el método de CS descrito no ha proporcionado resultados de interés.

Debemos indicar que los resultados del método propuesto por Zoghlami *et al*. [7] parecen superar los presentados en este artículo así como de los trabajos anteriores con los que se compara (e incluso supera a [4,6], siendo éstos posteriores). Sin embargo, debemos hacer un análisis más detallado de estos resultados. En primer lugar, los autores afirman que su interés reside en la reconstrucción de la parte de la señal con capacidad diagnóstica. En consecuencia, los parámetros correspondientes a las líneas base de cada segmento no son tenidos en cuenta en su esquema de compresión. Aparte de las consideraciones que puedan hacer en relación con la importancia de esta línea base a efectos de diagnóstico, cabe preguntarse cómo llevan a cabo los autores la reconstrucción de la señal a efectos del cálculo del parámetro PRD_2.

En segundo lugar, este método de compresión pasa por una fase de entrenamiento previo, de forma que para cada señal a comprimir se deben construir cuatro formas de onda representativas (por este motivo hemos empleado el calificativo de *ad-hoc*). Además, como se ha indicado, para cada segmento se emplean 4 (ó 3, si no se codifica la línea base) parámetros, de forma que el complejo QRS tiene un número de grados de libertad reducido para adaptarse a los datos concretos. Ello trae consigo que la fase de entrenamiento sea, necesariamente, crítico en materia de prestaciones finales del algoritmo.

En tercero, a partir de la figura 3 de [7] puede deducirse que los autores no buscan un método de compresión global de la señal, pues existen partes de la misma, fuera de los intervalos de su interés, que ignoran (existen tramos no reconstruidos de la misma). Eso tiene, por tanto, implicaciones en el cómputo global de la PRD_2.

Finalmente, los autores indican que los instantes temporales de los latidos son normalizados con referencia al intervalo RR. Tal normalización requiere de un proceso de desnormalización en el descodificador, lo que parece conllevar la necesidad de un parámetro adicional por latido.

4. Conclusiones y líneas futuras

En este trabajo se ha propuesto un método de compresión de ECG basado en el algoritmo de síntesis de Clifford *et al*. junto con un esquema de codificación del residuo que presenta resultados competitivos con recientes propuestas en el campo. En nuestro estudio hemos contemplado otros esquemas de síntesis, concretamente, basados en polinomios de Hermite, así como de codificación de transformada basada en estos polinomios que, finalmente, no han proporcionado resultados que aconsejen su uso.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el CDTI mediante el proyecto CvRemod (CEN-20091044) y por el Ministerio de Ciencia e Innovación mediante el proyecto TEC2010-17982.

Referencias

[1] Zigel Y., Cohen A., Katz A. ECG Compression using Analysis by Synthesis Coding, IEEE Trans. *Biomed Eng.*, vol 47, 2000, pp 1308-1316.

[2] Manikandan M., Dandapat S. Wavelet threshold based ECG compression using USZZQ and Huffman coding of DSM. *Biomedical Signal Processing and Control*, vol 11, 2006, pp 261-270.

[3] Sandryhaila A., Saba S., Püschel M., Kovačević J. Efficient compression of QRS complexes using Hermite expansion (enviado a IEEE Trans. on Signal Processing).

[4] Polania L., Carrillo R., Velasco M., Barner K. Compressed sensing based method for ECG compression. *International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, Praga, 2011.

[5] Zhang H., Wang H., Li X., Lu Y., Zhang L. Implementation of compressive sensing in ECG and EEG signal processing. *The Journal of China Universities of Posts and Telecommunications*, vol. 17, no. 6, 2010, pp. 122-126.

[6] dos Santos F., Lovisolo L., Blanco M., Cruz F. On the compression of ECG records employing triangular elements and analysis-by-synthesis modeling. *International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS 2010)*, Paris, pp 3084-3087.

[7] Zoghlami E., Tielert R., Wehn N. Template-based Compression of ECG Signals. *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, Vancouver, 2008, pp 20-24.

[8] McSharry P., Clifford G., Tarassenko L., Smith L. A Dynamical Model for Generating Synthetic Electrocardiogram Signals. *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 50, no. 3, 2003, pp. 289-294.

[9] Clifford G., Shoeb A., McSharry P., Janz B. .Model-based filtering, compression and classification of the ECG. *Int. Journal on Bioelectromagn.*, vol. 7, no. 1, 2005, pp. 158-161.

[10] Mateo J., Laguna P. Improved Heart Rate Variability Signal Analysis from the Beat Occurrence Times According to the IPFM Model. *IEEE Trans. on Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 8, 2000, pp. 985-996.

[11] Nimunkar A. J., Tompkins W. J., ECG Synthesis Based on Morphing. *26h Annual International IEEE EMBS Conference*, San Francisco, 2004, pp 879-881.

[12] García G., Bruekers F., Presura C., Damstra M., Van der Veen M. Morphological Synthesis of ECG Signals for Person Authentication. *European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, Polonia, 2011, pp. 738-742.

[13] Página web de la MIT-BIH Arrhythmia Database http://www.physionet.org/physiobank/database/mitdb/ (Consultada: Septiembre 2011).

Comparación de la simulación física y virtual para el desarrollo de la coordinación entre manos en cirugía laparoscópica

S. Enciso Sanz[1], I. Díaz-Güemes Martín-Portugués[1], L.F. Sánchez Peralta[1], J.L. Moyano Cuevas[1], J.B. Pagador Carrasco[1], F.M. Sánchez Margallo[1]

[1] Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres, España,
{senciso,idoiadiaz,lfsanchez,jmoyano,jbpagador,msanchez}@ccmijesususon.com

Resumen

La simulación, tanto física como virtual, ofrece un medio para el aprendizaje en cirugía laparoscópica útil y seguro. Sin embargo, no está claro qué tipo de simulación es más eficaz. Mediante este estudio, comparamos estos dos tipos de simuladores para valorar el desarrollo de la coordinación entre manos. Diez cirujanos fueron divididos aleatoriamente en dos grupos para realizar un programa de simulación física o de realidad virtual. Antes y después del entrenamiento realizaron dos ejercicios de coordinación entre manos en el simulador de realidad virtual LapMentor™ para evaluar la destreza adquirida. Ambos tipos de simulación proporcionan mejoras en la coordinación entre manos, si bien la simulación virtual es más eficaz para la mejora de la eficiencia de movimientos y la simulación física, para aumentar la velocidad de los mismos.

1. Introducción

A pesar de la controversia suscitada con la introducción de la cirugía laparoscópica, este abordaje mínimamente invasivo ha modificado completamente la práctica quirúrgica. La cirugía laparoscópica se ha ido imponiendo a la cirugía convencional hasta el punto de ser actualmente el *gold standard* de muchos procedimientos quirúrgicos, siendo posible la realización de numerosas técnicas quirúrgicas mediante este abordaje [1-2].

Uno de los inconvenientes asociados a la cirugía laparoscópica es la necesidad de adquirir nuevas habilidades quirúrgicas. Este hecho ha supuesto el desarrollo de programas de entrenamiento específicos para la adquisición de estas habilidades, previamente a la aplicación clínica, y cuya base comprende el empleo de simuladores quirúrgicos [3]. La simulación está siendo empleada con el fin de que el cirujano pueda alcanzar un elevado nivel de destrezas técnicas fuera del quirófano, reducir la curva de aprendizaje, y disminuir los errores y complicaciones intraoperatorios. Sin embargo, no existe en la actualidad un modelo establecido para el aprendizaje de habilidades en cirugía laparoscópica.

Dentro de la simulación, se pueden encontrar distintos tipos de dispositivos para el desarrollo de habilidades en cirugía laparoscópica, desde una simple caja a simuladores con sistemas hápticos incorporados. Estos últimos permiten al cirujano sentir la prensión del tejido o el contacto de la punta del instrumental con el mismo a través de sistemas de retroalimentación de fuerzas [4].

Se ha demostrado que el entrenamiento en simuladores, tanto de tipo físico como virtual, mejora las habilidades quirúrgicas y se correlaciona con una mayor destreza en el quirófano [5-6]. Sin embargo, existe escasa bibliografía que determine el tipo de simulación que proporciona una formación más eficiente en cirugía laparoscópica o que demuestre el valor adicional que suponen los avances tecnológicos en simulación frente a las alternativas tradicionales [7].

El objetivo de este estudio fue evaluar el desarrollo de habilidades implicadas en la coordinación entre manos que tiene lugar con la simulación física y virtual.

2. Material y métodos

2.1. Participantes

Participaron diez cirujanos noveles (ningún procedimiento laparoscópico como primer cirujano), quienes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, de modo que cinco sujetos realizaron el programa de entrenamiento en el simulador virtual Sinergia (grupo 1) y los cinco sujetos restantes, en el simulador físico Simulap® (grupo 2).

2.2. Simulador virtual Sinergia

Este simulador ha sido diseñado para el aprendizaje de habilidades básicas en cirugía laparoscópica. Se trata de un simulador de realidad virtual con un dispositivo háptico incorporado. En él se pueden realizar diferentes ejercicios y proporciona una serie de métricas que permiten la evaluación de la ejecución de dichos ejercicios [8]. El programa de entrenamiento en este simulador consistió en dos sesiones de cuatro repeticiones de los siguientes ejercicios: navegación con cámara 0º, coordinación entre ambas manos, prensión fina y tracción coordinada.

2.3. Simulador físico Simulap®

Este simulador físico para el entrenamiento en cirugía laparoscópica, desarrollado por nuestro grupo, integra un sistema de luz fría y una cámara móvil dotada de zoom. Simulap® permite practicar varios ejercicios (sutura, disección o corte) mediante la incorporación de distintos dispositivos de entrenamiento inorgánicos (tablero de coordinación, pletinas de corte, tejidos artificiales etc.) y orgánicos (órganos, tejidos, etc.). Los ejercicios realizados en el simulador físico fueron: navegación con

cámara 0°, coordinación ojo-mano, prensión de objetos rugosos y lisos con ambas manos, coordinación mano-mano, corte de trazados rectos, curvos y sigmoideos con ambas manos, coagulación, disección y sutura.

2.4. Herramienta de evaluación

El simulador virtual LapMentor™ (Simbionix) se empleó como herramienta de evaluación de las habilidades quirúrgicas antes y después del programa de entrenamiento.

LapMentor™ dispone de tareas para el aprendizaje de habilidades básicas y sutura, así como de procedimientos laparoscópicos completos multidisciplinares. En este estudio se utilizaron 2 ejercicios de coordinación entre manos: coordinación mano-mano (1) y transferencia de objetos (2). Las métricas registradas en estos ejercicios fueron: tiempo total, tasa de eficiencia, número de movimientos (instrumental derecho e izquierdo), distancia recorrida (instrumental derecho e izquierdo) y velocidad de movimientos (instrumental derecho e izquierdo).

2.5. Protocolo de entrenamiento

Ambos grupos de noveles realizaron los 2 ejercicios del simulador virtual LapMentor™ antes y después de llevar a cabo su programa de entrenamiento en Sinergia (grupo 1) o en Simulap® (grupo 2). Estos programas de entrenamiento, descritos anteriormente, fueron desarrollados para tener una duración equivalente. El objetivo de los ejercicios y la descripción de los mismos se explicaron a los participantes antes de su realización.

2.6. Análisis estadístico

Se utilizó el programa informático Statistical Package for the Social Sciences versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL) para realizar el estudio estadístico. De acuerdo con la naturaleza de los datos, se emplearon pruebas no paramétricas para el análisis estadístico de los mismos. Se empleó el test U de Mann Whitney para comparar los resultados entre los grupos 1 y 2, y el test de Wilcoxon para los resultados pre y post-entrenamiento dentro de cada grupo. Un valor de $p<0.05$ fue considerado significativo.

3. Resultados

3.1. Características de los participantes

El grupo 1 se compuso de tres mujeres y dos varones, con una edad media de 30 ± 7.7 años. El grupo 2 se compuso por cuatro mujeres y un varón, con una edad media de 25 ± 1.9 años. Todos los sujetos eran diestros. En relación a la experiencia en simulación laparoscópica, en ambos grupos tres personas poseían poca experiencia y dos ninguna experiencia en simulación física. Ninguno de los grupos tenía experiencia en simulación virtual.

3.2. Evaluación pre-entrenamiento entre grupos

Comparando los datos basales obtenidos en LapMentor™ entre el grupo 1 y 2, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

3.3. Evaluación post-entrenamiento entre grupos

En la evaluación post-entrenamiento, sólo reveló diferencias estadísticamente significativas la eficiencia de transferencias en el ejercicio 2 (grupo 1: 74,7±26.9 vs grupo 2: 38,6±7.8; p=0,016).

3.4. Evaluación pre- y post-entrenamiento en el grupo 1

El grupo 1 disminuyó significativamente el tiempo en el ejercicio 2 (pre: 491.0±158.7 *vs.* post: 378.2±100.8; p=0,043). Además, obtuvo un total de 5 mejoras estadísticamente significativas en las métricas "número de movimientos" y "distancia recorrida" entre los ejercicios 1 y 2 (Figuras 1 y 2).

3.5. Evaluación pre- y post-entrenamiento en el grupo 2

En el ejercicio 1 se observó una disminución estadísticamente significativa en el tiempo (pre: 136.8±24.6 *vs*. post: 101.6±11.0, p=0.043) y un aumento significativo en la velocidad del instrumental derecho (pre: 3.4±0.5 vs. post: 4.0±0.3, p=0.043) (Figura 3).

No se observaron diferencias significativas en el ejercicio 2.

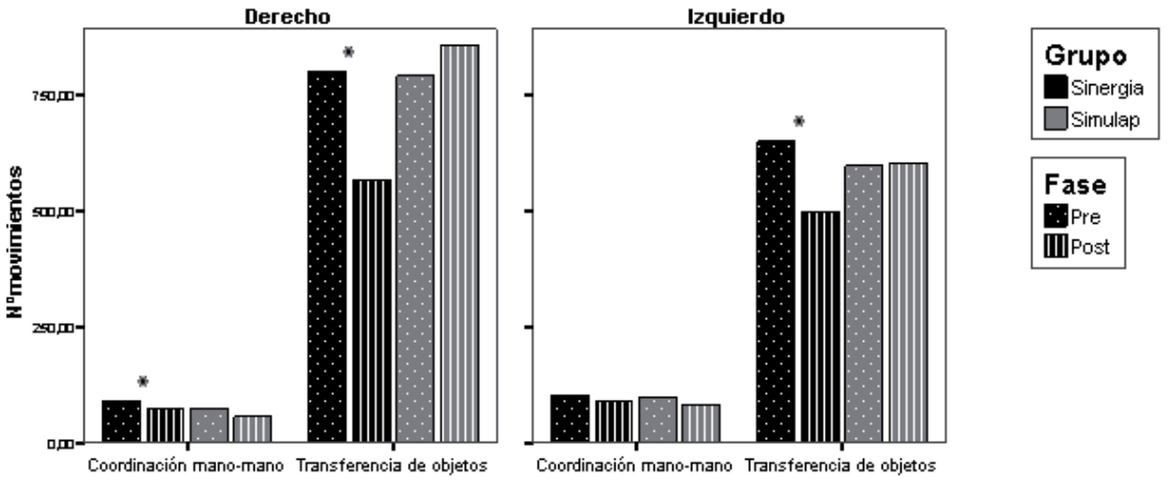


***Figura 1**. Número de movimientos realizados por los grupos 1 y 2. *p<0.05.*

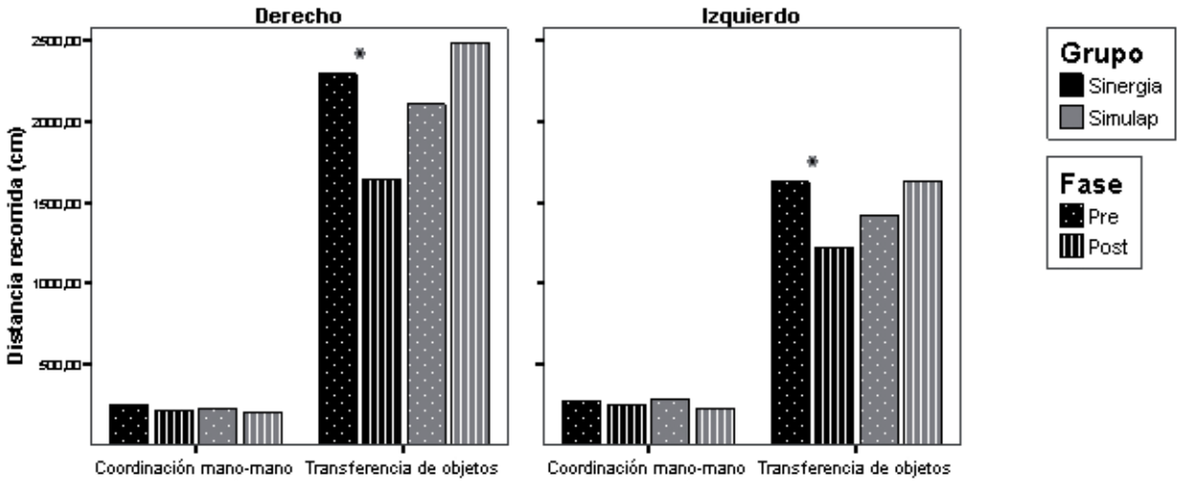


Figura 2. *Distancia recorrida por los grupos 1 y 2. *p<0.05.*

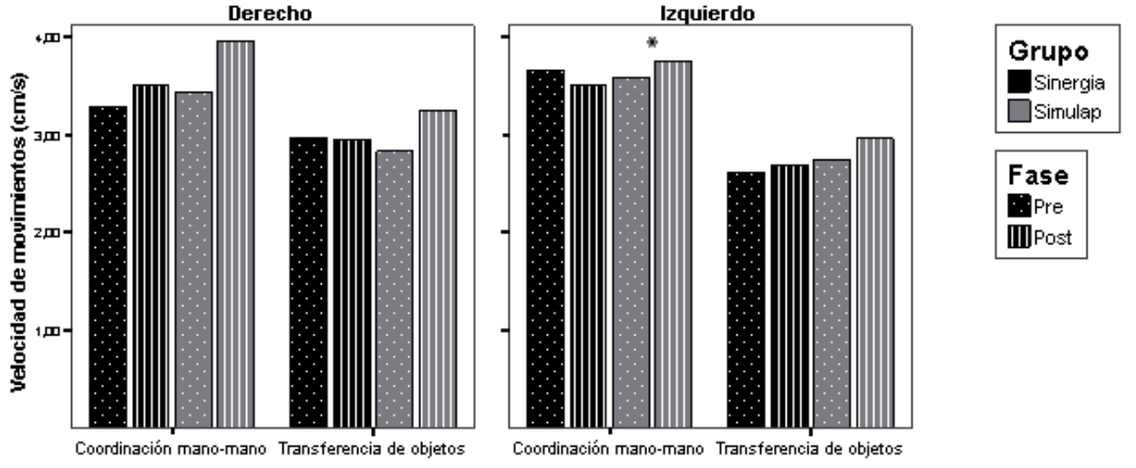


Figura 3. *Velocidad de movimientos realizados por los grupos 1 y 2. *p<0.05.*

4. Discusión

En cirugía laparoscópica es necesario un programa formativo mediante el cual los cirujanos aprendan las habilidades básicas y adquieran destreza quirúrgica, previamente a su aplicación en la práctica clínica. Este aprendizaje es fundamental para evitar o, cuanto menos, disminuir la tasa de errores y accidentes intraoperatorios, así como para acortar la curva de aprendizaje.

Se ha demostrado que con el empleo de la simulación, tanto física como virtual, tiene lugar una mejora de estas habilidades básicas [6, 7], pero falta por determinar el tipo de simulación que confiere mayor eficiencia al programa formativo. Estudios recientes compararon el entrenamiento con simulación virtual y física mostrando una similitud entre ambos en los resultados obtenidos en cuanto a mejora de las habilidades [9-12].

A diferencia de estos estudios, en el nuestro se observó que, aunque se mejoraron las habilidades en ambos grupos, el número de parámetros totales en los que se observó una mejora estadísticamente significativa fue superior en el grupo de entrenamiento con el simulador virtual. Esta mejora tiene lugar en las métricas referentes a la eficiencia de movimientos. Sin embargo, el grupo de simulación física obtiene mejores resultados en la velocidad de movimientos, aunque solo existe una diferencia estadísticamente significativa.

Por otro lado, un factor que ha podido influir en estos resultados, es que la herramienta de evaluación empleada corresponde a un simulador de tipo virtual, coincidiendo con la naturaleza del simulador empleado por el grupo que obtiene resultados estadísticamente mejores. Por tanto, cabe la posibilidad de que el grupo del simulador físico, al no haberse familiarizado tanto con la simulación virtual, realizase más movimientos o recorriese una distancia mayor aunque con una mayor velocidad de manejo del instrumental, logrando incluso disminuir el tiempo total.

Cabe destacar la mejora que tiene lugar después del entrenamiento para el grupo de simulación virtual en el ejercicio de transferencia de objetos, en cuanto a la eficiencia de las transferencias entre ambas manos, ya que

indica que se mejora la coordinación entre ambas manos a pesar del hecho de no haber realizado ejercicios de transferencia de objetos en Sinergia, y, sin embargo, sí en Simulap®. Esta diferencia se correlaciona con las observaciones de Youngblood et al. [13], quienes apuntan que la simulación virtual parece ser más efectiva para ejercicios complejos de coordinación entre ambas manos.

Se ha decidido emplear un simulador virtual para la evaluación de habilidades como alternativa al empleo de animales de experimentación. Pellen *et al.* [14] han mostrado una correlación entre las escalas globales de evaluación y las métricas analizadas por un sistema informático en la predicción del nivel de experiencia. Existen estudios previos en los que también se emplea un simulador virtual, previamente validado en la bibliografía, como herramienta de evaluación con el fin de valorar la mejora de habilidades [15, 16]. El simulador virtual seleccionado, LapMentor™, ya ha sido validado demostrando que los cirujanos expertos obtienen mejores resultados que los cirujanos noveles en las métricas proporcionadas por el simulador LapMentor™ [17-20].

Podemos concluir que ambos simuladores constituyen una herramienta de entrenamiento adecuada en cirugía laparoscópica para desarrollar la coordinación entre manos, si bien la simulación virtual proporciona una mejora superior en la eficiencia de movimientos y la simulación física en la velocidad de los mismos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Red de Trabajo Cooperativo SINERGIA (G03/135) del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Referencias

[1] Ryan S, Kavanagh DO, Neary PC. Laparoscopic repair of postoperative perineal hernia. Case Report Med, 2010.

[2] Slater BJ, Chan FP, Davis K, Dutta S. Institutional experience with laparoscopic partial splenectomy for hereditary spherocytosis. J Pediatr Surg Aug;45(8), 2010, pp 1682-6

[3] Usón J, Sánchez FM, Pascual S, Climent S. Formación en Cirugía Laparoscópica Paso a Paso. Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, 2010. (ISBN: 9788461204984)

[4] Lamata P, Gomez EJ, Hernández FL, Oltra Pastor A, Sanchez-Margallo FM, Del Pozo Guerrero F. Understanding perceptual boundaries in laparoscopic surgery. IEEE Trans Biomed Eng. Mar;55(3), 2008, pp 866-73

[5] Larsen CR, Soerensen JL, Grantcharov TP, Dalsgaard T, Schouenborg L, Ottosen C, Schroeder TV, Ottesen BS. Effect of virtual reality training on laparoscopic surgery: randomized controlled trial. BMJ May 14, 2009;338:b1802

[6] Dhariwal AK, Prabhu RY, Dalvi AN, Supe AN. Efectiveness of box trainers in laparoscopic training. J Min Access Surg 3, 2007, pp 57-63

[7] Lamata P, Gómez EJ, Sánchez-Margallo FM, López O, Monserrat C, García V, Alberola C, Florido MA, Ruiz J, Usón J. SINERGIA laparoscopic virtual reality simulator: didactic design and technical development. Comput Methods Programs Biomed Mar;85(3), 2007, pp 273-83

[8] Sánchez-Peralta LF, Sánchez-Margallo FM, Moyano-Cuevas JL, Pagador JB, Enciso-Sanz S, Sánchez-González P, Gómez-Aguilera EJ, Usón-Gargallo J. Construct and face validity of SINERGIA laparoscopic virtual reality simulator. Int J Comput Assist Radiol Surg 5(4), 2010, pp 307-15

[9] Stefanidis D, Haluck R, Pham T, Dunne JB, Reinke T, Markley S, Korndorffer JR Jr, Arellano P, Jones DB, Scott DJ. Construct and face validity and task workload for laparoscopic camera navigation: virtual reality versus videotrainer systems at the SAGES Learning Center. Surg Endosc Jul;21(7), 2007, pp 1158-64

[10] Newmark J, Dandolu V, Milner R, Grewal H, Harbison S, Hernandez E. Correlating virtual reality and box trainer tasks in the assessment of laparoscopic surgical skills. Am J Obstet Gynecol Nov;197(5), 2007, pp 546.e1-4

[11] McDougall EM, Kolla SB, Santos RT, Gan JM, Box GN, Louie MK, Gamboa AJ, Kaplan AG, Moskowitz RM, Andrade LA, Skarecky DW, Osann KE, Clayman RV. Preliminary study of virtual reality and model simulation for learning laparoscopic suturing skills. J Urol Sep;182(3), 2009, pp 1018-25

[12] Botden SM, Torab F, Buzink SN, Jakimowicz JJ. The importance of haptic feedback in laparoscopic suturing training and the additive value of virtual reality simulation. Surg Endosc May;22(5), 2008, pp 1214-22

[13] Youngblood PL, Srivastava S, Curet M, Heinrichs WL, Dev P, Wren SM. Comparison of training on two laparoscopic simulators and assessment of skills transfer to surgical performance. J Am Coll Surg Apr;200(4), 2005, pp 546-51

[14] Pellen M, Horgan L, Roger Barton J, Attwood S. Laparoscopic surgical skills assessment: can simulators replace experts? World J Surg. Mar;33(3), 2009, pp :440-7

[15] Uchal M, Raftopoulos Y, Tjugum J, Bergamaschi R. Validation of a six-task simulation model in minimally invasive surgery. Surg Endosc Jan;19(1), 2005, pp 109-16

[16] Hassan I, Koller M, Zielke A, Lehmann K, Rothmund M, Gerdes B. Improvement of surgical skills after a three-day practical course for laparoscopic surgery. Swiss Med Wkly Sep 30;136(39-40), 2006, pp 631-6

[17] Zhang A, Hünerbein M, Dai Y, Schlag PM, Beller S. Construct validity testing of a laparoscopic surgery simulator (Lap Mentor): evaluation of surgical skill with a virtual laparoscopic training simulator. Surg Endosc Jun;22(6), 2008, pp 1440-4

[18] McDougall EM, Corica FA, Boker JR, Sala LG, Stoliar G, Borin JF, Chu FT, Clayman RV. Construct validity testing of a laparoscopic surgical simulator. J Am Coll Surg May;202(5), 2006, pp 779-87

[19] Stefanidis D, Acker CE, Swiderski D, Heniford BT, Greene FL. Challenges during the implementation of a laparoscopic skills curriculum in a busy general surgery residency program. J Surg Educ Jan-Feb;65(1), 2008, pp 4-7

[20] Verdaasdonk EG, Dankelman J, Lange JF, Stassen LP. Transfer validity of laparoscopic knot-tying training on a VR simulator to a realistic environment: a randomized controlled trial. Surg Endosc Jul;22(7), 2008, pp 1636-42

Diseño de una plataforma experimental para estimulación magnética en ratones

N. Jiménez Costa[1], J. Topete García[1], C. Maestú Unturbe[1], F. del Pozo Guerrero[1]

[1] Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España,
{noe.jimenez,ceferino.maestu,francisco.delpozo}@ctb.upm.es, topete.jorge@gmail.com

Resumen

Se propone una plataforma de estimulación magnética para 32 individuos "in vivo", capaz de controlar durante 24 horas un campo magnético pulsado independiente para cada puesto. La flexibilidad del sistema permite programar el campo, tanto en frecuencia como en intensidad, así como la forma de onda aplicada a largo plazo pudiendo establecer distintos programas para el día y la noche.

Según las necesidades, se puede controlar el fotoperíodo de los sujetos experimentales conmutando la luz en consonancia con el programa planeado, grabar en vídeo la evolución del experimento o aislar a los sujetos del campo externo usando pantallas de mu-metal (Aleación Ni-Fe) de forma que la estimulación dominante provenga del equipo y no haya interferencias indeseadas.

En general, se ha diseñado un sistema flexible y escalable, capaz de generar campos magnéticos con un rango de características muy amplio, fácil de reprogramar y de mantener, que permite un amplio abanico de posibilidades en experimentos con campos magnéticos.

1. Introducción

La interacción de los campos electromagnéticos, generados por el hombre, con los seres vivos es cada vez mayor y es nuestra responsabilidad analizar sus efectos. Existe una creciente preocupación y un candente debate sobre las consecuencias de la exposición continuada que sufrimos a estos campos electromagnéticos, que son tanto de alta como de baja frecuencia.

Aunque actualmente la repercusión en este campo es mayor, las investigaciones en torno a comprender los efectos biológicos de las interacciones con los campos magnéticos, tanto de baja frecuencia cómo de radiofrecuencia, llevan sucediéndose desde hace más de 30 años [1].

Bajo nuestro punto de vista, es necesario profundizar cada vez más en las investigaciones y estudiar qué características son las que confieren a las radiaciones no ionizantes un efecto sobre las estructuras biológicas y que necesitarían por lo tanto regularse.

Existe un rango de frecuencias dentro de la banda ELF que interfiere con los seres vivos de manera notoria, a nivel fisiológico y etológico. Estamos empezando a descubrir los procesos que son regulados por estos ciclos y como pueden afectar al buen o mal funcionamiento de los sistemas biológicos.

Es posible que existan multitud de mecanismos bioquímicos que sean regulados por la exposición a las fluctuaciones electromagnéticas ambientales, naturales y artificiales, e incluso que los síntomas mostrados por ciertas enfermedades neurodegenerativas sean debidos a un funcionamiento defectuoso de estos mecanismos cíclicos.

Por ello es muy interesante el diseño y construcción de plataformas para el estudio de los efectos biológicos en animales de laboratorio al exponerlos a campos de baja, intermedia [2] y alta frecuencia.

Así cómo el estudio de los efectos moleculares, empleando distintas configuraciones de campos magnéticos de baja frecuencia [3], y el estudio de alguno los diversos efectos que se producen ante la exposición de campos magnéticos habituales en el ambiente [4].

Desde el Laboratorio de Bioelectromagnetismo del Centro de Tecnología Biomédica de Madrid, se ha diseñado una plataforma para la realización de experimentos que nos brinde la posibilidad de analizar los efectos biológicos con los campos magnéticos. Se trata así, de comprender y dar respuesta a los efectos e interacciones que se producen en los organismos vivos cuando están en presencia de un campo magnético externo, tanto a nivel microscópico, observando la interacción celular, cómo a nivel macroscópico, haciendo experimentos sobre animales "in vivo".

2. Materiales y métodos

2.1. Plataforma de estimulación magnética

Como hemos visto, los estudios al respecto son claros y nos hacen evidenciar que la relación entre los campos magnéticos y los procesos biológicos es directa. La comprensión de esta relación y de la cascada de acontecimientos que pueden derivar de ella sería muy importante en la prevención de muchas enfermedades.

Por ello se ha diseñado una plataforma experimental que nos permita generar y aplicar campos magnéticos a nuestras muestras biológicas con el objetivo de poder entender mejor su interacción. Se ha desarrollado un diseño flexible, con el que se pueden generar diferentes configuraciones de campo fácilmente, escalable, pudiéndose agregar módulos según las necesidades hardware de nuestro sistema, y fácilmente configurable ya

que utilizamos una programación gráfica a través de software.

Se propone una plataforma de estimulación magnética para 32 individuos, capaz de controlar durante 24 horas un campo magnético pulsado independiente para cada puesto. La flexibilidad del sistema permite programar el campo a largo plazo pudiendo establecer distintos programas para el día y la noche.

Para la realización de la plataforma se ha confiado en los componentes de National Instruments, que dan la posibilidad de monitorizar los procesos, así como de configurar diferentes señales a través de su software propietario Labview sacándolas analógicamente a través del hardware conectado. También permite diseñar un sistema escalable introduciendo diferentes módulos en un chasis de cinco ranuras a la vez que se construye un sistema fácilmente modificable.

Los componentes utilizados para el diseño son,

- Ordenador Toshiba Satellite Pro. Intel Core 2 Duo T5670 (1,8Ghz), 3GB ram, sistema operativo de 32 bits . Instalado software LabVIEW 2009.
- NI PXI-1033 Chassis, Integrated MXI Express, 5 peripheral slots, Expresscard, 3mcable.
- Power Cord,240V,10A,Euro,Rtang.
- NI-PXI-6723 32-Channel Analog Output Board.
- CB-68LP Connector Block.
- SH68-C68-S,68 PIN VHDCI to 68 pin 0.05 Series D-type,2m.

El sistema consta de un ordenador conectado con el chasis PXI-1033 de cinco ranuras en que se ha instalado el módulo PXI-6723, que nos brinda la posibilidad de sacar hasta 32 señales analógicas. Este conjunto está conectado mediante el cable SH68-C68-S al bloque de conectores, y este a las bobinas que necesitemos según nuestras necesidades.

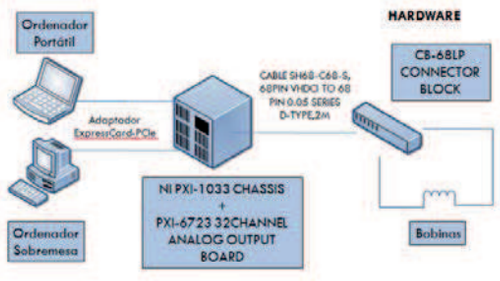


Figura1. *Arquitectura del Plataforma de estimulación magnética*

Con este diseño tan sencillo tendremos la posibilidad de tener una plataforma de experimentación que nos permitirá aplicar infinidad de protocolos de campos magnéticos con múltiples propiedades según las características de las señales que generemos y del tipo de bobinas utilizado. Tendremos la posibilidad de variar, intensidad, frecuencia, amplitud, número de señales de salida, configuración geométrica de las bobinas, número de vueltas del bobinado, etc., lo que nos dará amplia versatilidad y muchas posibilidades de experimentación.

Simplemente con la programación software de las señales y procesos que queremos generar, y con el previo estudio de las bobinas a utilizar tendremos la capacidad de generar infinidad de experimentos con el mismo sistema.

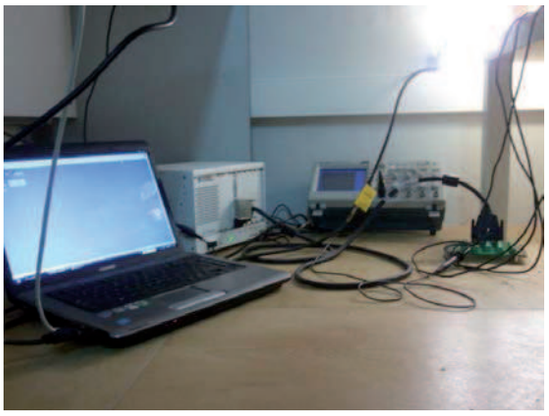


Figura 2. *Plataforma experimental de estimulación magnética*

2.2 Diseño experimental

En la puesta en marcha del sistema se ha realizado un estudio preliminar sobre una plataforma construida en el laboratorio, la cual permite estimular hasta seis ratones y aislar del campo producido por nuestras bobinas a otros seis.

Para ello, se ha realizado un diseño en vertical con dos pisos de altura separados por planchas de mu-metal, lo que permite aislar la contribución del campo magnético en el eje z, siendo este el eje en el que nuestras bobinas tienen mayor contribución.

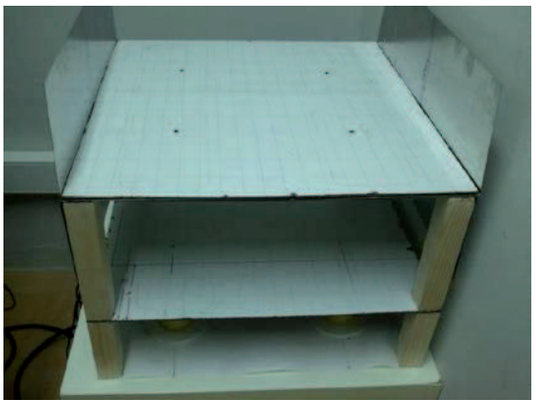


Figura 3. *Arquitectura para el estudio preliminar*

El mu-metal es una aleación de hierro y níquel (75%-25%) con propiedades que le permiten comportarse de forma inigualable ante campos magnéticos. Su alta permeabilidad magnética (80.000-100.000) comparada con la del acero (1000-3000) le hace ser un material muy utilizado para el aislamiento magnético.

Se han fabricado también cuatro bobinas de 12cm de altura con un bobinado de 2cm de radio interno a 6cm de radio externo. Todas ellas tienen una resistencia de unos 6,25kΩ. Se han unido al bloque de conectores y se han situado en la parte inferior de la estructura.

A su vez se ha realizado un software con Labview que gestiona los procesos del sistema. Genera campos magnéticos acorde con los ritmos circadiano y los periodos de día noche, cambiando la estimulación según la hora del día. Las horas de comienzo de las rutinas se han tomado observando la salida y puesta del sol.

El programa mira el reloj cada veinte segundos, y a las siete a.m se inicia la rutina diurna, generando una señal cuadrada de 100% de ciclo de trabajo, frecuencia de 10Hz y amplitud de 10V. Esta señal se manda a las bobinas que generaran el campo magnético durante cuatro horas. Cuando son las once a.m esta rutina se detiene y se queda a la espera mirando el reloj hasta las diez p.m en el que comienza la rutina nocturna. Esta rutina genera una señal cuadrada de 100% de ciclo de trabajo, frecuencia de 3Hz y amplitud de 10V. La duración de esta rutina es también de cuatro horas. A su vez se controla el fotoperiodo de las muestras expuestas al campo con un fluorescente que se enciende coincidiendo con el inicio de la rutina diurna y se apaga coincidiendo a su vez con el comienzo de la rutina nocturna.

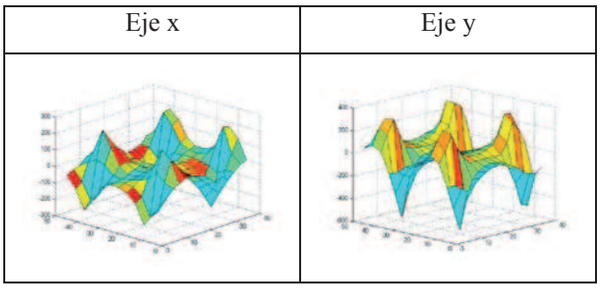
3. Resultados y discusión

Para el control de la estimulación se ha medido la contribución del campo magnético generado en cada piso. Las medidas se han realizado con el gausímetro "DC Milligauss Meter 3 Axis. AlphaLabs, Inc".

Cada una de las dos superficies, inferior y superior, se han dividido en rectángulos iguales al tamaño de la sonda, de forma que se ha barrido cada superficie haciendo las medidas de campo. Con ello, podemos graficar las superficies cuando el sistema está estimulando las muestras y cuando no está estimulando las muestras.

Se tomaron medidas en todos los ejes para cada piso, con el sistema estimulando y sin estimular, y se realizo el cálculo del módulo total del campo en cada caso. Por último se resto las medidas obtenidas con el sistema estimulando a las medidas obtenidas con el sistema sin estimular en cada piso, para ver la contribución del sistema en cada piso.

Se comprobó que el campo magnético generado por el sistema no a fecta en el piso superior, obteniendo unos resultados para cada medición cercanos a cer o, el resultado gráfico es un plano con valores cercanos a cero. Por el contrario, en el piso inferior vemos claramente las contribuciones de las cuatro bobinas, por lo que podemos asegurar que el campo magnético generado afecta en el piso inferior.



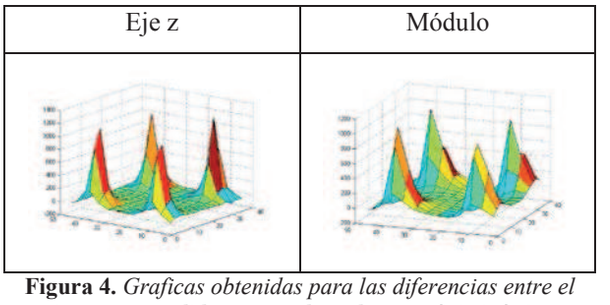


Figura 4. *Graficas obtenidas para las diferencias entre el sistema encendido y apagado en la superficie inferior.*

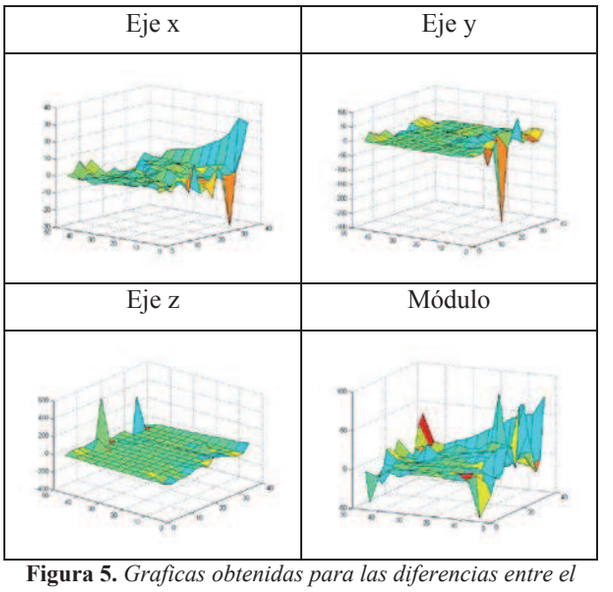


Figura 5. *Graficas obtenidas para las diferencias entre el sistema encendido y apagado en la superficie superior.*

Los resultados determinan que la estimulación se lleva a cabo correctamente según el protocolo que hemos seguido.

Todos los análisis matemáticos y estadísticos se llevaron a cabo con el *software* Matlab (versión 7.4; The Mathworks Inc., Natick, MA).

4. Conclusiones

A la vista de las medidas realizadas podemos afirmar que se ha alcanzado el objetivo de desarrollar un sistema capaz de generar múltiples protocolos de campos magnéticos fácilmente modificables bajo un sistema controlado. El campo magnético generado cumple con las necesidades requeridas, es uniforme, estable y el apantallamiento es eficaz en el aislamiento de los individuos.

La programación es sencilla y fácilmente reconfigurable, siendo posible modificarla según las necesidades de cada experimento. El sistema está, por lo tanto, listo para ser usado en animales, no siendo necesaria más supervisión que la propia del cuidado de los animales de laboratorio. El sistema ha sido probado en largos períodos, demostrándose la estabilidad del mismo y la precisión en los tiempos.

Referencias

[1] WHO. Environmental Health Criteria No 238. Extremely Low Frecuency Fields. http://www.who.int/peh-emf/publications/elf_ehc/en/index.html. 2007

[2] Shigemitsu T, Negishi T, Yamazaki K, Kawahara Y, Haga A, Kobayashi K, Muramatsu K. A newly designed and constructed 20 kHz magnetic field exposure facility for in vivo study. *Bioelectromagnetics*. 30(1):36-44. 2009

[3] Novikov VV, Ponomarev VO, Novikov GV, Kuvichkin VV, Iablokova EV, Fesenko EE.. Effects and Molecular Mechanisms of the Biological Action of W eak and Extremely Weak Magnetic Fields. *Biofizika*. 55(4):631-9. 2010

[4] Cuccurazzu B, Leone L, Podda MV, Piacentini R, Riccardi E, Ripoli C, Azzena GB, Grassi C. Exposure to extremely low-frequency (50 Hz) electromagnetic fields enhances adult hippocampal neurogenesis in C57BL/6 mice. *Exp Neurol*. 226(1):173-82. Epub 2010 Sep 15. 2010

Evaluación de la función de coherencia basada en los métodos ARM y MUSIC para la aplicación en señales del EEnG

J.J. Moreno_Vazquez[1], J. Garcia_Casado[2], J.L. Martinez_de_Juan[2], Y. Ye-Lin[2]

[1] Departamento de Ingeniería Electrónica, Instituto Tecnológico de Minatitlán, Minatitlán, México, jjmv@itmina.edu.mx

[2] El Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada en el Ser Humano (i3BH), Valencia, España, jgarciac@gbio.i3bh.es

Resumen

La función de coherencia entre dos señales es una magnitud que mide la dependencia o asociación lineal entre ellas. El método más común aplicado a señales biomédicas para la estimación de la función de coherencia está basado en el periodograma para encontrar el espectro requerido. En este trabajo se presentan dos métodos de estimación espectral autoregresivo multivariante (ARM) y clasificación de señales múltiples (MUSIC) para determinar la función de coherencia. El desempeño de los métodos ha sido valorado mediante el sesgo y la raíz del error cuadrático medio de las estimaciones obtenidas frente a una función teórica. Se observó que las técnicas ARM y MUSIC tienen un mejor desempeño frente al periodograma. Los métodos ARM y MUSIC, pueden ser una alternativa para evaluar la función de coherencia y utilizarlas para estudiar la relación entre el electroenterograma (EEnG) interno y externo.

1. Introducción

La función de coherencia ha sido usada en una variedad de áreas de aplicación tales como geofísica, sonar, radar y bioingeniería [1], para la detección de señales y en la medición de la relación señal ruido o la linealidad entre dos procesos [2]. Esta función proporciona un método en el dominio de la frecuencia, que por definición es una medida de la dependencia o asociación lineal entre dos (o más) señales o entre dos series temporales en el amplio sentido estacionario [3]. Debido a esta característica, la función de coherencia ha sido empleada en señales del electroenterograma (EEnG) determinando la correlación en el dominio de la frecuencia entre el registro interno y de superficie abdominal [4], así como la relación señal-ruido existente [5]. Normalmente la función de coherencia está basada en el periodograma que es uno de los métodos más empleados para estimar los autoespectros y espectro cruzado de la función de coherencia en señales biológicas [6,7], proporcionando una alta eficiencia computacional debido al uso de la transformada rápida de Fourier, siendo un método fácil de entender y de implementar [8]. Pero para que el método sea eficiente, se requiere de segmentos de análisis que deben ser lo suficientemente largos, debido a que el periodograma tiende a producir una estimación espectral sesgada y con pobre resolución en frecuencia . Esta consideración sugiere, que el estimador de la función de coherencia basado en el periodograma, no es deseable para procesar registros de corta duración [9]. Por lo tanto, es recomendable utilizar técnicas de estimación que requieran de registros de datos de corta duración. En este trabajo se presenta una comparación de las funciones de coherencia estimadas con las técnicas ARM ($\hat{C}^{ARM}(f)$) y MUSIC ($\hat{C}^{MUS}(f)$) con la función de coherencia estimada con el periodograma ($\hat{C}^{P}(f)$), Para ello, en primer lugar se utiliza una función de coherencia teórica ($C^{T}(f)$) como patrón de referencia para validar las funciones de coherencia. Y en segundo lugar se aplican dichas técnicas sobre registros de señales del EEnG.

2. Material y métodos

La función de coherencia fue evaluada mediante los métodos de análisis espectral del periodograma, ARM con un orden p=27 y MUSIC con orden p=14.

Antes de aplicar la función de coherencia sobre los registros del EEnG, fue necesaria la valoración de la función de coherencia estimada con ARM ($\hat{C}^{ARM}(f)$) y MUSIC ($\hat{C}^{MUS}(f)$) con una función de coherencia teórica de referencia para poder valorar el grado de sesgo y variabilidad de las distintas técnicas, comparadas con la función de coherencia estimada con el método del periodograma ($\hat{C}^{P}(f)$). La $C^{T}(f)$ es obtenida de un proceso, entre una señal de entrada aleatoria de ruido blanco Gausiano y la salida que es una señal obtenida de un proceso de ruido coloreado. Si bien otros estudios que emplean funciones de coherencia teóricas, sus espectros están formados por una única cresta [10,11]. En el presente trabajo se ha diseñado una función de coherencia con tres picos: un fundamental y dos armónicos. Con ello se trata de lograr un mayor parecido entre dicha función y el espectro de las señales del EEnG en baja frecuencia, caracterizadas por un pico en la frecuencia de repetición de la onda lenta intestinal, y sus armónicos [4,12]. Con este espectro de coherencia teórico, se pretende asegurar que la frecuencia fundamental y sus armónicas de la onda lenta sean identificadas adecuadamente cuando las funciones de coherencia se apliquen a los registros del EEnG.

La Figura 1 muestra la $C^{T}(f)$ obtenida, la cual presenta una distribución en frecuencia no uniforme con tres crestas de diferente amplitud.

La estimación de la función de coherencia $\hat{C}^{m}(f)= |\gamma(f)|^{2}$ es definida en la ecuación (1).

$$\gamma(f)=\frac{PSD_{xy}(f)}{\left(PSD_{xx}(f)\cdot PSD_{yy}(f)\right)^{1/2}} \qquad (1)$$

Donde m representa al método elegido (periodograma, ARM y MUSIC), la PSD_{xy} es la función de densidad del

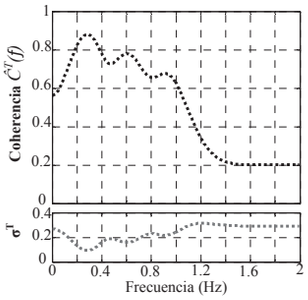


Figura 1.*Función de coherencia teórica (traza superior) y desviación estándar aproximada (traza inferior)*

espectro de potencia cruzado, mientras que la PSD_{xx}, PSD_{yy} son las funciones de densidad autoespectral de la señal y *f* es la frecuencia sobre la que se desea evaluar la función de coherencia.

Para cuantificar la variabilidad de las funciones de coherencia estimada con los métodos del periodograma, ARM y MUSIC, se empleó la raíz del error cuadrático medio (*RECM*) calculada mediante la ecuación (2). Los ensayos se realizaron con evaluaciones (*Ev*) de 1 y 100 ensayos del proceso. La $\hat{C}_x^m(f)$ representa al vector de datos estimados con el método (m) elegido y $\mu\{\hat{C}^m(f)\}$ es el promedio obtenido de los vectores de datos evaluados según *Ev*.

$$RECM(f)=\sqrt{\frac{1}{Ev}\sum_{k=1}^{Ev}\left(\hat{C}_K^m(f)-\mu\left\{\hat{C}^m(f)\right\}\right)^2} \qquad (2)$$

Por otra parte, para determinar el parecido de la funciones de coherencia promedio $\mu\{\hat{C}^m(f)\}$ frente a la teórica $\hat{C}^T(f)$, se utilizó el sesgo obtenido con la ecuación (3)

$$Sesgo=\left|\mu\left\{\hat{C}^m(f)\right\}-\hat{C}^T(f)\right| \qquad (3)$$

3. Resultados y Discusión

La Figura 2 muestra el resultado de la comparación entre la $C^T(f)$ y las respuestas de la $\hat{C}^P(f)$ para 1 y 100 evaluaciones superpuestas. Puede observarse que para Ev=1 (Figura 2a traza superior), la respuesta de la $\hat{C}^P(f)$ presenta un $Sesgo^P$ elevado (Figura 2a traza inferior), puesto que no sigue a la respuesta de la $C^T(f)$ e incluso, las componentes de frecuencia alrededor de las crestas muestran confusión para determinar qué cresta es la de mayor valor de coherencia. Bajo esta condición la respuesta de la $\hat{C}^P(f)$ no sería de mucha utilidad en condiciones reales, puesto que no lograría identificar las componentes de frecuencia de interés. Este resultado apoya la opinión de otros autores que han realizado similares estudios de comparación entre la $\hat{C}^P(f)$ y la $C^T(f)$ [3,10,11]. Para el caso de Ev=100, puede advertirse que el comportamiento oscilatorio de las evaluaciones superpuestas es elevado. Es claro que la función promedio $\mu\{\hat{C}^P(f)\}$ (Figura 2b traza superior) mejora su ajuste con respecto a la $C^T(f)$, mostrando una mejor similitud, lo que se manifiesta una reducción del $Sesgo^P$ (Figura 2b traza inferior) respecto a Ev=1. También puede observarse que la $RECM^P$ tiende aproximase a la variabilidad teórica (σ^T). El promediado de un mayor número de evaluaciones

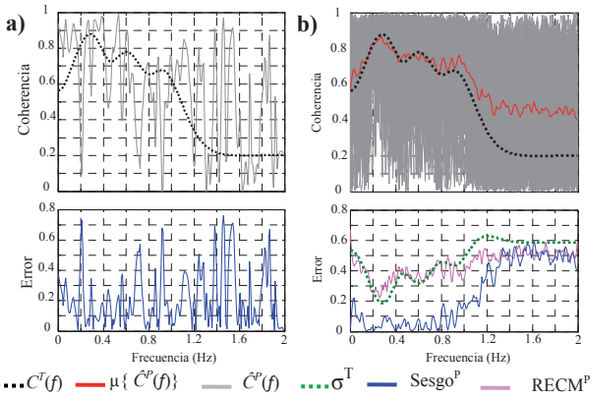


Figura 2. *Funciones de coherencias solapadas y su promedio, estimadas con el periodograma: a) $\hat{C}^P(f)$ y sesgo de una evaluación, b) $\mu\{\hat{C}^P(f)\}$, σ^T, $RECM^P$ y $Sesgo^P$ de 100 evaluaciones.*

de datos y un aumento en el solapado de segmentos de la misma evaluación en la propia técnica, podrían lograr que la respuesta de la $\hat{C}^P(f)$ mejore. Sin embargo, esto requeriría de una gran cantidad de datos, que en condiciones reales, por ejemplo en el procesamiento del EEnG, no siempre es posible obtener y mucho menos cuando se requiera un análisis en condiciones patológicas. Por otra parte, aun promediando 100 evaluaciones (Figura 2 traza superior), se observa que la función de coherencia promedio por encima de 1 Hz presenta un $Sesgo^P$ elevado.

La Figura 3 exhibe la comparación entre la $C^T(f)$ y las respuestas de la $\hat{C}^{ARM}(f)$ para 1 y 100 evaluaciones superpuestas. Para el caso de Ev=1 (Figura 3a traza superior), la respuesta de la $\hat{C}^{ARM}(f)$, presenta oscilación alrededor de $C^T(f)$ tratando de ajustarse a ella. Pese a que el sesgo sigue siendo elevado (Figura 2a traza inferior), éste parece ser inferior al obtenido con el periodograma. Lo que indicaría mayor similitud con la función teórica $C^T(f)$. Cuando se utilizan 100 evaluaciones, la función promedio $\mu\{\hat{C}^{ARM}(f)\}$ (Figura 3b traza superior) muestra mayor similitud con la teórica $C^T(f)$, obteniéndose una ,menor sesgo, y además una menor variabilidad reflejada en el $RECM^{ARM}$ (Figura 3b traza inferior). Asimismo, la $RECM^{ARM}$ tiende aproximarse a σ^T, y es más evidente en torno a las crestas del espectro de coherencia teórico. Este menor sesgo y variabilidad es muy deseable en la aplicación con señales reales, tales como el EEnG; ya que la identificación de las componentes de frecuencia de interés podrían ser determinadas por la respuesta de la $\hat{C}^{ARM}(f)$. Además, se tendría una respuesta de la $\hat{C}^{ARM}(f)$ más suavizada, sin realizar solapado en un minuto de señal, contrarrestando en cierta medida el tiempo de procesamiento que requiere esta técnica [1]. Por otra parte, también puede notarse que por encima de 1.2 Hz, el $Sesgo^{ARM}$ del promedio de la función de coherencia para 100 evaluaciones es mayor que en el rango de 0 a 1 Hz.

La Figura 4 exhibe la comparación entre la función de coherencia teórica $\hat{C}^T(f)$, y las estimadas mediante el método MUSIC $\hat{C}^{MUS}(f)$ para 1 y 100 evaluaciones superpuestas. Puede observarse que la respuesta de la función de coherencia estimada muestra una oscilación suavizada y está muy próxima a $\hat{C}^T(f)$ (Figura 4a traza

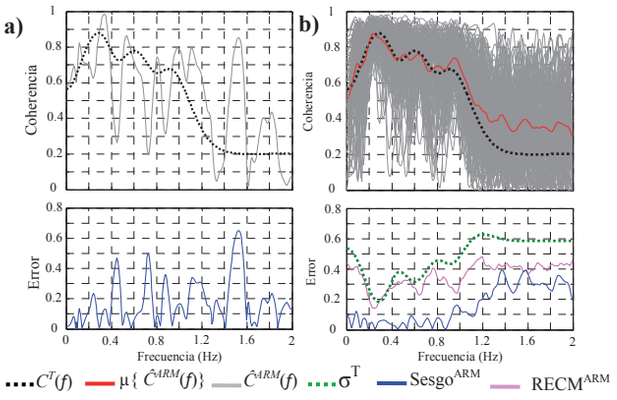


Figura 3. *Funciones de coherencias superpuestas estimadas con ARM: a) $\hat{C}^{ARM}(f)$ y sesgo de una evaluación, b) $\mu\{\hat{C}^{ARM}(f)\}$, σ^T, RECM^{ARM} y Sesgo^{ARM} de 100 evaluaciones.*

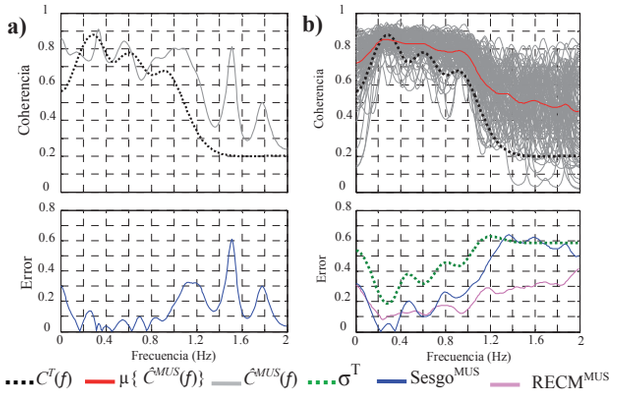


Figura 4. *Funciones de coherencias superpuestas estimadas con MUSIC: a) $\hat{C}^{MUS}(f)$ y sesgo de una evaluación, b) $\mu\{\hat{C}^{MUS}(f)\}$, σ^T, RECM^{MUS} y Sesgo^{MUS} de 100 evaluaciones.*

superior), produciendo el mejor resultado para una evaluación que $\hat{C}^P(f)$ y $\hat{C}^{ARM}(f)$ ya que muestra una mayor similitud con la función de coherencia teórica ($C^T(f)$), proporcionando un menor sesgo en el rango de frecuencia de 0.2 Hz a 0.8 Hz. Mediante el método MUSIC se logra identificar mejor las crestas que simulan la frecuencia de la onda lenta y sus armónicos. Para el caso de 100 evaluaciones (Figura 4b traza superior), el espectro de la $\mu\{\hat{C}^{MUS}(f)\}$ aunque preserva la forma de las crestas con respecto a la $C^T(f)$ está más suavizado. Obteniéndose menor variabilidad (Figura 4b traza inferior) aunque mayor sesgo que $\hat{C}^P(f)$ y $\hat{C}^{ARM}(f)$. De esto, se considera que, en condiciones reales, la $\hat{C}^{MUS}(f)$, podría ser capaz de identificar las componentes de frecuencia involucradas en la señal, con un espectro suavizado, aunque los valores de coherencia en las componentes podrían estar sesgados. Funciones de coherencias superpuestas estimadas con MUSIC: a) $\hat{C}^{MUS}(f)$ y sesgo de una evaluación, b) $\mu\{\hat{C}^{MUS}(f)\}$, σ^T, RECM^{MUS} y Sesgo^{MUS} de 100 evaluaciones.

En las Tablas 1 y 2 se recoge el resultado de los parámetros promedio de la similitud y variabilidad de las técnicas del periodograma, ARM y MUSIC, utilizadas para la estimación de la función de coherencia.

La Tabla 1 muestra el sesgo que se obtiene de la comparación del espectro de la función de coherencia

N=240 Ev=1	Sesgo$^{0.28}$	Sesgo$_{max}$	Sesgo μ±σ
$\hat{C}^P(f)$	0.135	0.762	0.219±0.184
$\hat{C}^{ARM}(f)$	0.047	0.651	0.179±0.148
$\hat{C}^{MUS}(f)$	0.116	0.610	0.153±0.124

Tabla 1. *Parámetros promedio y desviación estándar del sesgo, sesgo máximo y su sesgo en f=0.28 Hz para una evaluación, obtenidos entre la $C^T(f)$ y la función de coherencia estimada con el periodograma, ARM y MUSIC.*

N=240 Ev=100	Sesgo$^{0.28}$	RECM$^{0.28}$	Sesgo$_{max}$	RECM$_{max}$	Sesgo μ±σ	RECM μ±σ
$\hat{C}^P(f)$	0.028	0.148	0.301	0.336	0.124±0.104	0.223±0.016
$\hat{C}^{ARM}(f)$	0.026	0.090	0.197	0.241	0.080±0.062	0.182±0.022
$\hat{C}^{MUS}(f)$	0.026	0.050	0.320	0.209	0.173±0.104	0.115±0.032

Tabla 2. *Parámetros promedio y desviación estándar del Sesgo, RECM, Sesgo$_{max}$, RECM$_{max}$, Sesgo y RECM en 0.28 Hz para 100 evaluación obtenidas entre la $C^T(f)$ y las función de coherencia estimada con el periodograma, ARM y MUSIC.*

teórica $C^T(f)$ contra el espectro de coherencia estimado con el periodograma, ARM y MUSIC para 1 evaluación de datos. Puede apreciarse, que el mayor sesgo en la frecuencia de pico de 0.28 Hz (Sesgo$^{0.28}$), es obtenido con el periodograma (0.135), y el más pequeño con ARM (0.047). Sin embargo, el valor más pequeño de sesgo máximo del espectro de coherencia (Sesgo$_{max}$) se logra con MUSIC. Por otra parte, el espectro de coherencia que muestra más similitud con el espectro de coherencia teórico en todo el rango de es el obtenido con el estimador MUSIC (0.153±0.124).

En la Tabla 2, se recogen los parámetros de sesgo y variabilidad (RECM) de los espectros de coherencia promedio de 100 evaluaciones, estimados con la $\hat{C}^P(f)$, $\hat{C}^{ARM}(f)$ y $\hat{C}^{MUS}(f)$. Puede observarse que en 0.28 Hz, que es donde la cresta tiene más amplitud, $\hat{C}^{ARM}(f)$ y $\hat{C}^{MUS}(f)$ presenta un valor de sesgo similar (Sesgo$^{0.28}$=0.26). En esta misma frecuencia la coherencia basada en el periodograma, $\hat{C}^P(f)$, muestra los mayores valores tanto de sesgo como de variabilidad. El menor valor de sesgo máximo se obtiene con el método ARM (Sesgo$_{max}$=0.197), en tanto que el menor valor de RECM máximo se logra con el método MUSIC (RECM$_{max}$=0.209). Finalmente, para el espectro completo, de nuevo el método ARM presenta el menor sesgo (0.080±0.062), mientras que el método MUSIC presenta la menor variabilidad (0.115±0.032).

El análisis de las funciones de coherencia con un modelo teórico, mostró que las funciones de coherencia estimada con ARM y MUSIC proporcionan los mejores resultados y podrían emplearse sobre la señal mioeléctrica intestinal. La Figura 5 presenta un ejemplo de un minuto de señal del EEnG obtenidos simultáneamente de la superficie abdominal y yeyuno, con la respuesta de la función de coherencia estimada con los métodos ARM y MUSIC. Puede verse que los picos de coherencia más elevados están alrededor del primer armónico, segundo armónico y en la frecuencia fundamental de la onda lenta. Obteniéndose, para este segmento de análisis, un valor de coherencia entre superficie y yeyuno de 0.994 y 0.866 en

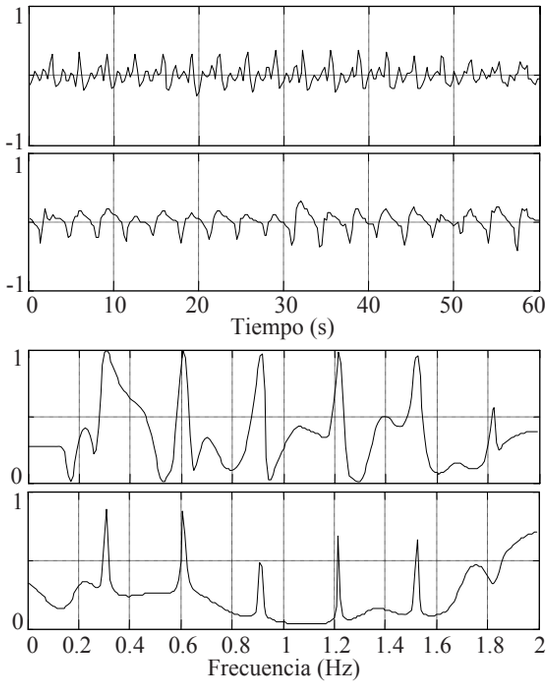


Figura 5.*Análisis de un minuto de señal del EEnG, a) señal en superficie abdominal, b) señal interna en yeyuno, c)respuesta de la función de coherencia estimada con ARM, d) respuesta de la función de coherencia estimada con MUSIC*

torno a la frecuencia 0.308 Hz asociada a la onda lenta intestinal), con la función de coherencia estimada con ARM y MUSIC respectivamente. Por lo tanto, este valor elevado coherencia podría indicar que se tiene una muy buena similitud entre el registro interno y el externo del EEnG.

En condiciones reales, aplicando la función de coherencia estimada con ARM y MUSIC a las señales del EEnG podría proporcionar mejores resultados en la identificación de las componentes involucradas en las señales que la basada en el periodograma al evaluar registros de corta duración de las señales de EEnG. Lo que es una de las características deseada en la evaluación clínica. Además, los problemas de varianza que presenta el periodograma al evaluar la función de coherencia con registros de corta duración, pueden solucionarse con los estimadores ARM y MUSIC, haciendo que la función de coherencia presente una respuesta más suavizada, con mejor resolución en frecuencia y menos datos [9].

4. Conclusiones

Los resultados demuestran las mejores prestaciones de las técnicas ARM y MUSIC para estimar la función de coherencia con respecto a los resultados de la función de coherencia basada en el periodograma, que es normalmente el método empleado más habitualmente. Estas prestaciones se han valorado en términos de similitud, mediante el sesgo, y de variabilidad, mediante el cálculo del RECM. La técnica ARM es superior a las otras dos técnicas de estimación en similitud. Mientras que la técnica MUSIC lo es en variabilidad. Los métodos AR y MUSIC pueden ser una mejor alternativa para evaluar la función de coherencia aplicada a las señales del EEnG que el periodograma.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (TEC2010-16945) y al instituto Tecnológico de Minatitlán.

Referencias

[1] Grewal, M., Grewal, M., Ning, T., & Bronzino, J. D., "Coherence analysis of EEG via multichannel AR modeling", in *Bioengineering Conference*, 1988., *Proceedings, Fourteenth Annual Northeast*, T. Ning, ed., pp. 245-248.

[2] Bendat J.S., Piersol A.G., Random Data: Analysis & Measurement Procedures, 3rd edn, Wiley-Interscience, New York, 2000.

[3] Cadzow, J., Cadzow, J., Solomon, O., Jr., "Linear modeling and the coherence function", Acoustics, Speech, and Signal Processing, IEEE Transactions on, vol. 35, 1987, no. 1, pp. 19-28.

[4] Martinez-De-Juan, J. L., Saiz, F. J., Silvestre, J., & Ponce, J. L., "Identification of the slow wave of small bowel myoelectrical activity by surface recording", 2001, pp. 2024-2027.

[5] Martinez-De-Juan, J. L., Garcia-Casado, J., Ye, Y., Guardiola, J. L., & Ponce, J. L., "Signal Noise Ratio of Small Intestine Myoelectrical Signal Recorded from External Surface", Engineering in Medicine and Biology Society, 2006.EMBS '06.28th Annual International Conference of the IEEE, 2006, pp. 1653-1656.

[6] Kitlas, A., Oczeretko, E., Swiatecka, J., Borowska, M., Laudanski, T., "Uterine contraction signals--Application of the linear synchronization measures", European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, vol. 144, no. Supplement 1, 2009 ,pp. S61-S64.

[7] Yao, B., Salenius, S., Yue, G. H., Brown, R. W., & Liu, J. Z. (2007), "Effects of surface EMG rectification on power and coherence analyses: An EEG and MEG study", Journal of Neuroscience Methods, vol. 159, no. 2, pp. 215-223.

[8] Kay, S. M. & Marple, S. L., Jr., "Spectrum analysis A modern perspective", Proceedings of the IEEE, 1981,vol. 69, no. 11, pp. 1380-1419.

[9] Bortel, R. & Sovka, P., "Approximation of statistical distribution of magnitude squared coherence estimated with segment overlapping", Signal Processing, 2007, vol. 87, no. 5, pp. 1100-1117.

[10] Chan, Y. & Miskowicz, R., "Estimation of coherence and time delay with ARMA models", Acoustics, Speech and Signal Processing, IEEE Transactions, 1984, vol. 32, no. 2, pp. 295-303.

[11] Narasimhan, S. V., Reddy, G. R., Plotkin, E. I., & Swamy, M. N. S., "Group delay based magnitude square coherence estimation by an ARMA model", Signal Processing, 1995, vol. 46, no. 3, pp. 285-296.

[12] Garcia-Casado J., Martinez-de-Juan J.L., Ponce J.L. "Noninvasive measurement and analysis of intestinal myoelectrical, activity using surface electrodes", IEEE Transactions on Biomedical Engineering., 52, pp. 983-991, 2005.

Registro electrónico para pacientes de EPOC hospitalizados por exacerbación de su enfermedad

D. González Rodríguez[1], D. Sanchez Morillo[1], A. León[2], M. López Coello[3], L.F. Crespo Foix[1]

[1] Grupo de Ingeniería Biomédica y Telemedicina, Universidad de Cádiz, Cádiz, España, daniel.morillo@uca.es

[2] Servicio de Neumología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España.

[3] Dpto. Lenguajes y Sistemas Informáticos, Universidad de Cádiz, Cádiz, España.

Resumen

El objetivo de este trabajo es el de proporcionar una herramienta de seguimiento para pacientes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hospitalizados por exacerbación o agudización de su trastorno. La Historia clínica electrónica (HCE) gestiona ciertos datos clínicos pero entre ellos no se encuentra el seguimiento específico de este colectivo cuando sufre ingresos hospitalarios. A través de esta aplicación se pretende proporcionar a los especialistas médicos una herramienta para el seguimiento y la recogida de sistemática datos (cuestionarios, análisis clínicos, auscultaciones digitalizadas). Se trata de facilitar a facultativos e investigadores ciertos útiles para la explotación científica de datos, resultados y experimentos médicos.

1. Introducción

La patología pulmonar es una de las principales causas de enfermedad a nivel mundial y destaca por su prevalencia y morbi-mortalidad la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco, aunque sólo una cuarta parte de los fumadores desarrolla EPOC [1]. La exposición continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados también se ha asociado a EPOC [2,3].

La patología pulmonar obstructiva crónica es la máxima responsable de alto índice de reingreso hospitalario (RH) en España [4] y en consecuencia lleva asociada unos altos costes para el sistema sanitario.

Es interesante observar el reparto asistencial en el seguimiento clínico de los pacientes con EPOC. Para pacientes de grado leve, este seguimiento puede efectuarse correctamente en los niveles de atención primaria. No es el caso de los pacientes graves o severos que requieren supervisión de especialistas neumólogos, generalmente desde unidades hospitalarias.

1.1. Exacerbaciones

El 80% de los pacientes con EPOC presentan agudizaciones periódicas de sus síntomas, conocidas como exacerbaciones, que suelen aumentar progresivamente en frecuencia e intensidad, constituyendo uno de los factores determinante de la mala calidad de vida de estos enfermos [5] y una causa frecuente de muerte [6]. Una exacerbación de la EPOC es un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico.

Hasta el momento no existe cura para los pacientes que padecen esta enfermedad, sin embargo un adecuado tratamiento y un cambio en el estilo de vida, puede hacer que el paciente se sienta mejor, se encuentre más activo y se retrase la evolución de la enfermedad.

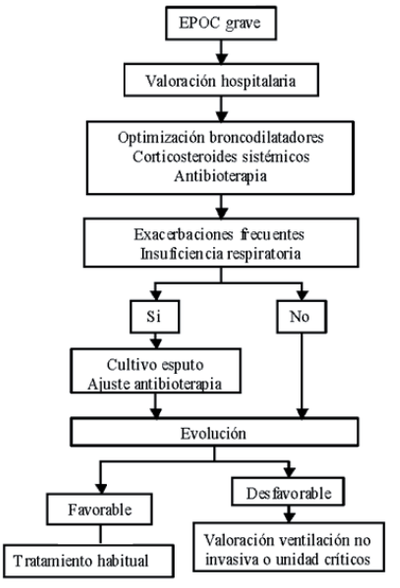


Figura 1. *Tratamiento hospitalario de las exacerbaciones [7].*

Estas agudizaciones de la enfermedad, que en su amplia mayoría tienen un origen infeccioso, conllevan en un número elevado de casos la hospitalización del paciente, que se ve sometido durante su estancia hospitalaria a un tratamiento estabilizador. La evolución de su estado durante el periodo de internamiento es analizada por especialistas neumólogos.

1.2. Tratamiento hospitalario

Un esquema del manejo hospitalario de la exacerbación se muestra en la figura 2 [7]. En la unidad de urgencias se realizan diversas pruebas (hemograma,

electrocardiograma, radiografía de tórax, gasometría arterial), así como una determinación plasmática de creatinina, iones y glucemia. En aquellos pacientes con posibilidad de infección (por exacerbaciones frecuentes o con EPOC que curse con insuficiencia respiratoria) es también necesaria la recogida de una muestra de esputo antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

En la actualidad, no existe un software específico que abarque el estudio completo y personalizado de los pacientes crónicos que padecen esta enfermedad. En el caso de la plataforma DIRAYA (sistema que se utiliza en el sistema sanitario público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica), la información obtenida de las pruebas más relevantes que realizan los especialistas, es almacenada en la historia clínica junto a todos los datos médicos generales del paciente. Pero existen algunos aspectos que esta tecnología no tiene implementados:

- Algunas exploraciones realizadas al paciente, como las auscultaciones se pierden en la práctica y no son almacenadas para su posible investigación.
- No es posible guardar el resultado de cuestionarios ad-hoc para el estudio y seguimiento de los pacientes.
- En la mayoría de los sistemas de gestión de la historia clínica no se almacenan numerosos detalles y observaciones de las entrevistas y estudios realizados al paciente.

Por ello, el objeto de este proyecto es proporcionar a los especialistas e investigadores una herramienta práctica capaz de recoger y posteriormente analizar datos diarios de la evolución de pacientes crónicos de EPOC durante su estancia hospitalaria por exacerbación. Se proporciona un entorno que permite al facultativo acceder y modificar con facilidad a la información relevante de estos pacientes.

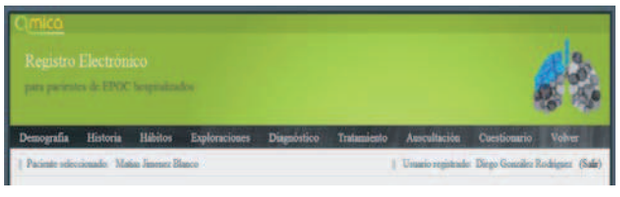


Figura 2. *Módulos implementados a partir de las especificaciones de la Unidad de Neumología.*

2. Información registrada

La aplicación ofrece al usuario los 8 módulos siguientes (Figura 2):

- *Demografía*: Incluye datos demográficos generales del paciente.
- *Historia:* Incluye una relación detallada de eventos de hospitalización en planta o en el servicio de urgencia (Ingresos en planta, UCI o urgencias, con o sin ventilación mecánica no invasiva, o asistencia no programada a ambulatorio),
- *Hábitos:* Con información antecedentes familiares y laborales y a posibles hábitos de enolismo y tabaquismo.
- *Exploraciones:* Detalle de pruebas y exploraciones complementarias realizadas al paciente, con datos sobre: hemograma, coagulación, bioquímica, espirometría, gasometría, volumen pulmonar y difusión, electrocardiograma, ecocardiografía transtorácica, test de marcha de 6 minutos y cultivo de esputos (Figura 3).

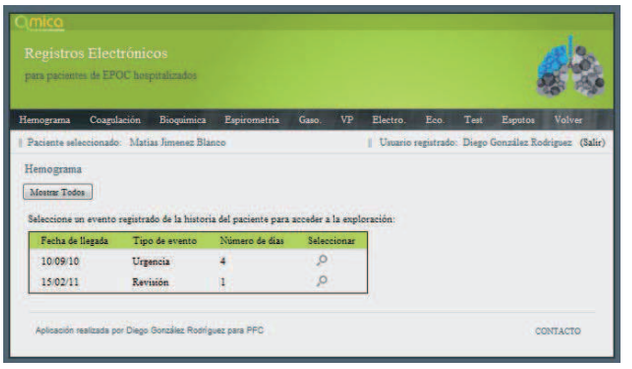


Figura 3. *Exploraciones complementarias.*

- *Diagnóstico:* Con información sobre diagnósticos respiratorios previos, comorbilidades (enfermedades cardiacas o metabólicas, renales, hepáticas o psiquiátricas).
- *Tratamiento:* Descripción de la prescripción de fármacos y sus pautas en cada evento (ingreso).
- *Auscultaciones:* Este módulo gestiona las exploraciones realizadas diariamente al paciente permitiendo incorporar a la base de datos los ficheros proporcionado por un estetoscopio digital (formato de audio tipo WAV). Estos ficheros son utilizados para la extracción de parámetros y la generación de graficas de tendencia que facilitan el análisis de la evolución del paciente (Figura 4).
- *Cuestionario:* Contiene un histórico de las respuestas del paciente a un cuestionario automatizado para la detección precoz de exacerbaciones, actualmente en estudio de validación. Este módulo permite recoger información valiosa de los sujetos exacerbados durante su estancia hospitalaria para facilitar la inferencia de resultados en una etapa investigadora ulterior.

2.1. Informe de necesidades

En los siguientes puntos se detallan algunas de las tareas más relevantes de la aplicación además de los usuarios que deben de llevarlas a cabo:

- La aplicación mantiene un sistema de seguridad de los datos que almacena. Para ello restringe el acceso a usuarios autorizados.

Figura 4. *Alta de una nueva auscultación.*

- Existen varios perfiles de uso: jefe del servicio (con privilegios de administración), especialista neumólogo, con acceso de lectura/escritura a toda la información de los pacientes, personal de enfermería (con permiso de lectura) o personal de secretaría, con capacidad para manipular datos demográficos.
- Cuando un paciente llega al hospital para ser tratado, se produce un evento paciente/hospital, que debe ser registrado junto a la información relevante, como la fecha o el tipo de evento.
- De cada auscultación, el fichero almacena en el servidor el fichero de sonido correspondiente. Mediante la ruta de este fichero que puede encontrarse almacenada en la base de datos, el usuario puede descargarlo o reproducirlo.
- Cada vez que el usuario almacena una auscultación, el sistema obtiene una serie de parámetros a partir del fichero de audio con el objetivo de mostrar en un gráfico la evolución del paciente (Figura 5).

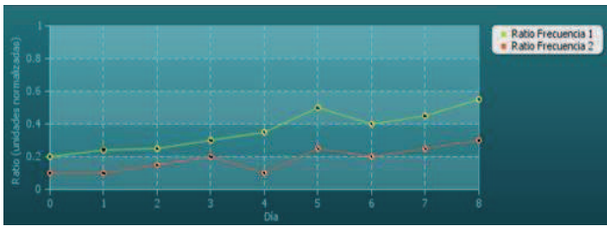


Figura 5. *Gráfico de tendencia calculada a partir de las auscultaciones.*

- Los pacientes se identifican en el sistema mediante el número de historia clínica (NHC), que es el número de identificación del paciente en el sistema sanitario.
- La información de un paciente solo se eliminará en casos excepcionales. Los pacientes del sistema son crónicos y por tanto nunca dejan de pertenecer al sistema, ni siquiera tras su fallecimiento ya que los datos registrados pueden ser de utilidad para el investigador.

3. Requisitos software y hardware

Esta aplicación multiusuario ha sido programada en el lenguaje de programación PHP, que se adapta adecuadamente al tamaño, duración y alcance del proyecto. Para optimizar el desarrollo de la aplicación, se ha empleado el framework Symfony.

El sistema está diseñado e implementado utilizando el paradigma de la programación orientada a objetos [8], poseedora de grandes ventajas frente a la programación estructurada. Para ello se definió una arquitectura multicapa, una descripción de objetos (clases), bloques de construcción del sistema, y una descripción de la comunicación, para permitir la fluidez de los datos entre las capas.

La arquitectura del software de un sistema es la estructura de las estructuras del sistema. Este concepto define los componentes del software, y las relaciones que existen entre ellos [9]. El diseño del sistema ha sido llevado a cabo mediante una arquitectura de tres capas (presentación, dominio y gestión de datos) que proporciona un sistema fácil de mantener, favorece la reutilización de código, separa la interfaz de la implementación, mejora la cohesión de elementos semejantes y es portable a todas las plataformas (Figura 6). Se ha definido por tanto que la aplicación posea una estructura centrada en la flexibilidad ante los cambios y la reutilización.

Figura 6. *Arquitectura de tres capas.*

- La capa de gestión de datos, se encuentra en el nivel más bajo de abstracción y es responsable de interactuar con el sistema gestor de bases de datos o con el sistema gestor de ficheros. En este caso interactúa con el sistema gestor de datos MySQL.
- La capa de dominio es la capa de nivel intermedio, encargada de implementar las funcionalidades del sistema.
- La capa de presentación es la capa con el nivel más alto de abstracción y más cercana al usuario.

Es responsable de la interacción con el usuario del sistema software.

Para el diseño de la base de datos se tuvo en cuenta que en la mayoría de los casos un paciente podía tener asociado más de un estudio, y que a su vez cada estudio podía estar formado por una o varias series. La base de datos se encuentra formada por 17 tablas (ver modelo entidad relación en Figura 7).

Dentro del mercado de bases de datos con licencia GPL, se ha utilizado el gestor MySQL, muy popular por el tipo de licencia y por la velocidad de procesamiento. La decisión de seleccionar ésta base de datos se ha visto reforzada porque forma parte del conjunto de herramientas instaladas en el servidor de proyectos del Hospital Puerta del Mar de Cádiz, que es el lugar donde ha puesto en producción la aplicación.

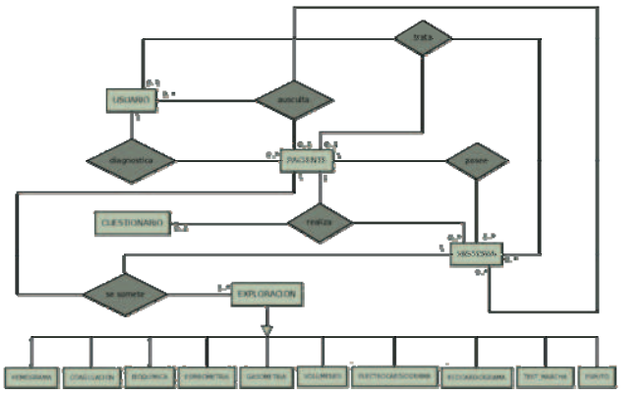


Figura 7. *Modelo Entidad Relación.*

El entorno de desarrollo se definió sobre la tecnología XAMP (S.O. Windows, Servidor Web Apache, Gestor de base de datos MySQL y lenguaje de programación PHP) utilizando el framework de desarrollo Symfony.

El proyecto se compone físicamente de un equipo servidor conectado a la intranet hospitalaria con el software necesario para atender las solicitudes de los equipos clientes, sin importar su arquitectura.

El componente lógico del proyecto es por tanto un software desarrollado en PHP, con un soporte de base de datos en MySQL. Los clientes deben contar con un navegador (cliente HTML).

4. Conclusión

El presente trabajo está impulsado por la necesidad de soluciones para el estudio completo y personalizado de pacientes crónicos de EPOC, hospitalizados durante una exacerbación de su enfermedad. Es por ello por lo que se ha desarrollado una herramienta ad-hoc, adaptada totalmente a la demanda de los especialistas sanitarios, que posibilita la recogida sistemática de información de los pacientes a lo largo del ingreso. Ello facilitará la realización de estudios tanto transversales como longitudinales que manejen variables clínicas de este colectivo en situaciones tan excepcionales como los ingresos en planta hospitalaria.

Agradecimientos

Este trabajo se ha desarrollado en el marco del proyecto Europeo AMICA (Autonomy, Motivation and Individual Self Management for COPD patients), financiado en la primera convocatoria del programa Ambient Assisted Living (AAL) [10].

Referencias

[1] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. ,1977, vol.1, pp. 1645:8.

[2] Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. , 2006, vol. 27, pp. 542:546.

[3] Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. , 1998, vol. 158, pp. 49:59.

[4] Roige J, Miquel C. El reingreso en un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc),* 1994, vol. 103, pp. 317.

[5] SEEMUNGAL T A R. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, vol. 157, pp. 1418:22.

[6] MCCRORY D C, BROWN C, GELFAND S E, BACH P B. Management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001, vol. 119, pp. 1190-1209.

[7] Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008, vol. 44, pp. 271-281.

[8] Smith DN. Concepts of object-oriented programming. New York: McGraw-Hill; 1991.

[9] Bass, P.Clements y R. Kazman. Software Architecture in Practice. 2ª de. AddisonWesley. 2003

[10] Página web oficial de AMICA (Autonomy, Motivation & Individual Self-Management for COPD Patients) http://www.amica-aal.com/ (Consultada: Septiembre 2011).

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Jornadas REDINBIO

Auditorio Ramon y Cajal: La Caixa , Aula A

VII Jornadas REDINBIO

Miércoles 16-11-2011

17.30 – 19.00 Sesión I. Presentación líneas de investigación de los diferentes grupos REDINBIO
Auditorio Ramón y Cajal
Moderador: Pere Caminal

- Red Temática en Ingeniería Biomédica (REDINBIO). Pere Caminal
- Fundación CARTIF, División de Ingeniería Biomédica. Javier Pérez Turiel
- U. Málaga, Instituto Andaluz de Automática Avanzada y Robótica, Grupo de Bioingeniería. Víctor F. Muñoz
- U. Politécnica de Catalunya, Grup de Robòtica Intelligent i Sistemes (GRINS). Manel Frigola
- U. Politécnica de Madrid, Centro de Tecnología Biomédica de la UPM, Francisco del Pozo
- U. Politécnica de Madrid, Grupo de Tecnología de Imágenes Biomédicas (BIT-UPM). Andrés Santos

Jueves 17-11-2011

9.00 – 10.30 Sesión II. Presentación líneas de investigación de los diferentes grupos REDINBIO
Sala B
Moderador: Enrique Gómez

- U. Politécnica de Madrid, Grupo de Bioingeniería y Telemedicina. Enrique Gómez
- U. Politècnica de Valencia, Biomedical Synergy. José Joaquín Rieta
- U. Politécnica de Catalunya, División de Instrumentación y Bioingeniería del CREB-UPC. Benjamín Sánchez
- U. Politécnica de Catalunya, División de Señales y Sistemas Biomédicos del Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB). Pere Caminal
- U. Zaragoza, Grupo de Mecánica Estructural y Modelado de Materiales del I3A. CIBER-BBN. Javier Bayod
- CSIC, Group of Ultrasound for Medical and Industrial Applications-UMEDIA, Carlos Fritsch

11.30 – 13.00 Sesión III. Presentación líneas de investigación de los diferentes grupos REDINBIO
Sala B
Moderador: Pablo Laguna

- U. Zaragoza, Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones (GTC) Señal biomédica. CIBER-BBN. I3A. Pablo Laguna
- U. Valencia, Grupo de Procesado Digital de la Señal. Juan Guerrero
- Biomedical Signal Processing and Interpretation (BIOSPIN), Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC). Raimon Jané
- U. Politécnica de Valencia, Grupo de Bioelecrónica (GBIO-E). Francisco Javier Saiz

- U. Miguel Hernández, Grupo de Neuroingeniería Biomédica (Nbio). José María Sabater
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Grupo de Bioingeniería. Ramón Ceres

15.30 – 16.30 Sesión IV. Presentación líneas de investigación de los diferentes grupos REDINBIO

Sala B

Moderadora: Laura Roa

- U. Castilla–La Mancha, VISILAB - Grupo de Visión y Sistemas Inteligentes. Gloria Bueno
- U. Sevilla, CIBER BBN – GIB. Luis Javier Reina
- U. Valladolid, Grupo de Ingeniería Biomédica de la UV. Jesús Poza

CASEIB
2011
XXIX
Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica

Seminario RETADIM

Moderador: Victor F. Muñoz Martínez
Aula B: Philips

Seminario

"La Robótica en el ámbito de la salud. Robótica quirúrgica"

Jueves 17 de noviembre de 2011

Organizado por la red RETADIM del Plan Nacional.

Programa preliminar:

Hora	Ponencia
15:30	**Formación e Investigación Quirúrgicas: Experiencia del CCMIJU.** Francisco M. Sánchez Margallo. Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón
16:00	**Nuevas tendencias en la cirugía mínimamente invasiva.** Víctor F. Muñoz Martínez. UMA
16:30	Robots con morfología tipo gusano para cirugía mínimamente invasiva. Juan Carlos Fraile Marinero. Universidad de Valladolid- CARTIF
17:00	**Simuladores quirúrgicos para MIS** José María Sabater Navarro. Universidad Miguel Hernández
17:30	**Sistema robotizado de ayuda en cirugía ortopédica** ManelFrigola. UPC
18:00	**Mesa redonda: La problemática de la transferencia de tecnología en el ámbito de la robótica aplicada la cirugía.** V. F. Muñoz, J. Pérez Turiel, J. M. Sabater, Manel Frigola, CCMIJU. (Francisco M. Sánchez Margallo. Modera: R. Ceres
18:30	Clausura

Coordinador del Seminario: Víctor F. Muñoz Martínez, vfmm@uma.es

Índice de autores

Abella, M. 437, 519, 661
Abásolo Baz, D. 377
Abellán Rubio, E. 673
Acha-Piñero, B. 467
Aguilar, C. 329, 611
Aguilar, M. 251
Aguirre, J. 603
Aja-Fernández, S. 199, 321, 441
Alba Martínez, J. 245
Alberola Rubio, J. 185, 359
Alberola-López, C. 55, 199, 343, 441, 607, 733
Alcañiz Raya, M. 63, 99, 107, 133, 137, 141, 289, 411, 527
Alcaraz Martínez, R. 45, 397, 559
Alemán, Y. 71
Alesanco Iglesias, Á. 59, 255, 493, 501
Almeida, R. 449
Alonso Blancas, G. 15
Alonso Sánchez, F.J. 81, 129, 423
Alonso, E. 173, 641, 685
Álvarez González, D. 373
Álvarez, R. 251, 485, 531
Alvarez, V. 583
Ambrosio Lazaro, R.C. 15
Amer Oliver, J.C. 489
Amo Fernández, J.M. 599, 693
Andrés, C. 575
Aramendi, E. 173
Arana Alonso, S. 11, 347, 351
Arce Diego, J.L. 237, 657
Arcentales, A. 475
Astorga, S. 543
Atienza, F. 393
Avazbeigi, M. 333
Ayala, U. 173, 641, 685
Azúa, J. 501
Bachiller Matarranz, A. 115, 119, 189
Bailón, R. 193
Balaban, E. 725
Barbarov Rostán, G. 271, 363
Barrio-Arranz, G. 199
Bartra, A. 193
Bataller Mompéan, M. 389
Becerro, S. 11
Bejarano Borrega, Á. 241
Benavente, A. 11
Benito Peinado, P.J. 181
Benito, M. 457
Benito, S. 475
Berjano Zanón, E. 245, 339, 431
Bernabeu Guitart, M. 125
Bernabeu, A. 99
Berné, P. 385, 645
Bertelsen Simonetti, Á. 307
Blasco Giménez, R. 245
Bolea, J. 449
Bolz, A. 29
Bonilla Carrión, E. 701
Borro Yágüez, D. 307, 427
Bosca, G. 485
Bravo Barrio, F. 729
Brugada, J. 385, 645
Brugada, R. 385, 645
Brugger, S. 411
Brunel Montaner, H. 445, 579
Bruña, R. 555
Bruque, J.M. 89
Buchart, C. 427
Bueno, G. 111, 329, 611
Bustos García de Castro, P. 551
Caballero Hernández, R. 125, 669
Cabrero-Fraile, F. 677, 705
Cabrero-Hernández, A. 677, 705
Cáceres Taladriz, C. 125, 145, 281, 285, 293, 297, 669, 697, 701
Cadavid, B. 251
Caiani, E.G. 449
Calduch Selma, F. 133
Callejón Leblic, A. 259
Calles Vázquez, M.C. 673
Calvillo-Arbizu, J. 151
Calvo Bonacho, E. 133
Calvo, F.A. 311
Camacho-Márquez, Á. 311
Caminal, P. 163, 167, 475
Campoy Fernández, J. 619
Capel, I. 539
Caravaca Moreno, J. 389
Cardona, K. 463
Carmona, M. 251, 485
Carreres Rodríguez, A. 115
Carretero, J. 661

Casaseca de la Higuera, P. 343, 607, 733
Castelló Mercé, P. 681
Castilla López, D. 107
Cavero, E. 59, 501
Chamorro Servent, J. 457, 603
Chausa, P. 145, 297
Chavarrías, C. 457
Chmarra, M.K. 403, 567
Climent, A.M. 3, 37, 225, 385, 393, 645
Colomer, C. 141, 289
Conde Geli, A.A. 717
Cordero-Grande, L. 55, 211, 441
Córdoba-Claros, A. 277
Corral García, J. 241
Cortés Polo, D. 241
Cortés, M. 411
Costa Boned, Ú. 293, 523
Crespi Heredia, M.A. 489
Crespo Foix, L.F. 543, 749
Crespo, M. 543
Cuadri Benitez, P. 595
Cubero, J. 81
Curiale, A.H. 321
Cussó, L. 67
Dankelman, J. 403, 567
de Juan-Pardo, E. 93
de Leiva, A. 539
de León, B. 251, 485, 531
de Luis García, R. 441
de Miguel Bilbao, S. 471
de Molina, C. 437
de Poorter, A. 263
del Campo Matías, F. 373
del Milagro Fernández, M. 611
Del Pozo, F. 555, 741
Déniz, Ó. 111, 329, 611
Desco, M. 67, 71, 207, 311, 437, 457, 519, 603, 661, 725
Díaz Rodríguez, S. 535
Díaz, R. 251
Diaz-de Cerio, E. 7
Díaz-Güemes Martín-Portugués, I. 7, 355, 419, 737
Doblaré, M. 303
Doncel Juárez, I. 717
Echegaray, G. 427
Enciso-Sanz, S. 419, 737
Escayola, J. 255, 267, 729
Estudillo Valderrama, M.A. 271, 363
Fanjul Vélez, F. 237, 657
Febles Santana, V.M. 471
Fernández de Aldecoa, J.C. 471
Fernández Pérez, Á. 547, 563, 701
Fernández Tejada, J.C. 159, 587
Fernández, A. 119, 189
Fernández, F. 575
Fernandez, M.M. 329
Fernandez-de-Manuel, L. 207
Ferrero (Jr), J.M. 3
Ferrero, J.M. 463
Ferri, J. 137
Fiz Fernández, J.A. 177, 453, 653
Fonseca, A. 385
Fontanilla Arranz, P.L. 315, 689
Fontenelle, H. 315
Font-Llagunes, J.M. 81, 129
Fragua, J.A. 251, 485, 531
Freire Macias, J.M. 595
Fuentes Rodríguez, V. 133
Fuertes Cebrián, J.J. 99
G Casado, J. 583
Gallardo-Caballero, R. 103, 713
Gallardo-Moreno, A.M. 89
Galván-Sierra, J.C. 89
Garamendi, J.F. 215
Garcia Aracil, N. 219
Garcia Casado, F.J. 185, 359, 745
García Ferri, L.A. 633
García Gadañón, M. 119, 189, 377
Garcia Laffitte, E. 595, 599, 693
García Moros, J. 59, 255, 267, 493, 501, 729
García Moruno, L. 23, 423, 681
García Pacheco, J.L. 531
García Pérez, J. 155
García Rudolph, A. 125, 145, 281, 285, 297, 669, 697
García, A. 297
García, A. 721
García, J. 251
García, J. 661
Garcia, V.M. 225
García-García, F. 181, 515
García-Manso, A. 103, 713
García-Molina, A. 281, 285, 669, 697
García-Orellana, C.J. 103, 713

García-Palacios, A. 107
García-Sáez, G. 481, 497, 515, 539
García-Sagredo, P. 485, 531
García-Vázquez, V. 311, 519
García-Villalba, C. 67, 519, 725
Garde, A. 381
Gayá Moreno, F. 203
Gea Guiral, J. 453
Giraldo, B.F. 381, 475
Gómez Aguilera, E.J. 125, 145, 181, 203, 229, 263, 281, 285, 293, 297, 303, 315, 403, 407, 415, 481, 507, 511, 515, 523, 535, 539, 547, 563, 567, 665, 669, 689, 697, 701
Gomez Aranzadi, M. 351
Gómez González, E. 51, 595, 599, 693
Gómez Martín, C. 241
Gómez Pérez, C. 125, 523
Gómez, C. 119, 189
Gómez, G. 583
Gómez, J.F. 463
Gómez-Borrallo, J. 677, 705
Gómez-Cia, T. 467
González González, A. 23, 423, 681
Gonzalez Marcos, A.P. 619
González Núñez de Arenas, L. 633
González Palmero, S. 281
González Rivas, L.M. 665
González Rodríguez, D. 749
González Sánchez, J.L. 241
González Vidal, F. 263
González, A. 225
González, D. 173, 641, 685
González, M.A. 251, 485, 531
González, P. 99, 411
González-Martín, M.L. 89
González-Suárez, A. 339, 431
González-Velasco, H.M. 103, 713
Grandas, F.J. 71
Guasch, F. 367
Guerrero Martínez, J. 389
Guillem, M.S. 3, 37, 385, 393, 645
Guixeres Provinciale, J. 107
Gutiérrez Tobal, G.C. 373
Gutierrez, A. 333
Guzmán, J. 71
Hansford, D. 351
Heredia Jiménez, A.H. 15
Hernández Armas, J.A. 471
Hernández Sánchez, S. 155
Hernández Soto, L. 133
Hernández, A. 263
Hernández, J.J. 229
Hernández-Tamames, J.A. 215
Hernando Pérez, M.E. 181, 229, 263, 481, 497, 507, 511, 515, 539
Herrera, I. 427
Herrera-Rincón, C. 7, 277
Herrero Camarano, R. 107
Hidalgo Paniagua, A. 571
Homs Corbera, A. 367
Hornero Sánchez, R. 115, 119, 189, 373, 377
Hornero Sos, F. 45, 397
Hosseinnia, H. 81, 129
Iniesta, J.M. 497
Irusta, U. 685
Isaila, F. 661
Jané, R. 29, 177, 381, 453, 649, 653
Jansen, F.W. 403, 567
Jiménez, N. 741
Jimenez-Carretero, D. 207
Jimeno Bulnes, N. 115
Jorge, E. 485
Juanes-Méndez, J. 677, 705
Juste Abascal, J.F. 603
Lage, E. 519
Lago Alvarado, A. 481
Lago Ángel, M.A. 527
Laguna, P. 41, 193, 449
Lamata de la Orden, P. 403, 535, 567
Lapresa, L. 489
Lara Vega, A. 159, 587
Larrey-Ruiz, J. 411
Lasierra Beamonte, N. 255
Lázaro Jareño, J. 241
Led, S. 267, 721
Ledesma-Carbayo, M. 207
Lemus Prieto, F. 241
León Jiménez, A. 543, 749
Liberos Mascarell, A. 37, 225
Liria, E. 661
Llamedo Soria, M. 33
Llamedo, M. 449
Llanes, D. 583
Llorach, R. 575

Lloréns, R. 133, 137, 141, 289
Loor-Flores, M. 277
López Coello, M. 749
López, A. 251
López, F. 485, 531
López, R. 145, 297
López-Mir, F. 411
Lorenzo, J.A. 697
Lucas Hernández, M. 19, 23, 159, 355, 423, 587, 681
Lugrís, U. 81, 129
Luna Serrano, M. 203, 563, 665, 701
Macías-Macías, M. 103, 713
Maestú, C. 555, 741
Maestú, F. 555
Maldonado Aranda, J.J. 527
Malo, R. 251
Malouli Idrissi, M.E. 629
Malpica, N. 325
Manzano Gómez, P. 571
Marcano, A. 145, 297
Marco, S. 333
Marcos Martín, J.V. 373
Marín Alonso, O. 155, 591
Marín, C. 137, 289
Marinetto, E. 311
Marín-Izquierdo, S. 277
Martín Fernández-Gallardo, T. 325
Martín Martínez, D. 607
Martín, A. 215
Martín, C. 85
Martínez Cortés, J.P. 33
Martínez de Espronceda, M. 267, 721
Martínez de Juan, J.L. 745
Martínez de Tejada, G. 347
Martinez Espinosa, I.V. 507, 511
Martínez Martínez, F. 527
Martínez Pérez, Á. 445, 579
Martínez Rodrigo, A. 559
Martínez, I. 267, 729
Martínez, J.P. 449
Martinez-Caballero, S. 583
Martínez-Llorens, J.M. 453
Martínez-Martínez, V. 733
Martínez-Moreno, J.M. 281, 669, 701
Martínez-Sarriegui, I. 497
Martín-Fernández, M. 199, 211, 343, 441, 607, 733
Massanet Vila, R. 163, 445, 579
Mateo, J. 623
Mateos Pérez, J.M. 67
Maynou, J. 163, 167
Medina Casanovas, J. 293, 523
Meiser, V. 315
Melià Aguiló, M.N. 717
Melián del Castillo, M.R. 471
Mellado García, J.M. 507, 511
Melo Uribe, J. 307, 709
Merino-Caviedes, S. 211, 441
Mesa Gresa, P. 137, 141, 289
Mesquita, J. 653
Mijares, J. 583
Millán Cantero, H. 599, 693
Millet, J. 3, 37, 225, 385, 393, 645
Miquel Estrugo, A. 271
Mir Payeras, B. 489
Molina Nájera, F. 285
Monserrat Aranda, C. 527
Montero-Rodríguez, Á. 497
Montesinos, P. 457
Morales, S. 63
Morcillo, E. 85
Morell Vilaseca, M. 281, 285, 697, 701
Moreno del Pozo, J. 19, 407, 551, 571
Moreno Vazquez, J.J. 745
Moreno, A. 583
Moreno, P.A. 263
Morera, J. 177, 453, 653
Morgenstern, C. 29
Moyano-Cuevas, J.L. 419, 737
Mujika Garmendia, M. 347, 351
Muñoz, A. 251, 255, 485, 531
Naranjo Hernández, D. 259, 271, 363
Naranjo Ornedo, V. 63, 99, 411
Navarro, M.D. 137, 289
Navas, F.J. 71
Navea, A. 63
Nevado, Á. 555
Niegowski, M. 721
Nieto, F. 77
Noé, E. 141, 289
Olloqui Martín, E. 51
Olmo, A. 519
Opisso Salleras, E. 523

Oropesa García, I. 303, 403, 407, 535, 547, 563, 567
Ortega Beviá, J.M. 51
Ortega Quijano, N. 237, 657
Ortega-Morán, J.F. 547
Orúe Vega, Ó. 669
Otero Cabot, E. 51
Pacha-Olivenza, M.A. 89
Pagador, J.B. 19, 23, 159, 407, 423, 551, 587, 681, 737
Pahlm, O. 41
Pairó, E. 163
Panetsos, F. 7, 277
Paredes, J. 11
Pascau, J. 207, 311
Pascual, M. 251, 485, 531
Pastor, C. 111
Pedrón Torrecilla, J. 645
Perales Marín, A. 185, 359
Perera Lluna, A. 163, 167, 445, 575, 579
Pérez Carrasco, J.A. 467
Pérez de la Cámara, S. 251
Pérez de la Fuente, C. 697
Pérez Rodríguez, R. 293, 523
Pérez Sanz, T. 321
Pérez Sarasa, I. 591
Pérez, D. 63
Pérez, E. 347
Pérez, M.Á. 77
Pérez-Duarte, F.J. 355, 423
Pérez-Gandía, C. 229, 515
Pérez-Juste Abascal, J.F. 457
Peris, J.L. 303
Pierce, D. 415
Platonov, P. 41
Pons Crespí, M. 717
Pons Rubio, J. 489
Pons, B. 497, 515
Poza Crespo, J. 115, 119, 189, 377
Pozo, F. 531
Pozo, J. 251, 485, 531
Prats Boluda, G. 185, 359
Preguigueiro, E. 485
Pueyo, E. 41, 449
Ramirez Maluendas, D. 709
Ramón, E. 207
Ramos González, V. 471
Ramos, R. 385
Randerath, W. 29
Redondo, J. 267, 721
Reig, S. 71
Reina Tosina, L.J. 259, 271, 363
Repilado Regodón, J.M. 19
Rieta Ibáñez, J.J. 45, 397, 559, 623
Rigla Cros, M. 481, 497, 515, 539
Ringborn, M. 41
Ríos-Torres, M. 277
Rivera Fernández, A.P. 15
Roa Romero, L.M. 151, 233, 259, 271, 363
Rodrigo Bort, M. 37
Rodríguez Salgado, D. 23, 423, 681
Rodriguez Soler, J. 219
Rodríguez Vila, B. 315, 415, 689
Rodríguez-Herrero, A. 229, 515
Roig Rovira, T. 281, 285, 297, 697
Rojas, C. 3
Roldán Porras, V. 259
Román Rodríguez, M. 717
Román-Martínez, I. 151
Romanov, O.G. 237
Romero, D. 41
Romero, F. 81, 129
Romero, J. 71
Rosales Morales, O. 633
Royuela del Val, J. 343
Rubio Martín, Ó.J. 493
Ruiz Aguado, D. 343
Ruiz Cerda, J.L. 219
Ruiz de Gauna, S. 641
Ruiz Fernández, D. 591, 633
Ruíz Fernández, D. 155
Ruiz Martínez, E. 107
Ruiz Santos, A. 599, 693
Ruiz, J. 641
Rupérez Moreno, M.J. 527
Ruspini, E. H. 333
Sabater Navarro, J.M. 219
Saiz Rodríguez, J. 107, 463
Salas García, I. 237, 657
Salas Márquez, U. 15
Salgado, G.A. 77
Salido, J. 111, 329, 611
Salvador, C.H. 531
Samitier, J. 367, 637

Sánchez Fernández, J. 615
Sánchez Morillo, D. 543, 749
Sánchez Tapia, E. 307
Sánchez, J. 99
Sánchez, J. 71
Sánchez, S. 347
Sánchez-Contador Escudero, C. 489
Sánchez-González, P. 281, 303, 315, 403, 407, 415, 535, 547, 563, 567, 689, 701
Sánchez-Hurtado, M.A. 419
Sanchez-Jimenez, A. 7
Sánchez-Margallo, F.M. 7, 19, 23, 85, 159, 303, 355, 403, 407, 419, 423, 547, 551, 563, 567, 583, 587, 615, 673, 681, 737
Sánchez-Margallo, J.A. 403, 407, 423, 551, 563
Sánchez-Peralta, L.F. 419, 615, 737
Sancho, A. 93
Santamarta Gómez, D. 377
Santos, A. 207
Santos-Miranda, J.A. 311
Sanz, M. 501
Sarlabous Uranga, L. 453
Schiavi, E. 215
Schwaibold, M. 29
Seatovic, D. 315
Serrano López, A. 389
Serrano, L. 267, 721
Serrano-Gotarredona, C. 467
Sette, M. 315, 689
Sisniega, A. 437
Solana Sánchez, J. 285, 697
Solà-Soler, J. 177, 653
Somolinos, R. 251, 485, 531
Soria Fernández, J.M. 445
Soria Olivas, E. 389
Soria, F. 85
Soria, J.M. 579
Soriano Payá, A. 155, 591, 633
Sörnmo, L. 381
Sotaquira, M. 449
Soto, A. 219
Steblin, A. 697
Suarez Ramos, J. 599, 693
Suárez Rodríguez, D.S. 471
Subias, D. 515
Talaminos, A. 233
Tarjuelo Gutiérrez, J. 415
Tellado, J. 207
Tena-Dávila, M.J. 485, 531
Teresa Pérez, M. 211
Tolstik, A.L. 237
Topete, J. 741
Torets, C. 277
Tormos Muñoz, J.M. 125, 145, 203, 281, 285, 293, 297, 523, 665, 669, 697, 701
Torrado-Carvajal, A. 325
Torres Cebrián, A. 453
Torres, A. 623
Tous Llull, F. 717
Trénor, B. 463
Trigo, J.D. 267, 729
Trisán, A. 251
Trujillo Guillén, M. 245, 339, 431
Urra, O. 649
Usón-Gargallo, J. 355, 407, 419, 551, 673
Ussetti, P. 251
Valero, J. 359
Valle, M. 251
Vállez, N. 111, 329, 611
Vallverdú, M. 163, 167
Vaquero, C. 77
Vaquero, J.J. 67, 437, 457, 519, 603, 725
Vázquez Martínez, L. 93
Vegas Sánchez Ferrero, G. 321
Verdú-Monedero, R. 411
Vicente, J. 193
Vidal Samsó, J. 125
Vidal, A. 225
Vidal, J. 329, 611
Vilalta, G. 77
Vilalta, J.A. 77
Villán Villán, M.A. 523
Villanueva, E. 411
Villares García, R.J. 507, 511
Vinagre, B.M. 81, 129
Vizcaíno Dragón, Y. 107
Voss, A. 475
Wagner, G. 41
Ye Lin, Y. 185, 359, 745
Zamora, G. 519
Zarzoso Muñoz, M. 389
Zuzuarregui, A. 347