
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica

Unidad Culhuacán

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación

**Cancelación de la influencia de la respiración en
señal de variabilidad de la frecuencia cardiaca a
través de filtrado adaptativo**

Tesis que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de Ingeniería en Microelectrónica

Presenta

Raymundo Cassani González

Directores: Dr. Juan Carlos Sánchez García

M en C. Raúl Martínez Memije

Noviembre de 2012

Agradecimientos

Agradecimientos.

Abstract

In this thesis it is described the development and implementation of methodology based on the adaptive noise cancellation technique, this methodology has as goal the reduction of the respiration influence (through respiratory sinus arrhythmia) on the heart rate and therefore on the heart rate variability signal.

Electrocardiogram and respiration signals were obtained simultaneously using 240Hz sampling frequency. ECG signal was acquired using one lead electrocardiograph, whereas respiration was obtained by mechanics methods. Both signals were digitalized and saved in CSV files for their processing.

Three scenarios were proposed for the evaluation of the method presented. Each of the scenarios has different respiration rate characteristics. Heart rate variability was analyzed (in frequency domain) before and after the processing in order to estimate its power spectral density.

The population for the experimental phase consisted in 32 records from 11 people. A person were discarded leaving a sample of 30 records (10 people, 3 records each one).

At the results, it is observed that frequency components related to the respiration activity were reduced, meanwhile frequency components no-related to the respiration activity maintain their power or suffered a slight attenuation. Using the method proposed, it is possible to obtain a better estimation of the control exerted by the autonomic nervous system in the heart rate, therefore a better evaluation of the autonomic nervous system status.

Resumen

En este trabajo se describe el desarrollo y la implementación de una metodología basada en la cancelación adaptativa de ruido que tiene como finalidad la reducción de la influencia de la respiración (a través de la arritmia sinusal respiratoria) sobre la frecuencia cardiaca y con ello sobre la señal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Se adquirieron señales de ECG y respiración. La señal de ECG se obtuvo con la utilización de electrodos, mientras que la señal respiratoria fue obtenida midiendo indirectamente los cambios en el volumen torácico. Ambas señales fueron digitalizadas con una frecuencia de muestreo de 240Hz y almacenadas en archivos formato CSV para su posterior procesamiento.

Se propusieron un total de 3 escenarios, cada uno de ellos con diferentes características en la frecuencia respiratoria para evaluar el desempeño del sistema de cancelación adaptativa de ruido planteada. La señal de variabilidad de la frecuencia cardiaca es analizada en dominio de la frecuencia para estimar su densidad espectral de potencia antes y después de ser procesada.

La fase experimental constó de un total de 32 registros obtenidos de 11 personas. Para los resultados reportados en esta tesis, solamente se utilizaron 30 registros (10 personas en los 3 escenarios propuestos).

En los resultados se observó que los componentes espectrales asociados con la actividad respiratoria son reducidos, mientras que los componentes no asociados con la respiración sufrieron cambios no significativos. De esta manera se obtiene una mejor estimación del control ejercido por el sistema nervioso autónomo sobre la frecuencia cardiaca, y con esto una mejor evaluación del estado del sistema nervioso autónomo.

Planteamiento del Problema

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), especialmente en frecuencia, es utilizado para evaluar de manera indirecta el desempeño del sistema nervioso autónomo (SNA) en los humanos y en muchos animales. La VFC es definida como la variación entre la duración de dos ciclos cardíacos consecutivos, esta información es obtenida por medio del análisis de la señal de electrocardiograma (ECG). Como es el caso de las diversas señales biomédicas, la señal VFC se ve influenciada por varios fenómenos fisiológicos, entre ellos se encuentra la respiración [1-1].

La arritmia sinusal respiratoria (RSA) es el mecanismo a través el cual la respiración modula el ritmo cardíaco y con ello la VFC. Por esta razón es necesario reducir el efecto de la RSA sobre la VFC para una mejor evaluación del funcionamiento del SNA, que es importante para el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades que lo afectan, como es el caso de la diabetes mellitus.

Un método utilizado para reducir la influencia de la RSA consiste en controlar la frecuencia de la respiración de tal manera que ésta se encuentre fuera del espectro de interés [1-2]. Otro tipo de metodología empleada es controlar la respiración a una frecuencia determinada con la finalidad de eliminar dicha frecuencia en el estudio de la VFC. Un inconveniente con los métodos anteriores es el control consciente de la respiración, el cual no es posible en algunas circunstancias tales como en períodos de sueño o coma. Otra desventaja es no tomar en cuenta el patrón natural de la respiración.

Dada la importancia de la VFC para conocer el funcionamiento del SNA, se hace urgente implementar técnicas y métodos que permitan reducir o eliminar influencias en la VFC para poder realizar un mejor análisis de esta variable, y de esta manera poder proporcionar una herramienta más precisa en el diagnóstico de enfermedades sin modificar el comportamiento natural del organismo.

Justificación

Usualmente, las señales biomédicas se ven contaminadas por otras señales que comparten componentes en frecuencia, por lo que no es apropiado el uso de técnicas de filtrado convencionales que implican respuestas en frecuencias invariantes en el tiempo. Tal es el caso de la relación existente entre señal de variabilidad de la frecuencia cardiaca y señal de respiración.

Para este tipo de condiciones se utiliza un enfoque basado en filtros con coeficientes auto-ajustables, o filtros adaptativos, que obtienen mejores resultados debido a que su respuesta en frecuencia cambia según los cambios en las señales de entrada. Por lo que es posible reducir la interferencia ocasionada por el proceso respiratorio en la señal de variabilidad de la frecuencia cardiaca.

El uso de esta metodología hará posible una mejor estimación espectral de señal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, evitando así la necesidad de controlar la frecuencia respiratoria a un valor tal que esté fuera del espectro a analizar para calcular el índice simpático-parasimpático.

Se utilizará una metodología multimodal (esto es el análisis de más de una señal en particular) entre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la respiración. La propuesta de este trabajo tiene como base un modelo lineal de la influencia de la respiración en la VFC y una estructura adaptativa de cancelación adaptativa de ruido. Las señales a analizar y procesar serán la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la señal respiratoria, obteniendo como resultado la señal de la variabilidad cardiaca sin la influencia del proceso respiratorio. La señal resultante será analizada espectralmente para el cálculo del índice simpático-parasimpático.

Objetivo General

Desarrollar e implementar una metodología que permita la reducción de la influencia de la respiración en la señal de variabilidad de la frecuencia cardiaca utilizando el enfoque de cancelación adaptativa de ruido, para mejorar la evaluación del sistema nervioso autonómico.

Objetivos Específicos

- Plantear un modelo que describa la influencia de la respiración en la variabilidad de la frecuencia cardiaca
- Proponer una metodología para la reducción o eliminación de la influencia de la respiración en la VFC
- Diseñar escenarios de evaluación para la metodología planteada
- Realizar el análisis espectral a la señal de VFC antes y después del procesamiento

Índice

Agradecimientos	ii
Abstract.....	iii
Resumen	iv
Planteamiento del Problema.....	v
Justificación	vi
Objetivo General	vii
Objetivos Específicos.....	vii
Índice	viii
Listado de Figuras	xii
Listado de Tablas	xiv
Listado de Abreviaturas	xv
Publicaciones	xvi
1 Introducción y Estado del Arte	1
1.1 Introducción	1
1.2 Importancia de las señales biomédicas y su procesamiento	1
1.3 Introducción a las señales biomédicas y su procesamiento.....	3
1.3.1 Señales biomédicas	3
1.3.2 Ruido en señales biomédicas.....	4
1.3.3 Adquisición de señales biomédicas	4
1.3.4 Procesamiento digital de señales biomédicas.....	5
1.3.5 Filtrado digital.....	7
1.3.6 Filtrado adaptativo	8
1.3.7 Análisis espectral	8
1.4 Estado del arte.....	9
1.5 Resumen.....	10
1.6 Descripción de la tesis.....	10
1.7 Referencias	12

2 Fundamentos fisiológicos.....	14
2.1 Introducción	14
2.2 Sistema nervioso autónomo	14
2.2.1 Subsistemas simpático y parasimpático	14
2.2.2 Desordenes del SNA	16
2.2.3 Efectos del SNA sobre el sistema cardiovascular	16
2.3 Electrocardiograma (ECG)	17
2.3.1 Señal de ECG	19
2.3.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)	21
2.3.3 Importancia de la VFC.....	22
2.4 Proceso de la respiración.....	23
2.4.1 Señal respiratoria.....	24
2.5 Arritmia sinusal respiratoria (RSA).....	24
2.6 Resumen.....	25
2.7 Referencias	26
3 Procesamiento Digital de Señales.....	28
3.1 Introducción	28
3.2 Filtrado Digital	28
3.2.1 Sistemas LTI en tiempo discreto.....	28
3.3 Filtros Digitales	30
3.3.1 Filtros FIR	31
3.3.2 Estructura transversal.....	31
3.3.3 Estructura de respuesta lineal en fase.....	32
3.3.4 Filtros digitales en procesamiento de ECG	33
3.3.5 Resaltar el QRS.....	34
3.3.6 Ruido de 60Hz.....	34
3.4 Filtros Adaptativos.....	35
3.4.1 Estructuras Adaptativas.....	36
3.5 Algoritmos de adaptación.....	38
3.6 Filtro discreto de Wiener	39
3.6.1 Algoritmo LMS	41
3.6.2 Algoritmo NLMS.....	43

3.7	Estimación espectral.....	44
3.7.1	Métodos paramétricos	45
3.7.2	Métodos no paramétricos	45
3.8	Resumen.....	46
3.9	Referencias	47
4	Desarrollo	48
4.1	Introducción	48
4.2	Metodología propuesta	48
4.3	Descripción del sistema	49
4.4	Acondicionamiento y Adquisición.....	49
4.4.1	Señal de ECG	49
4.4.2	Señal de Respiración.....	50
4.4.3	ADC y archivos	50
4.5	Procesamiento digital	51
4.6	Detección del complejo QRS	51
4.6.1	Filtro lineal	52
4.6.2	Transformación no lineal	53
4.6.3	Regla de decisión	54
4.6.4	Tacograma	55
4.7	Remuestreo	57
4.8	Cancelación adaptativa de ruido.....	57
4.9	Análisis espectral	58
4.10	Resumen.....	59
4.11	Referencias	59
5	Resultados.....	60
5.1	Introducción	60
5.2	Protocolo de uso.....	60
5.3	Escenario 1, FR = 0.25Hz.....	61
5.4	Escenario 2, FR = 0.60Hz	66
5.5	Escenario 3, FR No controlada	71

5.6	Comparación entre escenarios.....	76
5.7	Resumen.....	76
5.8	Referencias	76
6	Conclusiones	77
6.1	Introducción	77
6.2	Observaciones	77
6.3	Conclusiones.....	78
6.4	Trabajo a futuro.....	79
6.5	Referencias	79
	Apéndice A. Programa ADC	80
	Apéndice B Control visual.....	82
	Apéndice C Código fuente	84
	Apéndice D Estancia de investigación en Montreal.....	96
	Apéndice E Publicaciones	97

Listado de Figuras

Figura 1.1 Señal de ECG.....	1
Figura 1.2 Intervalos RR en una señal de ECG.....	2
Figura 1.3 Diagrama a bloques de un sistema de adquisición de señales biomédicas.	4
Figura 1.4 Estructura general de un filtro adaptativo	8
Figura 2.1 Potenciales de acción en diferentes regiones del corazón.....	18
Figura 2.2 Triángulo de Einthoven y derivaciones bipolares (I, II y III).	19
Figura 2.3 Ondas dentro del ciclo cardiaco, duraciones e intervalos.	19
Figura 2.4 Espectro de potencia para la Onda P, complejo QRS y Onda T [2-14].	21
Figura 2.5 Control ejercido por el SNA sobre la FC.....	21
Figura 2.6 Diagrama a bloques de las influencias en la FC.	25
Figura 3.1 Representación conceptual de un filtro digital [3-2].....	29
Figura 3.2 Estructura transversal para un filtro FIR.....	32
Figura 3.3 Estructura de respuesta lineal en fase (Orden = 6).....	32
Figura 3.4 Efectos de un filtro con respuesta en fase no lineal.	34
Figura 3.5 Esquema básico de un filtro adaptativo.	36
Figura 3.6 Esquema de la cancelación adaptativa de ruido.....	37
Figura 3.7 Estructura básica del filtro discreto de Wiener	39
Figura 3.8 Superficie de desempeño.	41
Figura 4.1 Modelo lineal de la influencia de la respiración en la VFC.....	48
Figura 4.2 Diagrama a bloques del sistema.....	49
Figura 4.3 Medición de la señal respiratoria.	50
Figura 4.4 Diagrama a bloques de la etapa de procesamiento digital.	51
Figura 4.5 Detector del complejo QRS[4-3].	52
Figura 4.6 Respuesta en frecuencia del filtro lineal (magnitud y fase).	52
Figura 4.7 Señal a la entrada y señal a la salida del filtro lineal.....	53
Figura 4.8 Señal a la entrada y a la salida de la transformación no lineal.....	54
Figura 4.9 Señal a la entrada y a la salida de la regla de decisión.....	55
Figura 4.10 Señal de ECG y su tacograma.....	56
Figura 4.11 Señal de ECG y su tacograma (registro de 100 segundos).	56
Figura 4.12 ANC para reducir la influencia de la respiración de la señal de VFC.	58
Figura 5.1 Señales en el sistema de ANC, Escenario 1.....	61
Figura 5.2 Señales de VFC y sus PSD, Escenario 1.....	62
Figura 5.3 Señales respiratorias y sus PSD, Escenario 1.....	62
Figura 5.4 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 1.....	63

Figura 5.5 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 1.....	63
Figura 5.6 Señales en el sistema de ANC, Escenario 2.....	66
Figura 5.7 Señales de VFC y sus PSD, Escenario 2.....	67
Figura 5.8 Señales respiratorias y sus PSD, Escenario 2.....	67
Figura 5.9 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 2.....	68
Figura 5.10 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 2.....	68
Figura 5.11 Señales en el sistema de ANC, Escenario 3.....	71
Figura 5.12 Señales de VFC y sus PSD, Escenario 3.....	72
Figura 5.13 Señales respiratorias y sus PSD, Escenario 3.....	72
Figura 5.14 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 3.....	73
Figura 5.15 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 3.....	73
Figura A.7.1 <i>Front Panel</i> del programa de control de la tarjeta NI PXI 6251.....	80
Figura A.7.2 <i>Block Diagram</i> del programa de control de la tarjeta NI PXI 6251.....	81
Figura B.7.3 <i>Front Panel</i> del indicador para la FR.....	82
Figura B.7.4 <i>Block Diagram</i> del indicador para la FR.....	83

Listado de Tablas

Tabla 2.1 Efectos de la activación autonómica.	15
Tabla 2.2 Efectos del SNA sobre el sistema cardiovascular.	17
Tabla 2.3 Selección de mediciones en el dominio de la frecuencia de la VFC.	23
Tabla 2.4 Técnicas para adquirir la señal de respiración.....	24
Tabla 5.1 Resultados para el escenario 1, RF = 0.25Hz.....	65
Tabla 5.2 Resultados para el escenario 2, RF = 0.60Hz.....	70
Tabla 5.3 Banda de la señal respiratoria para los diferentes sujetos.	74
Tabla 5.4 Resultados para el escenario 3, RF No controlada.....	75
Tabla 5.5 Comparación de los 3 escenarios..	76

Listado de Abreviaturas

ADC	Convertidor analógico a digital (Analog to digital converter)
ANC	Cancelación adaptativa de ruido (Adaptive noise cancellation)
ASP	Procesamiento analógico de señales (Analog signal processing)
DFT	Transformada discreta de Fourier (Discrete Fourier Transform)
DSP	Procesamiento digital de señales (Digital signal processing)
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EGG	Electrogastrograma
EMG	Electromiograma
ESU	Unidad de electrocirugía (Electrosurgery unit)
FC	Frecuencia cardiaca
FFT	Transformada rápida de Fourier (Fast Fourier Transform)
FIR	Respuesta finita al impulso (Finite impulse response)
FR	Frecuencia respiratoria
HF	Alta frecuencia (High frequency)
HRV	Heart rate variability (Variabilidad de la frecuencia cardiaca)
IIR	Respuesta infinita al impulso (Infinite impulse response)
LF	Baja frecuencia (Low frequency)
LMS	Mínimos cuadrados promediados (Least mean squares)
lpm	Latidos por minuto
LTI	Lineal invariante en tiempo (Linear time-invariant)
MSE	Error cuadrático promedio (Mean square error)
NLMS	Mínimos cuadrados promediados normalizado (Normalised least mean squares)
PC	Computadora personal (Personal Computer)
PSD	Densidad espectral de potencia (Power spectral density)
RF	Radiofrecuencia
RSA	Arritmia sinusal respiratoria (Respiratory sinus arrhythmia)
SNA	Sistema nervioso autónomo
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
VLF	Muy baja frecuencia (Very low frequency)

Publicaciones

- Cassani, R.; Mejia, P.; Tavares, J.A.; Sanchez, J.C.; Martinez, R.; , "Adaptive filtering for respiration influence reduction on Heart Rate Variability," *Electrical Engineering Computing Science and Automatic Control (CCE), 2011 8th International Conference on* , vol., no., pp.1-5, 26-28 Oct. 2011
doi: 10.1109/ICEEE.2011.6106707
URL: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6106707&isnumber=6106064>
- Raymundo Cassani González, BSc, Elien B. Engels, BSc, Bruno Dubé, MSc, Réginald Nadeau, MD, Alain Vinet, PhD, A. Robert LeBlanc, PhD, Marcio Sturmer, MD, Giuliano Becker, MD, Teresa Kus, MD, PhD, Vincent Jacquemet, PhD
Assessment of the sensitivity of detecting drug-induced QTc changes using subject-specific rate correction. *Journal of Electrocardiology*, Volume 45, Issue 6, November–December 2012, Pages 541–545
URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.07.004>

1 Introducción y Estado del Arte

1.1 Introducción

En este capítulo se presenta la importancia que tienen las señales biomédicas, y su procesamiento como herramientas en el estudio de fenómenos biológicos. Adicionalmente, se ofrece un breve marco histórico del procesamiento digital de señales biomédicas, así como la descripción de algunas técnicas utilizadas en el mismo junto con sus aplicaciones. En la sección de estado del arte, se mencionan otros trabajos que utilizan una metodología similar a la desarrollada en este trabajo para el procesamiento de señales biomédicas. Al finalizar este capítulo el lector tendrá los conceptos necesarios para contextualizar el trabajo planteado en esta tesis.

1.2 Importancia de las señales biomédicas y su procesamiento

Las señales biomédicas son observaciones realizadas sobre procesos propios de los organismos vivos con la finalidad de obtener información acerca de estos procesos. Por ejemplo, el registro de la actividad eléctrica del corazón (electrocardiografía) Figura 1.1, de la actividad eléctrica en el cerebro (electroencefalografía), de la presión arterial, de la temperatura corporal, del nivel de oxígeno en la sangre (oximetría), de las concentraciones de proteínas, entre otros.

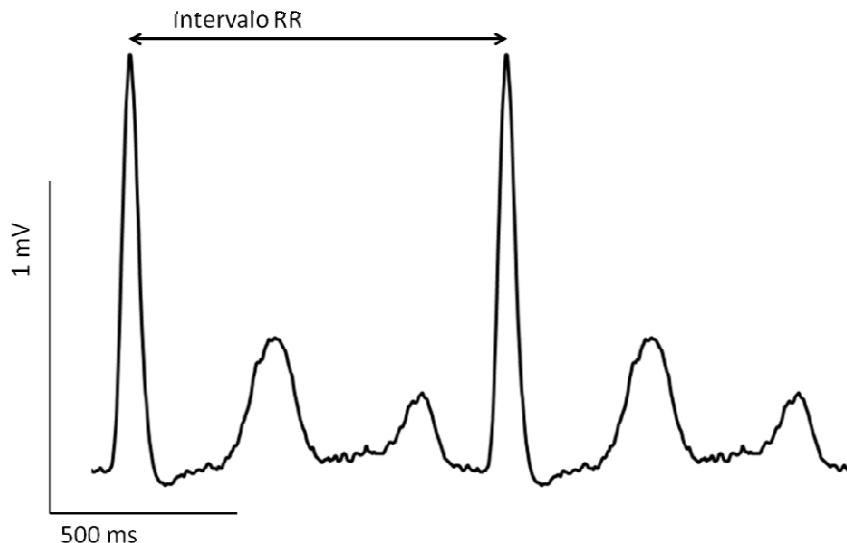


Figura 1.1 Señal de ECG.

Por lo general, las señales biomédicas contienen más información de la que es perceptible a simple vista, por lo que es necesario el uso de diversos métodos matemáticos para extraer esta información adicional. A este conjunto de métodos matemáticos se le conoce como procesamiento de señales. Como ejemplo de esa información extra proporcionada por el procesamiento de las señales biomédicas, tenemos la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC o HRV por sus siglas en inglés) la cual proporciona información acerca de la duración del intervalo RR a través del tiempo. Figura 1.2.

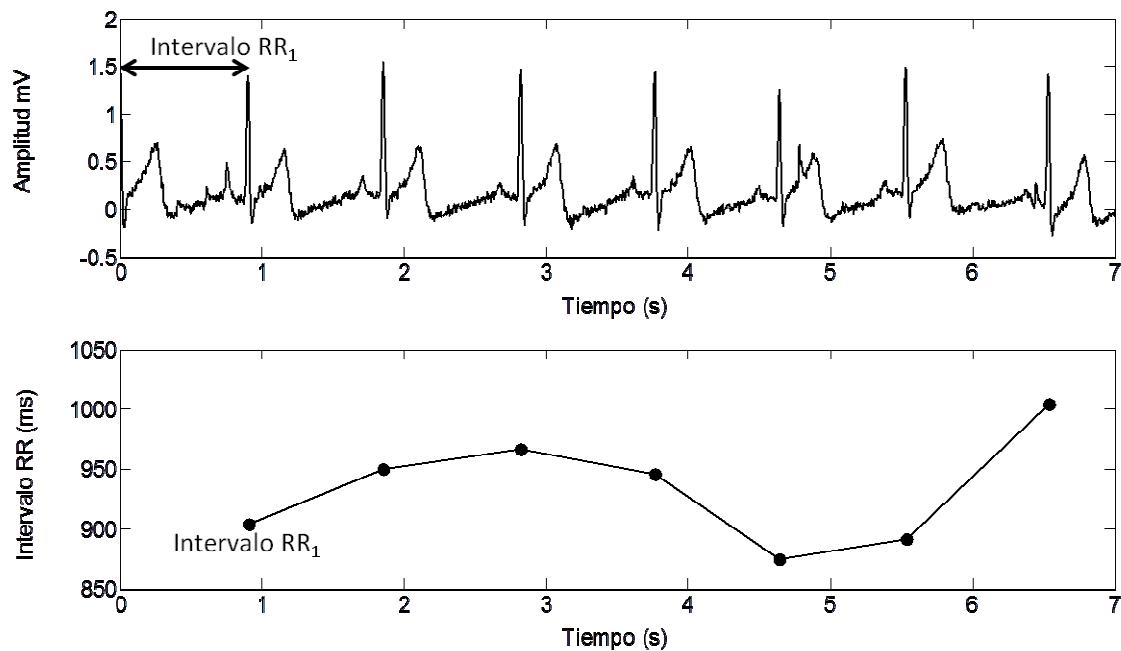


Figura 1.2 Intervalos RR en una señal de ECG.

El principal objetivo de las señales biomédicas y su procesamiento es proporcionar información que sirva como herramienta, en la biología para el análisis y modelado de sistemas biológicos, y en la medicina para una mejor predicción, diagnóstico y seguimiento de diversas patologías.

1.3 Introducción a las señales biomédicas y su procesamiento

En esta sección se revisa la naturaleza de las señales biomédicas, el ruido y los problemas que presentan en la extracción de información relevante, así como la adquisición y procesamiento de este tipo de señales, además de algunas de las diferentes técnicas utilizadas dentro del procesamiento digital de señales.

1.3.1 Señales biomédicas

Los organismos vivos están formados por varios sistemas constituyentes, el cuerpo humano por ejemplo, está conformado por el sistema nervioso, el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio, el sistema digestivo, entre otros. Cada uno de estos sistemas está compuesto por diversos subsistemas que desempeñan diversos procesos fisiológicos [1-3].

Las señales biomédicas son señales (fenómenos que transportan información) utilizadas las ciencias de la salud para la obtener información acerca de un sistema biológico y/o su funcionamiento [1-4]. Por lo tanto, las señales biomédicas son registros de los procesos fisiológicos muy diversos como actividad eléctrica en el organismo, secuencias de genes y proteínas, ritmos cardíaco y respiratorio, hasta imágenes de órganos y tejidos [1-5]. Dependiendo de su origen las señales biomédicas se clasifican en:

- Señales bioeléctricas
- Señales de bioimpedancia
- Señales bioacústicas
- Señales biomecánicas
- Señales bioquímicas
- Señales bioópticas

1.3.2 Ruido en señales biomédicas

Un factor importante dentro del procesamiento de señales biomédicas es el ruido. Frecuentemente, las señales biomédicas se ven contaminadas por éste.

Se considera ruido a cualquier señal no deseada que interfiera con la comunicación o la medición de la señal deseada [1-6].

Según su origen, el ruido puede ser endógeno o exógeno [1-4]. Se trata de ruido endógeno cuando es producido por otras señales biológicas contemporáneas a la señal deseada, por ejemplo, al hacer el registro de electrogastrografía (EGG), el electrograstrograma se encuentra contaminado por señales como ECG, respiración y la señal de electromiografía (EMG). Por otra parte, se trata de ruido exógeno cuando es producido por variables externas al organismo, por lo general se trata de una señal aditiva a la señal que se desea estudiar; por ejemplo, el ECG registrado por los electrodos puede ser corrompido por ruido proveniente de una unidad electrotirugía (ESU), la cual es un equipo médico utilizado para coagular y cortar vasos sanguíneos a través de señales de radiofrecuencia (RF) moduladas. Otro ejemplo relevante de ruido exógeno son los campos electromagnéticos generados por las líneas de transmisión de energía eléctrica, tal ruido consiste en una interferencia aditiva sinusoidal de 60Hz generalmente acompañada por sus armónicos [1-7] y [1-8].

En el ámbito de las señales biomédicas, el término artefacto es utilizado como sinónimo de ruido.

1.3.3 Adquisición de señales biomédicas

La Figura 1.3 es una representación esquemática de un sistema de adquisición de señales biomédica

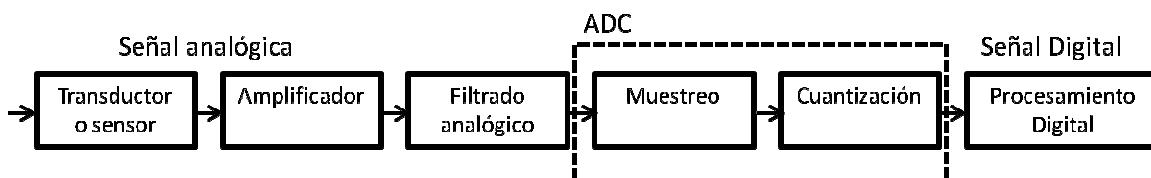


Figura 1.3 Diagrama a bloques de un sistema de adquisición de señales biomédicas.

La adquisición de señales biomédicas es llevada a cabo por transductores o sensores. Los primeros son dispositivos que convierten señales no eléctricas (presión, temperatura, movimientos, etc.) en señales eléctricas; mientras que los sensores detectan las señales eléctricas (generalmente utilizando electrodos). Las señales eléctricas provenientes de los transductores o sensores, son tratadas por medio de amplificadores y filtros analógicos. Los amplificadores son necesarios puesto que la amplitud de algunas señales biomédicas va desde $0.1\mu V$ como en la encefalográfia (EEG) hasta unos milivolts (en el caso de ECG). Los filtros analógicos tienen como finalidad delimitar el ancho de banda de la señal deseada para evitar el efecto de *aliasing* en la conversión analógico a digital.

Por lo general las señales biomédicas son continuas en tiempo, sin embargo con el arribo de las computadoras a la biología y medicina, hoy en día es muy atractivo realizar la conversión a señales discretas (en tiempo y amplitud) por medio de convertidores analógico-digital (ADC) para su posterior procesamiento, análisis y almacenamiento como señales discretas [1-9].

1.3.4 Procesamiento digital de señales biomédicas

El procesamiento de señales biomédicas es un tema interdisciplinario; dado que se requiere conocimiento de la fisiología del cuerpo humano para evitar el diseño e implementación de métodos de análisis que distorsionen o remuevan la información útil, además de fisiología, también es deseable poseer conocimientos en áreas tales como anatomía, álgebra lineal, cálculo, estadística, programación y diseño de circuitos. Frecuentemente la información deseada se encuentra mezclada con más información que está dentro la misma señal, por ejemplo, para conocer la respuesta del cerebro a un impulso luminoso, es necesario registrar la actividad eléctrica del cerebro en un electroencefalograma (EEG) mientras el ojo es estimulado por un flash, sin embargo, la información relacionada con la actividad visual se ve escondida entre la actividad normal del cerebro, por lo que es necesario procesar la señal de EEG para mejorar y hacer accesible la información requerida [1-4] [1-9].

El procesamiento digital de señales (DSP – *Digital Signal Processing*) tiene sus orígenes en las décadas de los 1960s y 1970s con las primeras computadoras digitales, durante esta época las computadoras eran costosas por lo que el DSP estaba limitado a aplicaciones militares o relacionadas con el gobierno. Con la aparición de las computadoras personales (PC) y el progreso en la tecnología digital, a partir de la década de los 1980s. El DSP se ha vuelto más eficiente y flexible que el procesamiento analógico (ASP – *Analog Signal Processing*). La mayor desventaja

del ASP es que mientras más complejo el procesamiento, más inflexible y complejo es el diseño para realizarlo. Por otro lado, utilizando el DSP es posible hacer uso de una PC como un procesador de señales. Una ventaja de los sistemas que usan DSP es que éste se realiza vía software, por lo que es flexible y no se ve afectado por factores externos tales como la temperatura. La principal desventaja del DSP es la velocidad de operaciones, específicamente a altas frecuencias.

Las diferentes operaciones del DSP pueden ser clasificadas en dos categorías, Filtrado y Análisis [1-12].

Filtrado. El resultado de esta operación es otra señal (digital; usualmente se realiza en el dominio del tiempo, algunos ejemplos son:

- Remover ruido fondo (filtros digitales)
- Remover interferencia entre señales (cancelación adaptativa de ruido)
- Separación de bandas de frecuencia

Análisis. Se trata de la medición de ciertas propiedades de la señal, por lo general se efectúa en el dominio del tiempo, algunos ejemplos son:

- Análisis espectral en frecuencia y fase (FFT, periodogramas)
- Reconocimiento de voz
- Verificación de hablante

Es importante mencionar que estas operaciones no son excluyentes, muchas veces el procesamiento digital de una señal utiliza ambas.

Décadas atrás, el principal objetivo del procesamiento de señales biomédicas era filtrar las señales para reducir el ruido proveniente de diferentes fuentes como lo son la imprecisión intrínseca de los instrumentos de medición, la interferencia de líneas de energía, y la interacción entre diferentes sistemas, interacción debida a la alta complejidad de los organismos vivos.

Eventualmente, con la incursión de procesamiento digital en las señales biomédicas, surge la necesidad de sistemas de diagnóstico capaces de realizar un análisis de manera automática. En contadas situaciones, se puede justificar el uso de análisis automáticos [1-10][1-11], por lo que en la mayoría de los casos, el objetivo es el diseño de sistemas que sean una herramienta para los médicos en la toma de decisiones.

El procesamiento de señales biomédicas ha estado principalmente enfocado al estudio de una señal en particular (análisis unimodal), sin embargo hoy en día existe gran interés en el análisis de señales desde un enfoque multimodal, el cual ayudará a explicar con mayor detalle la interacción entre diferentes sistemas (o subsistemas); como la relación entre el proceso respiratorio y la actividad eléctrica en el corazón [1-7].

Varias operaciones del DSP son utilizadas para tratar señales biomédicas, a continuación se presentan tres de ellas (filtrado digital, filtrado adaptativo y análisis espectral) junto con ejemplos de su aplicación, que servirán como antecedentes de esta tesis, cabe mencionar que estas operaciones serán vistas con mayor detalle en el Capítulo 3.

1.3.5 Filtrado digital

Los filtros digitales son piezas fundamentales en el DSP, el objetivo de un filtro digital es eliminar el ruido y extraer la señal deseada de entre otras señales incluido el ruido de fondo. Se trata de sistemas discretos en tiempo que realizan una transformación en la señal de entrada generando así una señal de salida. El comportamiento de un filtro es usualmente descrito en términos de la relación entrada-salida. Este tipo de filtros es utilizado cuando la señal y el ruido ocupan bandas de frecuencia fijas y separadas.

Un ejemplo de este caso es la relación existente entre la señal de ECG y el ruido ocasionado por el suministro de energía eléctrica. En este caso se utiliza un filtro rechaza-banda angosto o “notch” para reducir la interferencia a 60Hz [1-4] y [1-8].

En ocasiones, es necesario resaltar ciertas características dentro de la misma señal de interés, por ejemplo, el complejo QRS, dentro de la señal de ECG, está formado por los componentes de alta frecuencia (respecto a otras ondas dentro de la señal de ECG), por lo que es utilizado un filtro para delimitar estas frecuencias y mejorar la morfología del complejo QRS [1-4] y [1-7].

1.3.6 Filtrado adaptativo

Un filtro adaptativo es un filtro que posee la propiedad de que su respuesta en frecuencia es ajustable, esta modificación se hace de manera automática tomando en cuenta ciertos criterios, permitiendo al filtro adaptarse a los cambios en la señal de entrada.

La estructura de un filtro adaptativo consiste en un filtro digital más un algoritmo de adaptación, el cual tiene como tarea compensar los cambios en las señales de entrada y salida. Figura 1.4.

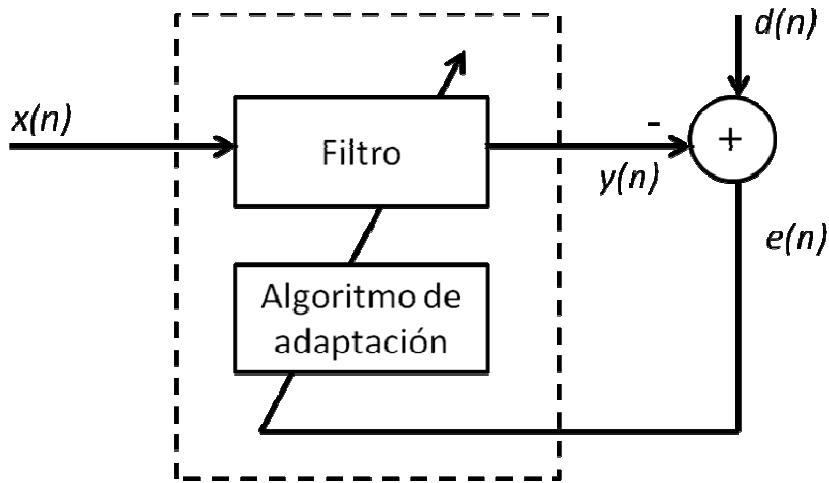


Figura 1.4 Estructura general de un filtro adaptativo

Los filtros adaptativos se utilizan en situaciones donde existe un traslape espectral entre la señal y el ruido, también son utilizados cuando la banda de frecuencias del ruido es desconocida o cambia con el tiempo.

1.3.7 Análisis espectral

Para ciertas aplicaciones, presentar las señales en dominio de la frecuencia las hace más comprensible, principalmente cuando se trata de señales de naturaleza aleatoria. Seleccionando ciertas frecuencias (o rangos de las mismas) es posible aislar la información relevante de la señal.

Dentro de las aplicaciones del análisis espectral en señales biomédicas se encuentra el caso de diferenciación de enfermedades neurológicas como la enfermedad de Huntington, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y sujetos normales [1-13].

El análisis espectral también es utilizado de manera exitosa en los estudios de ultrasonido Doppler que tienen por objetivo detectar el flujo turbulento de la sangre y con ello localizar arterias parcialmente bloqueadas [1-14].

1.4 Estado del arte

Una técnica frecuentemente utilizada para el procesamiento digital de señales biomédicas es la cancelación adaptativa de ruido (ANC – *Adaptive Noise Cancellation*). La ANC es muy útil cuando los espectros de las señales a analizar se sobreponen. Esta técnica se basa en un filtro adaptativo, y ha tenido resultados satisfactorios en su aplicación.

Una aplicación de la estructura ANC se encuentra en el mejoramiento de la señal de EGG cuando es medido de manera cutánea haciendo esta medición no invasiva, por otra parte, el registro obtenido con esta técnica hace a la señal de EGG vulnerable a artefactos generados por la respiración y la señal de ECG [1-8].

En [1-16] se presenta la aplicación de una estructura de cancelación de ruido para la eliminación de artefactos producidos por el movimiento de los ojos sobre la señal de EEG. Dado que ambas señales comparten la misma banda de frecuencia, no es posible la utilización de filtros de coeficientes fijos para remover los artefactos sin modificar la señal de interés, en este caso EEG.

Otra implementación de la ANC se encuentra en [1-17] donde se busca la reducción de artefactos los debidos al movimiento de los electrodos durante el registro de la señal de ECG. En esta implementación las señales a analizar fueron la señal de ECG y las señales provenientes de acelerómetros ubicados en los electrodos.

La ANC es utilizada en la extracción de la señal de ECG fetal. La señal de ECG fetal es obtenida colocando los electrodos en el abdomen de la madre, esta señal es la suma de la señal de ECG del feto y la señal de ECG de la madre. Para separarlas se toma como entrada de referencia una segunda señal de ECG obtenida del tórax de la madre. Con el uso de la ANC en este problema es posible reducir la influencia de la actividad eléctrica del corazón de la madre en el ECG fetal [1-18].

En [1-19] se presenta una estructura de ANC para la cancelación de artefactos debidos al movimiento de la señal de ECG durante pruebas de esfuerzo. De manera similar a [1-17] la señal de referencia proviene de acelerómetros.

1.5 Resumen

En este capítulo se presentó una breve descripción del origen de las señales biomédicas y del ruido al cual están sujetas, además se hizo referencia a las etapas de la adquisición de señales biomédicas, para continuar con una corta descripción de la historia de el procesamiento digital de señales mencionando algunas de las operaciones más comunes de éste junto con ejemplos de su aplicación en el área biomédica.

En la sección de estado del arte, se mencionaron trabajos que han utilizado una estructura de ANC para reducir los artefactos en una señal de interés. La señal de referencia y la señal de interés pueden ser de diferente naturaleza como en [1-17] y [1-19], o ser de la misma como en [1-18]. Un factor común en las aplicaciones revisadas en el estado del arte es que el espectro de la señal de referencia y el espectro de la señal de interés se superponen, por lo que la estructura ANC es utilizada.

1.6 Descripción de la tesis.

Esta tesis consiste en 6 capítulos, cada capítulo incluye sus referencias.

El Capítulo 1 comprende la introducción a la señales biomédicas y su procesamiento, además del estado del arte de la implementación de la técnica de ANC en señales biomédicas.

El Capítulo 2 trata los temas de sistema nervioso autónomo, electrocardiografía, respiración y la relación existente entre ellos, estos temas conforman la base del modelo de la influencia de la respiración en la variabilidad de la frecuencia cardiaca propuesto en esta tesis.

El Capítulo 3 presenta los fundamentos del procesamiento digital que son utilizados para el desarrollo de esta tesis, dentro de los cuales se incluyen filtros digitales, filtros adaptativos, algoritmos de adaptación y estimación y espectral.

El Capítulo 4 consiste en presentación del modelo propuesto y la descripción en detalle de la metodología utilizada en el trabajo presentado en esta tesis, así como la descripción equipo utilizado.

En el Capítulo 5 se definen los escenarios bajo los cuales fue evaluada la metodología presentada en el Capítulo 4, y se muestran los resultados obtenidos con la implementación de la metodología propuesta en dichos escenarios.

El capítulo 6 se presenta las observaciones, conclusiones y trabajos a futuro.

Al final de esta tesis se encuentran apéndices que incluyen el código de los programas de LabVIEW y Matlab realizados, un resumen de la estancia de investigación realizada y por último las publicaciones.

1.7 Referencias

- [1-1] Jongyoon Choi; Gutierrez-Osuna, R.; , "Removal of Respiratory Influences From Heart Rate Variability in Stress Monitoring," Sensors Journal, IEEE , vol.11, no.11, pp.2649-2656, Nov. 2011
- [1-2] Joost F et all "The importance of high-frequency paced breathing in spectral baroreflex sensitivity assessment" J of Hypertension, vol. 18, no. 11 pp1635-1644
- [1-3] Rangaraj M. Rangayyan "Biomedical Signal Analysis: A Case-Study Approach". Wiley-IEEE Press (ed) 2001.
- [1-4] Joseph D. Bronzino, "The Biomedical Engineering Handbook". CRC Press 1999, Ch 52 and Ch 53.
- [1-5] Hsun-Hsien Chang and Jose M. F. Moura, "Biomedical signal processing" in: Biomedical Engineering and Design Handbook, Myer Kutz (ed.), McGraw Hill 2010, pp. 559-579.
- [1-6] E. C. Ifeachor, and B. W. Jervis, "Digital Signal Processing. A Practical Approach." Great Britain. 1993 Addison-Wesley.
- [1-7] L. Sörnmo and P. Laguna, "Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications", Elsevier Academic Press, 2005.
- [1-8] M. Akay. "Biomedical Signal Processing". USA 1994. Academic Press.
- [1-9] D. C. Reddy, "Biomedical Signal Processing—Principles and Techniques". New York: McGraw-Hill, 2005.
- [1-10] J. Wang, "From DNA biosensors to gene chips," Nucleic Acids Research, vol. 28, pp. 3011–3016, August 2000.
- [1-11] H.-H. Chang, J. M. F. Moura, Y. L. Wu, and C. Ho, "Automatic detection of regional heart rejection in USPIO-enhanced MRI," to appear IEEE Transactions on Medical Imaging.
- [1-12] Vinay K. Ingle and John G. Proakis. "Digital Signal Processing Using Matlab V.4" USA 1997 PWS Publishing Company.
- [1-13] Jervis, BW, Saatchi, MR, Allen, EM, Hudson, NR, Oke, S, Grimsley, M (1993) "Pilot study of computerized differentiation of Huntington's disease, schizophrenic, and Parkinson's disease patients using the contingent negative variation." Med Biol Eng Comput 31: 31-38
- [1-14] Mo, L.Y.L.; Cobbold, R.S.C.; , ""Speckle" in Continuous Wave Doppler Ultrasound Spectra: A Simulation Study," Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on , vol.33, no.6, pp.747-753, Nov. 1986
- [1-15] www.biosignal.lth.se Agosto 2012
- [1-16] He P, Wilson G, and Russell C "Removal of ocular artifacts from electro-encephalogram by adaptive filtering". Medical and Biological Engineering and Computing Vol 42, Issue 3. 2004
- [1-17] Tong, D.A.; Bartels, K.A.; Honeyager, K.S. "Adaptive reduction of motion artifact in the electrocardiogram," Engineering in Medicine and Biology, 2002. 24th Annual Conference and the Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society EMBS/BMES Conference, 2002. Proceedings of the Second Joint , vol.2, no., pp. 1403- 1404 vol.2, 2002
- [1-18] Chen, W.; Nemoto, T.; Kobayashi, T.; Saito, T.; Kasuya, E.; Honda, Y.; , "ECG and heart rate detection of prenatal cattle foetus using adaptive digital filtering," Engineering in Medicine and Biology Society, 2000. Proceedings of the 22nd Annual International Conference of the IEEE , vol.2, no., pp.962-965 vol.2, 2000

- [1-19] Raya M. A. and Sison L. "Adaptive Noise Cancelling of Motion Artifact in Stress ECG Signals Using Accelerometer". *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*, 2002

2 Fundamentos fisiológicos

2.1 Introducción

Tanto como la frecuencia cardiaca como la frecuencia respiratoria son reguladas principalmente por el sistema nervioso a través del sistema nervioso autónomo. En este capítulo se presentan los mecanismos de este control. Adicionalmente, se abordan los temas del origen de las señales de ECG, VFC y respiración. Finalizando el capítulo con el fenómeno de la arritmia sinusal respiratoria.

2.2 Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) también conocido como sistema motor visceral, es la parte del sistema nervioso periférico que tiene como tarea la regulación del desempeño y funciones de los diversos órganos dentro del cuerpo humano. Recibe el nombre de autónomo debido a que funciona de manera refleja, es decir, involuntariamente. El SNA es un sistema predominantemente eferente, que transmite impulsos (información) del sistema nervioso central a los órganos, causando efectos tales como contracción o dilatación de vasos sanguíneos, incremento o decremento de la frecuencia cardiaca, contracción o relajación de músculo liso en varios órganos, cambios en el área pupilar y secreción de glándulas exocrinas y endocrinas.

Funcionalmente, el SNA se encuentra dividido en dos subsistemas, el simpático y el parasimpático [2-1] – [2-3].

2.2.1 Subsistemas simpático y parasimpático

La inervación del SNA es divida en dos, la simpática y la parasimpática (también conocida como vagal), ambos subsistemas (o inervaciones) tienen efectos complementarios (muchas veces considerados antagónicos) en el órgano al cual estimulan. Tabla 2.1 [2-4].

Tabla 2.1 Efectos de la activación autonómica.

Sistema Nervioso Autónomo		
Localización	Estimulación Simpática	Estimulación Parasimpática
Sistema Cardiovascular	Aumento de la tasa cardíaca y la fuerza de contracción cardíaca	Disminución de la tasa cardíaca y la fuerza de contracción
Sistema circulatorio	Vasoconstricción periférica	En general poco efecto sobre los vasos, pero favorecen la vasodilatación en los vasos coronarios y cava
Aparato digestivo	Vasoconstricción abdominal, favoreciendo un déficit en la secreción y motilidad intestinal	Aumentan la secreción y motilidad intestinal
Glándulas exocrinas	Inhiben la secreción hacia conductos o cavidades, excepto en las sudoríparas.	Promueven la secreción a excepción de las glándulas sudoríparas.
Sistema ocular	Dilatación de la pupila (miosis).	Contracción de la pupila (miosis).
Sistema renal	Cese en la secreción de orina, y relajación de esfínteres.	Aumento en la secreción de orina y contracción de esfínteres.

El sistema simpático está implicado con actividades que requieren un gasto de energía o preparan al organismo para reaccionar ante una situación de estrés o emergencia, es decir, la respuesta de luchar o salir huyendo (*fight-or-flight response*) que tiene como manifestación el incremento de la frecuencia cardiaca, dilatación de vasos sanguíneos en los músculos, inhibición del proceso digestivo, entre otras [2-5].

Por otra parte, el sistema parasimpático está asociado con actividades que pueden ser realizadas durante el descanso, como lo son el almacenamiento y conservación de la energía, la digestión y el descanso. Otra función relacionada a la inervación parasimpática es la de restablecer el organismo después de una situación de estrés. La activación del sistema parasimpático se caracteriza por la disminución en la frecuencia cardiaca, disminución en la presión arterial, aumento en la actividad digestiva, etc. [2-5] y [2-6].

En funcionamiento normal, cada órgano recibe estimulación de ambas ramas del SNA, logrando así un balance simpático-parasimpático o simpatovagal. Un ejemplo de la interacción de ambas inervaciones se encuentra el tamaño de la pupila. Mientras que el sistema simpático la dilata el parasimpático la contrae. Una manera de desestabilizar este balance es el uso de un agente anticolinérgico (medicamento que inhibe los impulsos del inervación parasimpática) que bloqueará la constrictión provocando la dilatación de la pupila.

2.2.2 Desordenes del SNA

Disautonomía es un término amplio que describe cualquier enfermedad o mal funcionamiento del SNA, dada la naturaleza de las tareas del SNA, los síntomas asociados a la disautonomía abarcan problemas con la regulación del ritmo cardiaco, de la presión arterial, de la temperatura corporal, de la apertura pupilar, entre otros.

Un desorden del SNA puede ser consecuencia de otras enfermedades (en este caso, se llama disautonomía secundaria), por otro lado, se considera una disautonomía primaria a aquella donde el SNA es el único sistema afectado [2-7].

La enfermedad más común del sistema nervioso periférico, o neuropatía, que produce desordenes en el SNA es la diabetes mellitus [2-8] y [2-9]. En las últimas tres décadas se ha observado una importante relación entre el balance simpático–vagal con la mortalidad debida a problemas cardiovasculares [2-10].

El diagnóstico de los desordenes de SNA se lleva a cabo realizando exámenes físicos, pruebas a las funciones autonómicas y análisis de laboratorio. Una manera efectiva de evaluar las funciones autonómicas es a través del índice simpático–vagal, que puede ser obtenido a través del análisis espectral de la señal de VFC [2-10].

2.2.3 Efectos del SNA sobre el sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está conformado por el corazón y los vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares), y tiene como funciones distribuir oxígeno y nutrientes a todas las células del cuerpo, y recolectar dióxido de carbono y desechos metabólicos de las mismas [2-12]. El desempeño de cada uno de los elementos del sistema cardiovascular se ve regulado por el SNA [2-13].

El sistema cardiovascular recibe estímulos de ambas inervaciones (simpática y parasimpática). Cada una de estas inervaciones actúa de manera distinta sobre el corazón y los vasos sanguíneos además de tener efectos diferentes.

En el corazón, el SNA tiene control sobre el ritmo cardiaco. La inervación simpática causa un incremento en el funcionamiento del corazón (mayor frecuencia cardíaca, mayor volumen

sistólico y mayor velocidad de conducción); en los vasos sanguíneos ocurre un incremento en la constricción.

Los efectos de la activación de la inervación parasimpática del SNA son: decremento de la actividad cardiaca (un ritmo más lento y menor velocidad de conducción); en los vasos sanguíneos ocurre dilatación de los mismos, pero sólo para ciertos órganos.

Los efectos de la activación del SNA sobre el sistema cardiovascular se encuentran resumidos en la Tabla 2.2 [2-13].

Tabla 2.2 Efectos del SNA sobre el sistema cardiovascular.

	Sistema Simpático	Sistema Parasimpático
Corazón		
Ritmo Cardiaco	+++	- - -
Contractilidad Cardiaca	+++	- *
Relajación del Miocardio	+++	- *
Velocidad de Conducción	++	- - -
Vasos Sanguíneos		
Constricción Arterial	+++	0
Constricción Venosa	+++	0

La magnitud relativa corresponde al número de símbolos “+” y “-“.

*Efecto más marcado en las aurículas que en los ventrículos.

2.3 Electrocardiograma (ECG)

El corazón es un órgano muscular que forma parte del sistema cardiovascular y tiene como función bombear la sangre a través del cuerpo. Su funcionamiento es regulado por medio de señales eléctricas propias de corazón [2-12].

El electrocardiograma describe la actividad eléctrica del corazón, la cual es adquirida por medio de electrodos colocados en la superficie del cuerpo. Las variaciones de voltaje medidas por los electrodos son causadas por los potenciales de acción de las células que conforman el corazón, por lo tanto, la forma de onda visualizada en el ECG, es la suma de los potenciales involucrados en el proceso de contracción del corazón (ciclo cardiaco) Figura 2.1 . La morfología y los tiempos de

la señal de ECG comprenden información que es utilizada para el diagnóstico de enfermedades que tienen como síntoma la modificación de la actividad eléctrica en el corazón.

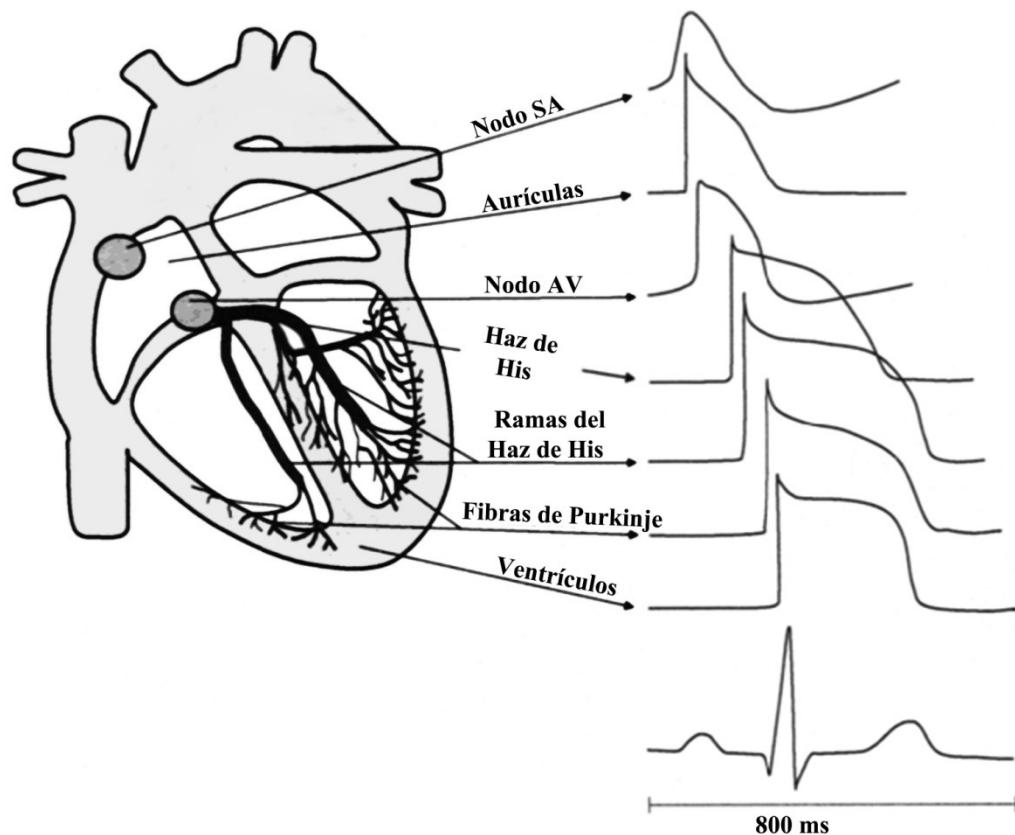


Figura 2.1 Potenciales de acción en diferentes regiones del corazón.

El número de electrodos en la superficie del cuerpo depende del tipo de información que se desea obtener en el ECG. Usualmente, para el registro del ritmo cardíaco se utilizan tres electrodos, dos utilizados para medir el potencial entre dos puntos (derivación bipolar) y un tercer electrodo en la pierna derecha (RL) que sirve como referencia para los otros dos. De acuerdo con el estándar de ECG de 12 derivaciones existen 3 derivaciones bipolares (que conforman el triángulo de Einthoven) más 8 derivaciones unipolares (usando como referencia la terminal de Wilson). Las derivaciones bipolares son medidas entre el brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA) y la pierna izquierda (LL) como se muestra en la Figura 2.2.

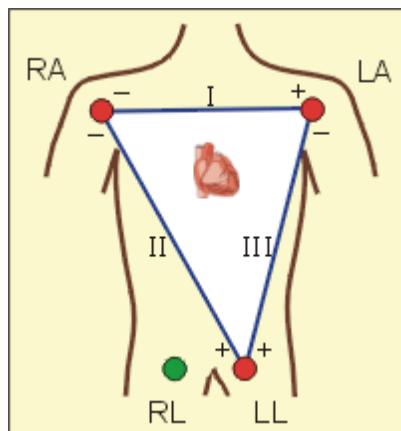


Figura 2.2 Triángulo de Einthoven y derivaciones bipolares (I, II y III).

2.3.1 Señal de ECG

Cada ciclo cardíaco consiste en un ciclo de depolarización y repolarización. En la Figura 2.3 se muestra morfología del ciclo cardíaco, seguido de la descripción de las ondas más importantes dentro de éste.

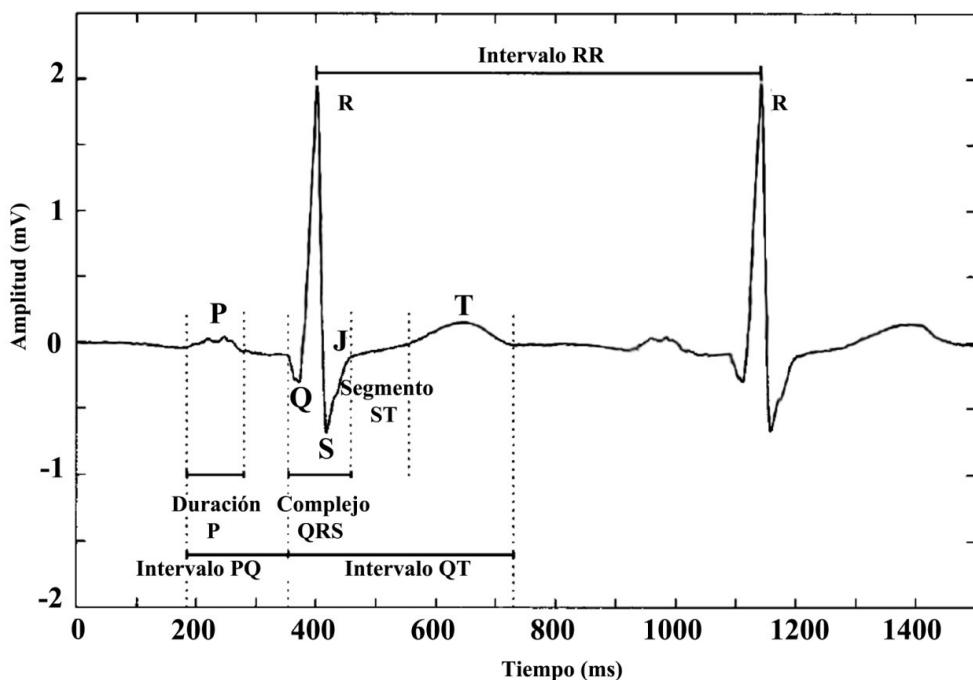


Figura 2.3 Ondas dentro del ciclo cardíaco, duraciones e intervalos.

La onda P es producida por la depolarización secuencial (o activación) de las aurículas derecha e izquierda. Usualmente tiene una duración entre 80 y 100 ms. El periodo isoeléctrico al final de la onda P corresponde al paso del impulso eléctrico a través del nodo atrio-ventricular (AV).

El complejo QRS refleja la depolarización de los ventrículos derecho e izquierdo, normalmente tiene una duración entre 60 y 100 ms. La primera inflexión negativa del complejo QRS es la onda Q, la primera positiva es conocida como onda R y la inflexión negativa que sigue a la onda R es la onda S. Dado que el complejo QRS es el de mayor amplitud en la señal de ECG, éste es utilizado en el procesamiento de ECG para encontrar la duración de los ciclos cardíacos, y con ello la frecuencia cardíaca (FC).

El segmento ST es el periodo isoeléctrico localizado entre el final de la onda S y el inicio de la onda T e indica el intervalo en el cual los ventrículos están completamente depolarizados.

La onda T representa la repolarización ventricular, su duración depende del ritmo cardíaco y tiene una duración que se extiende hasta 300ms.

El intervalo RR es el tiempo transcurrido entre dos ondas R consecutivas y sirve como indicador de la frecuencia ventricular, por lo general, este intervalo es el utilizado para el cálculo de la frecuencia cardíaca y de su variabilidad.

El tiempo indicado como intervalo PQ, es el tiempo entre el impulso eléctrico en el nodo AV y la depolarización ventricular, este intervalo es débilmente dependiente de la frecuencia cardíaca.

El intervalo QT representa el tiempo desde la depolarización ventricular hasta su completa repolarización. Este intervalo varía junto con la frecuencia cardíaca, mientras más alta la última, más corto el intervalo QT.

La Figura 2.4 sirve para ubicar los componentes espectrales de cada una de las ondas que componen el ciclo cardíaco. Cuando se tiene la finalidad de extraer el complejo QRS para calcular la frecuencia cardíaca, se puede reducir el ancho de banda de la señal (generalmente a 20Hz) para reducir el ruido generado por otras fuentes y de esta manera mejorar la localización del complejo QRS [2-13][2-14].

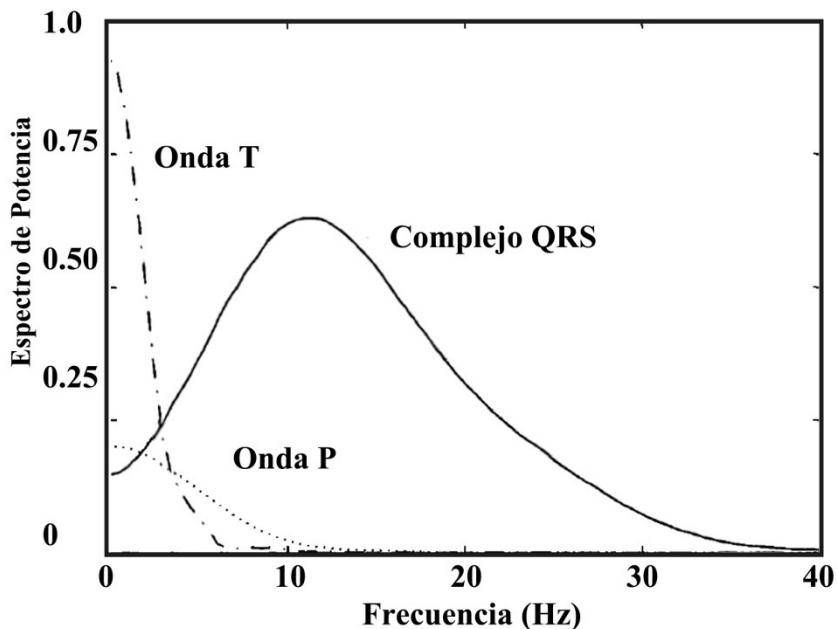


Figura 2.4 Espectro de potencia para la Onda P, complejo QRS y Onda T [2-14].

2.3.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)

La frecuencia cardiaca, o ritmo cardíaco, está definida como el número de ciclos cardíacos (o latidos) que suceden en un minuto, por lo tanto es expresada en latidos por minuto (lpm), es controlado por la actividad eléctrica en nodo sino-auricular (SA), el cual se dispara intrínsecamente con una frecuencia de 100 a 110 lpm..

La frecuencia de disparo propia del nodo SA se ve modificada por la activación del sistema parasimpático (a través del nervio vago). Normalmente en descanso, la influencia del sistema vagal, mantiene la frecuencia entre 60 y 80 lpm. La elevación de la frecuencia cardiaca es un efecto de la activación de la inervación simpática del nodo SA. Figura 2.5 [2-13].

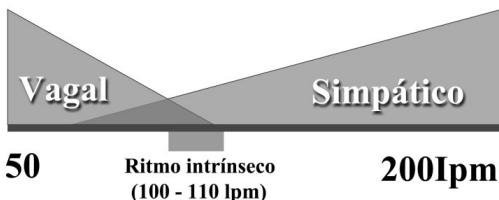


Figura 2.5 Control ejercido por el SNA sobre la FC.

El SNA ejerce una regulación en la FC con la finalidad de mantener una homeostasis, esto es, el organismo tiende a mantener un equilibrio a pesar de los cambios externos. Una variable importante dentro de este equilibrio, es la presión arterial, la cual es regulada modificando la frecuencia cardiaca. La presión arterial es detectada por células baroreceptoras, que envían la información al SNA donde éste ejerce una retroalimentación negativa sobre la FC, cuando la presión arterial aumente el SNA disminuye la FC con la finalidad de que la presión arterial también disminuya. A este fenómeno se le conoce como baroreflejo y se realiza latido a latido [2-15].

A los cambios en la FC latido a latido se les conoce como Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, y reflejan el control del SNA sobre la actividad cardiaca.

La VFC se encuentra representada en un tacograma cardíaco, que es el registro gráfico de la duración de los intervalos RR.

2.3.3 Importancia de la VFC

Durante las tres últimas décadas se ha observado una importante relación entre los subsistemas (simpático y parasimpático) del SNA y la mortalidad debida a problemas cardiovasculares. Esta situación ha llevado al desarrollo de métodos que evalúen el estado del SNA [2-10] y [2-16].

El análisis de la VFC y de su densidad espectral de energía (PSD – *Power Spectral Density*) son herramientas no intrusivas para estimar el balance del SNA [2-17], y de esta manera detectar desordenes en el SNA. Debido a su origen, la VFC también es utilizada para el diagnóstico de diversas patológicas cardíacas [2-10], [2-18] – [2-22].

Para registros de la VFC, de corta duración (5 minutos), son calculadas tres características, la potencia en la banda de muy baja frecuencia (VLF), baja frecuencia (LF) y alta frecuencia (HF). La distribución de potencia en los componentes de LF y HF no es fija y está relacionada la modulación autonómica de la FC [2-10]. En la Tabla 2.3 se encuentra la descripción de las bandas de frecuencias y su rango.

Tabla 2.3 Selección de mediciones en el dominio de la frecuencia de la VFC.

Variable	Unidades	Descripción	Rango de Frecuencia
Potencia Total 5 minutos	ms ²	La varianza de los intervalos NN dentro del segmento de tiempo	Aproximadamente ≤ 0.4Hz
VLF	ms ²	Potencia en el rango de muy baja frecuencia	≤ 0.04Hz
LF	ms ²	Potencia en el rango de baja frecuencia	0.04 – 0.15 Hz
LF norm	n.u.	LF en unidades normalizadas LF / (Potencia Total – VLF) x 100	
HF	ms ²	Potencia en el rango de alta frecuencia	0.15 – 0.4 Hz
HF norm	n.u.	HF en unidades normalizadas HF / (Potencia Total – VLF) x 100	
LF/HF		Relación LF(ms ²) / HF(ms ²)	

2.4 Proceso de la respiración

La respiración es el conjunto de acontecimientos que tiene como finalidad el intercambio de gases entre el organismo y su medio ambiente (se absorbe oxígeno y se expulsa dióxido de carbono principalmente). El proceso respiratorio está conformado por dos fases, la inspiración y la expiración.

La inspiración es un proceso activo en donde el diafragma y los músculos de las costillas se contraen, aumentando el volumen de la cavidad torácica, lo que provoca una disminución en la presión intrapulmonar, permitiendo el ingreso de aire del exterior.

Durante la respiración tranquila, la espiración es pasiva en el sentido de que no se contraen los músculos para la disminución en el volumen torácico, ésta se logra con la relajación de los músculos de la pared torácica provocando una presión positiva en los pulmones, por lo que el aire sale de ellos.

En reposo, una persona respira entre 12 y 15 veces por minuto. Ingresando a sus pulmones 500ml [2-23].

2.4.1 Señal respiratoria

La señal respiratoria tiene un ancho de banda que va de 0.04Hz a 2Hz [2-24]. Los movimientos respiratorios pueden ser registrados usando diferentes dispositivos y técnicas [2-23] – [2-27]. Estas técnicas pueden dividirse en tres categorías, la Tabla 2.4 resume estas técnicas junto con sus ventajas y desventajas.

Tabla 2.4 Técnicas para adquirir la señal de respiración.

Técnica	Ventajas	Desventajas
Cambios en la concentración de gases	Proporciona información acerca del metabolismo	Sólo se puede usar en pacientes entubados
Cambios en el volumen torácico	No necesita entubación Aislamiento eléctrico	Muy sensible a los movimientos del paciente
Comparación entre el aire de entrada y el aire de salida	Aislamiento eléctrico	Incómodo de usar Respuesta lenta

2.5 Arritmia sinusal respiratoria (RSA)

La RSA consiste en la disminución de la FC durante la espiración, y la aceleración de la FC durante la inspiración [2-28]. Se trata de un fenómeno a través del cual la respiración modula la FC. La RSA se explica a través de los siguientes mecanismos:

- Comunicación directa entre el centro respiratorio y el control de la FC (a través del sistema nervioso central)
- Control indirecto a través de la presión sanguínea, que a su vez es modulada por la respiración
- Control reflejo en respuesta a estirar los receptores de presión en los pulmones y tórax.

Existe evidencia que apoya a cada uno de los tres mecanismos enunciados anteriormente. Sin embargo el último ha recibido mayor aceptación debido a que provoca los cambios más significativos en la VFC [2-30].

Los cambios síncronos en la VFC debidos a la respiración, se manifiestan en las fluctuaciones en tiempo y los componentes espectrales comunes [2-29] – [2-32].

Por lo general los sistemas fisiológicos presentan características no lineales, pero, incluso tales sistemas pueden ser analizados con técnicas cuasi-lineales. La Figura 2.6 muestra el diagrama a bloques de las influencias en la FC. En donde la frecuencia cardiaca esperada por la influencia de la RSA está representada por $hr'(t)$, sin embargo, no es posible tomar esa medida puesto que la FC se ve influenciada por otras variables, por lo que la FC medida es la suma de influencias y está representada por $hr(t)$.

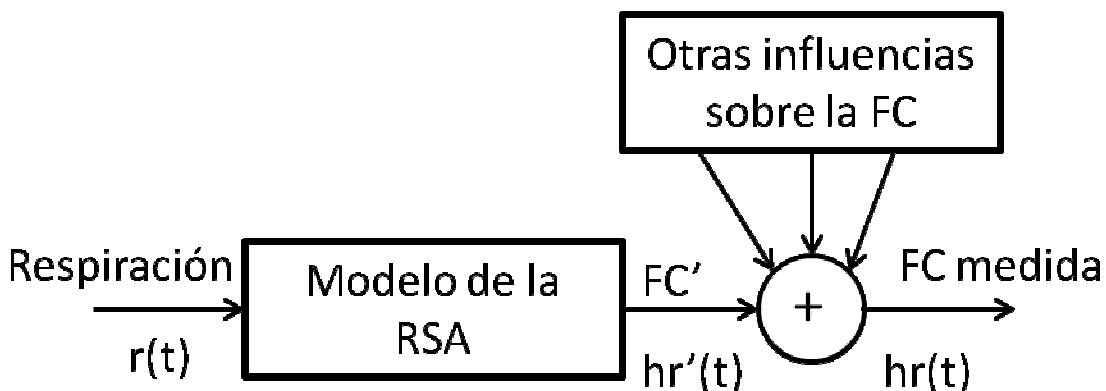


Figura 2.6 Diagrama a bloques de las influencias en la FC.

2.6 Resumen

En este capítulo se presentaron los fundamentos fisiológicos sobre los cuales está basado este trabajo de tesis. Se revisó la función del SNA en el control de la FC así como la relevancia de un equilibrio entre ambas ramas del SNA. Se describió de manera breve el fenómeno de la VFC y, su importancia en el diagnóstico de diversas enfermedades.

Para finalizar se describió el fenómeno fisiológico de la RSA, los diferentes mecanismos que la originan y se presentó un diagrama de las influencias en la FC.

2.7 Referencias

- [2-1] Ramos M. Sistema Nervioso Autónomo. Revista de Posgrado de la Cátedra Vla Medicina n°101, Febrero 2001
http://med.unne.edu.ar/revista/revista101/sist_nervioso_autonomo.htm
- [2-2] O. Appenzeller. "Handbook of Clinical Neurology" Vol 74(30) The Autonomic Nervous System Part I. 1999 Elsevier Science B.V.
- [2-3] Escobar M y Pimienta H. "Sistema Nervioso". ed Universidad del Valle 2^a reimpresión. Colombia 2006.
- [2-4] Cardinali D. "Manual de Neurofisiología" Ediciones Díaz de Santos, España 1991
- [2-5] Henry Gleitman, Alan J. Fridlund and Daniel Reisberg." Psychology" (6 ed.). W. W. Norton & Company. 2004
- [2-6] Brodal P. "Central Nervous System: Structure and Function". Oxford University Press 2004.
- [2-7] National Dysautonomia Research Foundation. <http://www.ndrf.org/index.htm> Septiembre 2012
- [2-8] The Dana Foundation. <https://www.dana.org/news/brainhealth/detail.aspx?id=9780> Septiembre 2012
- [2-9] Department of Neurology, Mayo Clinic. http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/neurology/autonomic_nerve.cfm Septiembre 2012
- [2-10] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use". Circulation 93: 1043-1065. 1996.
- [2-11] M. Akay. "Biomedical Signal Processing". USA 1994. Academic Press.
- [2-12] MedlinePlus, a service of the U.S. National Library of Medicine. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hhw/> Agosto 2012.
- [2-13] Klabunde R. "Cardiovascular Physiology Concepts". 2nd Edition. LWW, 2011 <http://www.cvphysiology.com/index.html> Agosto 2012
- [2-14] L. Sörnmo and P. Laguna, "Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications", Elsevier Academic Press, 2005.
- [2-15] Biocom Technologies. "Heart Rate Variability Basics" <http://www.biocomtech.com/hrv-science/heart-rate-variability-basics> Octubre 2012.
- [2-16] Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. "The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes". Diabetic Care; 8: 491–8, 1985.
- [2-17] S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Berger, and R. J. Cohen. "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control". Science 213:220–222 (1981).
- [2-18] Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. "Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction". Med J Australia; 2: 52–3. 1978.
- [2-19] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction". Am J Cardiol; 59: 256–62, 1987.
- [2-20] Huikuri HV. "Heart rate variability in coronary artery disease". J Int Med 237: 349-357, 1995.

- [2-21] La Rovere, et all. "Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients" *Circulation Journal of the American Heart Association*. 2003.
- [2-22] Myes G.A. et all, "Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Sudden Cardiac Death: Comparison to Other Methods," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol.BME-33, no.12, pp.1149-1156, Dec. 1986
- [2-23] Ganong W. "Manual de fisiología médica". Editorial el manual moderno. 1980.
- [2-24] Pandey V.K and Panday P.C "Cancellation of Respiratory Artifact in Impedance Cadiography" *Proceedings of the 2005 IEEE EMB*. September 1-5 2005
- [2-25] Dodds D, Purdy J and Moulton Ch. "The PEP transducer: a new way of measuring respiratory rate in the non-intubated patient". *J Accid Emerg Med* 1999
- [2-26] Pettersson H, Stenow EN, Cai H, Oberg PA. Optical aspects of a fiber-optic sensor for respiratory rate monitoring. *Med Biol Eng Comput* 1996.
- [2-27] Davis C, Mazzolini A, Murphy D. "A new fiber optic sensor for respiratory monitoring". *Australas Phys Eng Sci Med* 1997.
- [2-28] Neff RA, Wang J, Baxi S, Evans C, Mendelowitz D. "Respiratory sinus arrhythmia: endogenous activation of nicotinic receptors mediates respiratory modulation of brainstem cardioinhibitory parasympathetic neurons". *Circ. Res.* 93 (6): pp. 565-72, 2003.
- [2-29] Pieoli M et all. "Origin of Respiratory Sinus Arrhythmia in Conscious Humans". *Circulation Journal of the American Heart Association*. 1997.
- [2-30] Womack B.F "The analysis of Respiratory Sinus Arrhythmia Using Spectral Analysis and Digital Filtering". *IEEE Transactions on Bio-Medical*, 1971.
- [2-31] Yasuma F, Hayano J. "Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?", *Chest* 2004.
- [2-32] Berntson G.G et all. "Respiratory sinus Arrhythmia Autonomic origins, physiological mechanisms and psychophysiological implications". *Physiology* 1993.

3 Procesamiento Digital de Señales

3.1 Introducción

En este capítulo se presentan los fundamentos teóricos de las técnicas de procesamiento digital de señales que fueron utilizadas en el diseño, desarrollo e implementación del sistema adaptativo de cancelación de ruido propuesto en esta tesis.

A través de este capítulo se abordará primeramente el concepto de filtrado digital, para continuar con la teoría del filtrado adaptativo, algoritmos de adaptación y finalizar con el tema de estimación espectral.

3.2 Filtrado Digital

En sentido general, se utiliza el término filtro para cualquier dispositivo que toma un conjunto de elementos con la finalidad de obtener un subconjunto de estos elementos. Cuando se utiliza la palabra filtro en el procesamiento de señales, éste se define como un dispositivo o sistema que tiene como objetivo atenuar o eliminar componentes de frecuencia que no pertenecen al grupo de frecuencias de interés. Tomando en cuenta la definición anterior, un filtro digital es un algoritmo matemático implementado en hardware y/o software que tiene como elemento de entrada una señal digital dando otra señal digital como salida [3-1].

3.2.1 Sistemas LTI en tiempo discreto

Se considera un sistema discreto en tiempo a un algoritmo que toma una secuencia de datos $x(n)$ y produce una salida de $y(n)$. Dentro de los ejemplos de sistemas discretos en tiempo tenemos controladores digitales, analizadores digitales de espectros y filtros digitales. Un sistema en tiempo discreto puede ser lineal o no lineal, variante o invariante en tiempo. Los sistemas lineales invariantes en tiempo (LTI *Linear Time-Invariant*) son de gran importancia por sus características, dado que este tipo de sistemas son fáciles de analizar y caracterizar y, por consecuencia, fáciles de diseñar. La Figura 3.1 muestra el concepto de sistema en tiempo discreto [3-1] y [3-2].

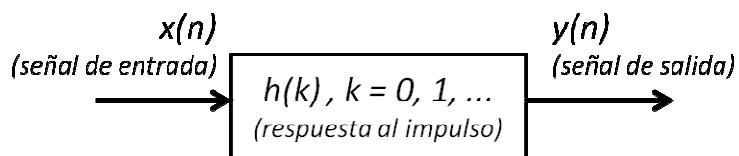


Figura 3.1 Representación conceptual de un filtro digital [3-2].

En tiempo discreto, la propiedad de linealidad permite caracterizar un sistema LTI en términos de su respuesta al impulso $h(k)$, es decir, la respuesta del sistema utilizando la señal impulso $\delta(n - k)$ como entrada para todos los valores de k . Si el sistema además es invariable en el tiempo, entonces $h(k)$, se convierte en $h(n-k)$. La combinación de linealidad e invariabilidad en tiempo permiten a un sistema ser descrito por su respuesta al impulso $h(k)$.

La relación entrada-salida de un sistema LTI está dada por la suma de convolución:

$$y(n) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} h(k)x(n-k) \quad (3.1)$$

donde $h(k)$ es la respuesta al impulso del sistema, y $y(n)$ la salida del sistema para una entrada $x(n)$. Esta suma de convolución de las secuencias $x(n)$ y $y(n)$ se representa de manera compacta como:

$$y(n) = x(n) \otimes h(k) \quad (3.2)$$

Un sistema LTI es estable si su respuesta al impulso satisface:

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} |h(k)| < \infty \quad (3.3)$$

esto se cumple si $h(k)$ tiene una duración finita, o si $h(k)$ decae hacia cero conforme k se incrementa.

Un sistema causal es aquel que produce una salida sólo cuando hay una entrada en el sistema. Todos los sistemas causales son físicamente realizable. De esta manera la Ecuación 3.1 se vuelve:

$$y(n) = \sum_{k=0}^{\infty} h(k)x(n-k) \quad (3.4)$$

3.3 Filtros Digitales

Los filtros digitales se subdividen en dos categorías, filtros de respuesta infinita al impulso (IIR – *Infinite Impulse Response*) y filtros de respuesta finita al impulso (FIR – *Finite Impulse Response*). Las sumas de convolución para los filtros IIR y FIR se encuentran representadas por las Ecuaciones 3.5 y 3.6 respectivamente.

$$y(n) = \sum_{k=0}^{\infty} h(k)x(n-k) \quad (3.5)$$

$$y(n) = \sum_{k=0}^{N-1} h(k)x(n-k) \quad (3.6)$$

En la práctica no es posible procesar la salida de un filtro IIR utilizando la Ecuación 3.5, dado que la longitud de la respuesta es infinita. En su lugar, se utiliza la siguiente ecuación recursiva equivalente:

$$y(n) = \sum_{k=0}^{\infty} h(k)x(n-k) = y(n) = \sum_{k=0}^N a_k x(n-k) - \sum_{k=0}^M b_k y(n-k) \quad (3.7)$$

La decisión entre usar un filtro FIR o un filtro IIR depende principalmente de las ventajas y desventajas de los mismos. El desarrollo de esta tesis está basado en filtros tipo FIR, a continuación se enuncian las ventajas y desventajas de los filtros FIR.

Ventajas:

- Los filtros FIR presentan una respuesta en fase lineal
- Por no presentar recursividad, son siempre estables
- El error debido al redondeo y cuantización es menos severo en filtros FIR que en los IIR

Desventajas:

- Utilizando el mismo número de coeficientes, se obtienen mejores pendientes de cortes con filtros IIR que con filtros FIR, por lo que es necesario utilizar más coeficientes en el diseño del filtro FIR, esto repercute en el tiempo de procesamiento y el dimensionamiento del almacenamiento requerido por el filtro

- Algebraicamente los filtros FIR con más difíciles de diseñar, cuando no se cuenta con diseño asistido por computadora para su creación

3.3.1 Filtros FIR

Aplicando la transformada Z a la Ecuación 3.6 obtenemos:

$$Y(z) = \sum_{k=0}^{N-1} h(k)X(z)z^{-k} \quad (3.8)$$

donde N es el número de coeficientes del filtro FIR, a su vez, la Ecuación 3.8 representa una suma de convolución en dominio del tiempo, o en otras palabras, una multiplicación en dominio de la frecuencia:

$$Y(z) = H(z)X(z) \quad (3.9)$$

donde $H(z)$ puede reescribirse como:

$$H(z) = \frac{h(0)z^{N-1} + h(1)z^{N-2} + \dots + h(N-1)}{z^{N-1}} \quad (3.10)$$

En la ecuación anterior se aprecia que existen $N-1$ polos, todos localizados en el origen. Por lo tanto el filtro FIR es inherentemente estable [3-3].

Existen muchas estructuras de realización para los filtros FIR, dentro de éstas una de las más recurridas debido a su facilidad de implementación es la estructura transversal [3-4] y [3-5].

3.3.2 Estructura transversal

La estructura transversal es mostrada en la Figura 3.2 . La entrada y la salida del filtro están descritas por la Ecuación 3.6. En la figura, el símbolo Z^{-1} representa un retardo de una muestra. Y cada ganancia $h(k)$ para k desde 0 a $N-1$ representa los coeficientes de la función de transferencia.

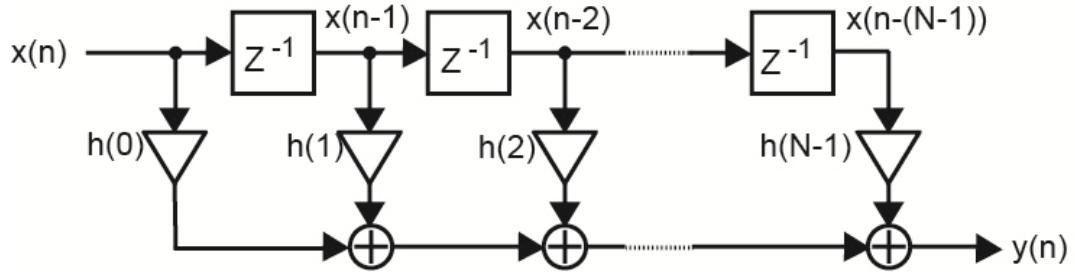


Figura 3.2 Estructura transversal para un filtro FIR.

3.3.3 Estructura de respuesta lineal en fase

Una variante de la estructura transversal es la estructura de respuesta lineal en fase, esta estructura basada en la simetría de los coeficientes de la respuesta al impulso del filtro, la cual es necesaria para tener una respuesta lineal en fase. En este tipo de filtro FIR, los coeficientes están dados por la Ecuación 3.11.

$$h(k) = h(N - k - 1) \quad \begin{cases} k = 0, 1, \dots, (N-1)/2 & N = \text{impar} \\ k = 0, 1, \dots, (N/2)-1 & N = \text{par} \end{cases} \quad (3.11)$$

La Figura 3.3 muestra un ejemplo de un filtro FIR de orden $N = 6$ (7 coeficientes) utilizando esta estructura.

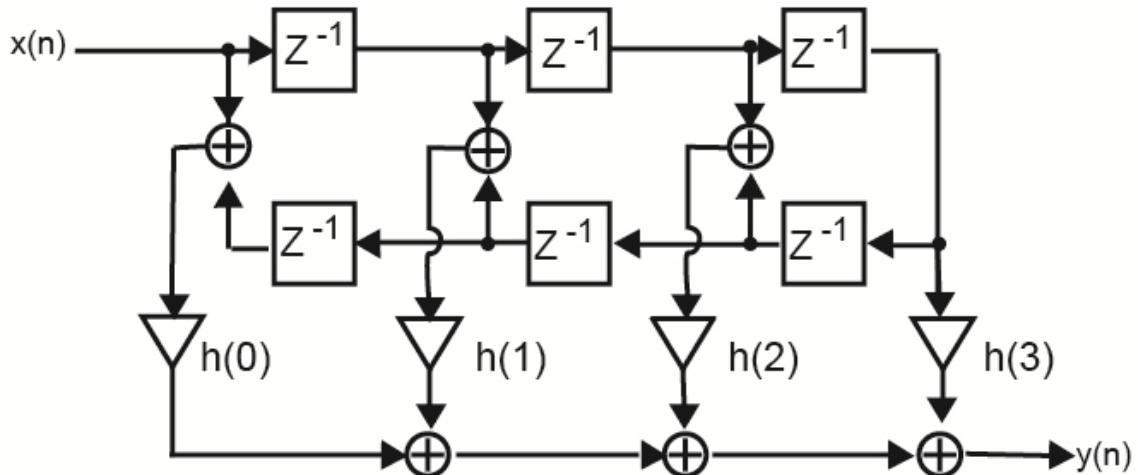


Figura 3.3 Estructura de respuesta lineal en fase (Orden = 6).

La respuesta lineal en fase provoca el mismo retardo (en tiempo) en todos los componentes de frecuencia, de esta manera se preserva la forma de onda, siendo esta última solamente modificada por la respuesta en magnitud del filtro.

Los filtros de respuesta en fase igual a cero, son un caso especial de los filtros de respuesta lineal. Puesto que su respuesta al impulso debe de ser de un número de coeficientes impar además de ser simétrico en tiempo, es decir satisfacer la Ecuación 3.12. Estas condiciones hacen que los filtros de respuesta en fase igual a cero sean NO causales y por lo tanto no realizables físicamente [3-6].

$$h(k) = h(-k) \quad (3.12)$$

3.3.4 Filtros digitales en procesamiento de ECG

En el procesamiento digital de señales biomédicas, y en otras aplicaciones donde cualquier distorsión pueda afectar la interpretación de las señales, los filtros FIR juegan un papel muy importante por su característica de respuesta en fase lineal [3-1]. Dentro de los usos para este tipo de filtros en la señal de ECG encontramos los siguientes.

3.3.4.1 Remoción de línea de base

La supresión de la línea de base es necesaria para reducir los cambios en la señal de ECG que no son originados por la actividad eléctrica del corazón. El ancho de banda para la línea de base usualmente es 0 a 0.5 Hz. El diseño de filtros para la reducción de la línea de base debe considerar una frecuencia de corte tal que la información clínica proporcionada por el ECG no se vea afectada, además de una respuesta lineal en frecuencia, lo que previene de distorsión en los diferentes segmentos que componen la señal de ECG. La Figura 3.4 muestra los efectos de una respuesta en fase NO lineal para la remoción de la línea de base de la señal de ECG, el Filtro 1 y Filtro 2 poseen una respuesta en magnitud similar, mientras que el Filtro 1 tiene una respuesta lineal en fase y el Filtro 2 una respuesta no lineal en fase.

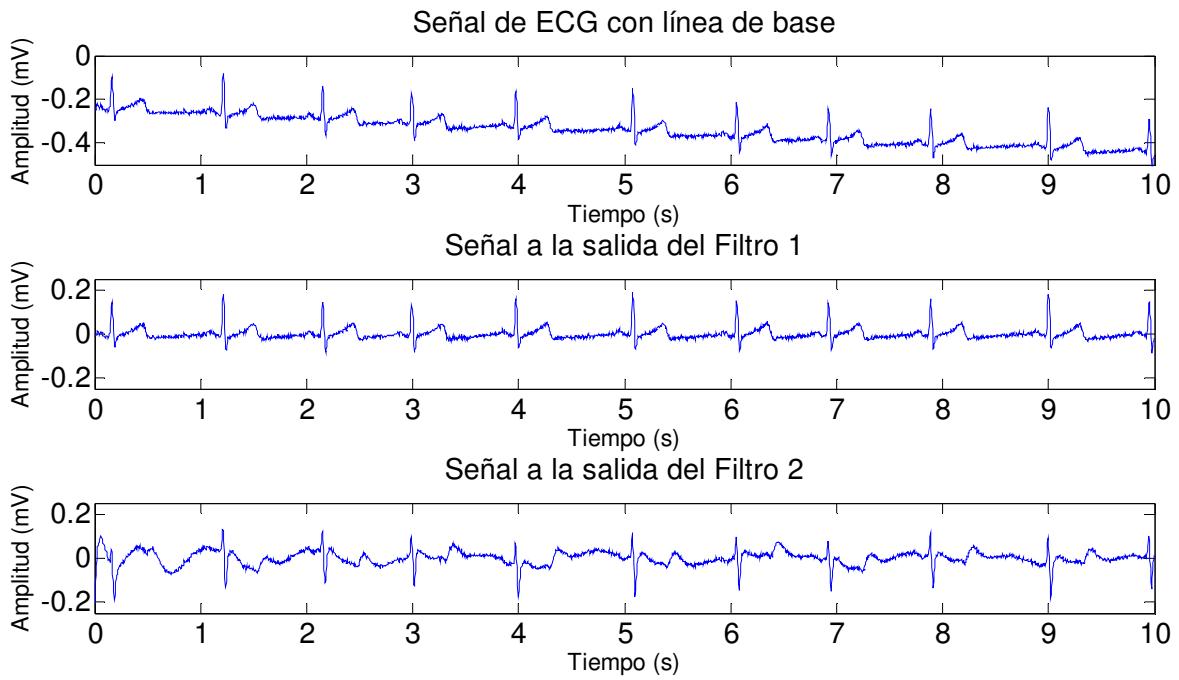


Figura 3.4 Efectos de un filtro con respuesta en fase no lineal.

Como se puede apreciar en la Figura 3.4 la utilización de un filtro con respuesta en fase no lineal puede afectar de manera considerable la forma de onda de la señal de ECG y por consiguiente la medición e interpretación de la misma.

3.3.5 Resaltar el QRS

Existen ocasiones en donde se realiza el procesamiento de la señal de ECG con finalidad de extraer el ritmo o frecuencia cardiaca, para esto se extrae la información del complejo QRS y se atenúan las demás componentes espectrales con la finalidad de resaltar el complejo QRS. De igual manera que en la remoción de la línea de base, es necesario que el filtro utilizado no cause ninguna distorsión en la señal de interés por lo que se utiliza un filtro FIR como pasa banda para conservar los componentes espectrales del complejo QRS [3-9].

3.3.6 Ruido de 60Hz

Otro ejemplo de la aplicación de filtros digitales en la señal de ECG es la utilización de filtros rechaza banda de banda angosta, o filtros *notch*, que tienen como finalidad de atenuar un solo componente espectral, en este caso es la componente de 60Hz, el cual se ve presente en la señal de ECG debido a la interferencia electromagnética provocada por las líneas de transmisión de AC. Al

igual que en las aplicaciones anteriores, se requiere de filtros de respuesta lineal en fase para asegurar que los demás componentes no serán alterados en fase [3-8] y [3-9].

3.4 Filtros Adaptativos

Un filtro adaptativo es un sistema con la capacidad de modificar sus características para compensar los cambios en la señal de entrada. Para el diseño de filtros convencionales FIR e IIR, se asume que son conocidos los parámetros del proceso para determinar las características del filtro, aunque éstos pueden variar, se conoce el rango en el que pueden suceder las variaciones. En los casos donde los sistemas son variantes en tiempo, desconocidos, o ambos, los filtros adaptativos juegan un papel importante en el procesamiento digital de señales [3-3].

Un filtro adaptativo está conformado por dos partes, un filtro digital que es el que realiza la función de filtrado y un algoritmo adaptativo, que es el encargado de ajustar los coeficientes del filtro digital. El filtro digital utilizado en un filtro adaptativo puede ser FIR o IIR, debido a su estabilidad y respuesta en fase, los filtros adaptativos FIR son ampliamente utilizados [3-10]. En estos filtros, la estructura más utilizada es transversal [3-11].

Estrictamente hablando, un filtro adaptativo es un filtro no lineal porque sus características son dependientes de la señal de entrada y por lo tanto no cumplen con la propiedad de superposición. Por otra parte, si tomamos las características del filtro adaptativo en un instante dado, consideraremos lineal al filtro en el sentido de que las señales de salida tienen una relación lineal con las señales de entrada [3-11]. La Figura 3.5 muestra el esquema básico de un filtro adaptativo, en donde la señal de salida del filtro $y(n)$ es comparada con la señal deseada $d(n)$ para obtener la señal de error $e(n)$ la cual retroalimenta al filtro adaptativo. La señal $e(n)$ es la entrada del algoritmo de adaptación, el cual ajusta los coeficientes del filtro para satisfacer ciertos criterios predeterminados [3-3].

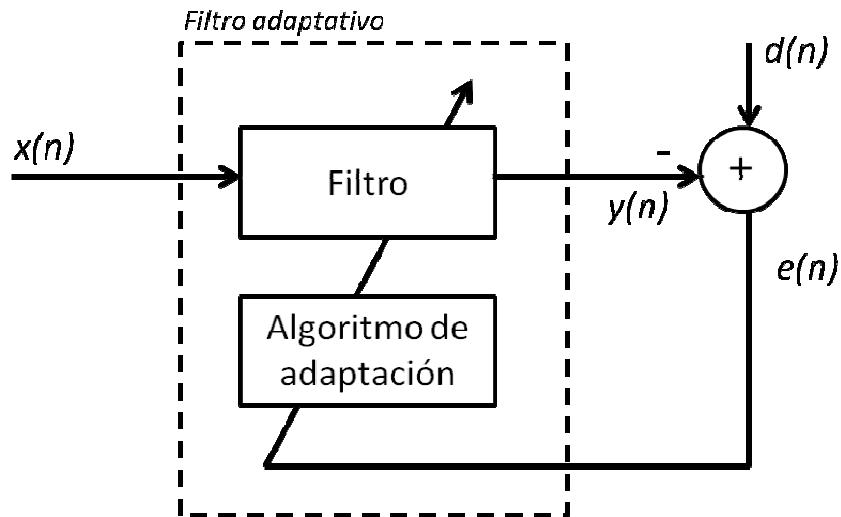


Figura 3.5 Esquema básico de un filtro adaptativo.

Los filtros adaptativos son una herramienta poderosa en situaciones donde los filtros de coeficientes fijos no pueden aplicarse [3-1], [3-9] – [3-12] , como en los siguientes casos:

- cuando no se tiene información previa de las señales (de interés y perturbaciones) y/o sus parámetros cambian con respecto al tiempo
- cuando los espectros de las señales se superponen
- cuando la banda ocupada por el ruido es desconocida y/o varía en el tiempo.

3.4.1 Estructuras Adaptativas

Los filtros adaptativos pueden ser utilizados para diferentes propósitos, dependiendo de la finalidad del filtro adaptativo, se adopta configuración de las señales de entrada $x(n)$ y la señal deseada $d(n)$. A las diferentes configuraciones se les conoce como estructuras adaptativas. Existen cuatro clases de estructuras adaptativas: identificación, modelado inverso, predicción y cancelación adaptativa de ruido (ANC) [3-10]. Para fines de esta tesis, sólo se contemplara la estructura de cancelación adaptativa de ruido.

3.4.1.1 Cancelación adaptativa de ruido

En la estructura de cancelación adaptativa de ruido se tiene un esquema como el mostrado en la Figura 3.6. La estructura de ANC posee dos entradas, la entrada primaria comprendida por la

señal de interés $s(n)$ más ruido $x'(n)$ y la entrada de referencia $x(n)$, en donde $x'(n)$ está altamente correlacionada con $x(n)$ puesto que provienen de la misma fuente de ruido. El bloque $P(z)$ representa la función de transferencia entre $x(n)$ y $x'(n)$ [3-10].

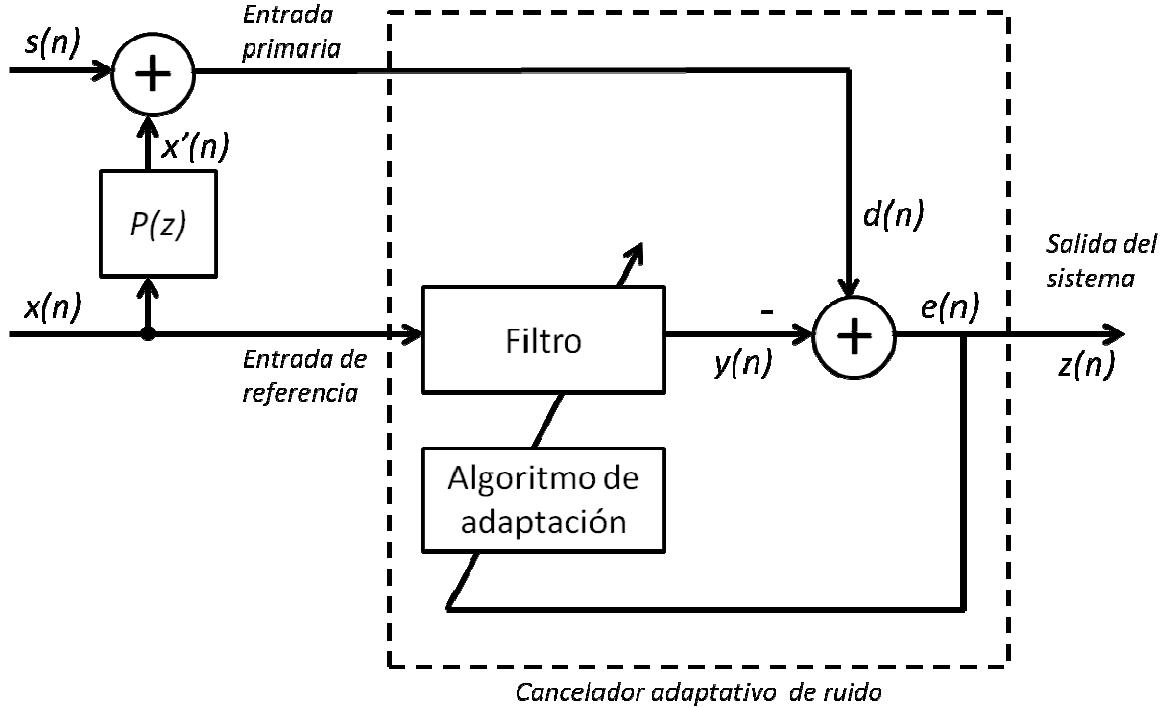


Figura 3.6 Esquema de la cancelación adaptativa de ruido.

El principal objetivo en la cancelación adaptativa de ruido es producir una estimación óptima del ruido que contamina la señal de interés, para esto, el ruido $x(n)$ es filtrado para producir una salida $y(n)$ que sea tan parecida como sea posible a $x'(n)$ de esta manera se obtiene $z(n)$ que es una aproximación de $s(n)$. Suponiendo que $s(n)$ no está correlacionada con $x(n)$ ni con $x'(n)$, y que $x(n)$ y $x'(n)$ están correlacionadas, la salida del sistema será

$$z(n) = s(n) + x'(n) - y(n) \quad (3.13)$$

Elevando al cuadrado y ambos lados obtenemos:

$$z^2(n) = s^2(n) + (x'(n) - y(n))^2 + 2s(n)(x'(n) - y(n)) \quad (3.14)$$

Obteniendo la esperanza matemática en la Ecuación 3.14 y tomando en cuenta que $s(n)$ no está correlacionada con $x'(n)$ ni con $y(n)$, tenemos:

$$\begin{aligned} E[z^2(n)] &= E[s^2(n)] + E[(x'(n) - y(n))^2] + 2E[s(n)(x'(n) - y(n))] \\ E[z^2(n)] &= E[s^2(n)] + E[(x'(n) - y(n))^2] \end{aligned} \quad (3.15)$$

La potencia de la señal $s(n)$ no será afectada cuando el filtro disminuya la potencia de la señal $z(n)$, por lo que:

$$\min E[z^2(n)] = E[s^2(n)] + \min E[(x'(n) - y(n))^2] \quad (3.16)$$

Por lo tanto, cuando el filtro minimiza la salida $z(n)$ también lo hace con $(x'(n)-y(n))$. Reescribiendo la Ecuación 3.13 tenemos:

$$(z(n) - s(n)) = (x'(n) - y(n)) \quad (3.17)$$

De donde se deduce que mientras mejor sea la estimación del ruido $x'(n)$, es decir $y(n)$, la señal $z(n)$ será más cercana a la señal de interés $s(n)$ [3-13].

Entre las varias aplicaciones de la cancelación adaptativa de ruido en el área de la ingeniería biomédica tenemos:

- Mejoramiento de la señal de ECG [3-14]
- Mejoramiento de la señal de ECG fetal [3-12]
- Mejoramiento de la señal de EGG [3-12]
- Filtrado de artefactos oculares en la señal de EEG [3-1]
- Filtrado de artefactos debidos al “tremor” de señal de ECG [3-15]

3.5 Algoritmos de adaptación

Los algoritmos de adaptación son utilizados para ajustar los coeficientes del filtro de tal forma que la señal de error $e(n)$ sea minimizada de acuerdo a ciertos criterios. Las características

que se pueden evaluar en los algoritmos de adaptación encontramos la complejidad computacional, velocidad de convergencia y estabilidad numérica.

Muchos algoritmos de adaptación pueden ser considerados como aproximaciones al filtro discreto de Wiener [3-13].

3.6 Filtro discreto de Wiener

La Figura 3.7 muestra el filtro discreto de Wiener ($W(z)$), el cual realiza una estimación óptima de la señal de deseada $d(n)$ a partir de la señal de entrada $x(n)$ para obtener la señal $e(n)$.

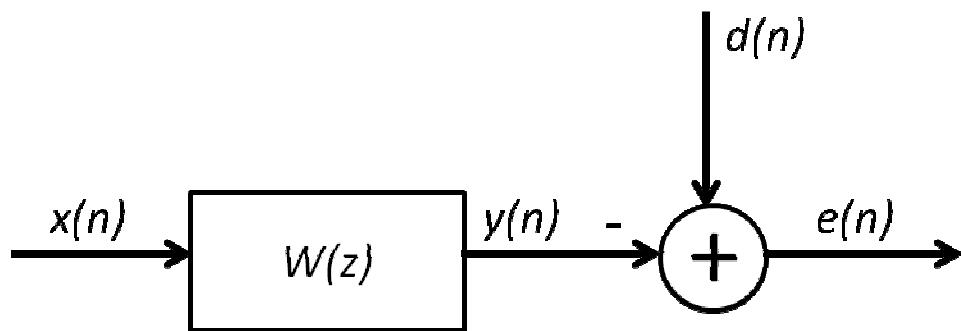


Figura 3.7 Estructura básica del filtro discreto de Wiener

Asumiendo que el filtro $W(n)$ tiene una estructura transversal FIR de N coeficientes, la señal de error está dada por la diferencia de la señal deseada $d(n)$ y la señal producida por el filtro $y(n)$.

$$e(n) = d(n) - y(n) = d(n) - \sum_{k=0}^{N-1} w(k)x(n-k) = d(n) - \mathbf{X}^T(n)\mathbf{W} \quad (3.18)$$

donde

$$\mathbf{W} = [w_0, w_1, \dots, w_{N-1}]$$

$$\mathbf{X} = [x(n), x(n-1), \dots, x(n-N+1)]$$

$y(n)$ es la suma de convolución de la señal de entrada $x(n)$ y: \mathbf{W} (pesos del filtro de Wiener). Elevando al cuadrado, obtenemos:

$$e^2(n) = d^2(n) - 2d(n)\mathbf{X}^T(n)\mathbf{W} + \mathbf{W}^T\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)\mathbf{W} \quad (3.19)$$

El error cuadrático medio (*MSE – Mean Square Error*), J , se obtiene calculando la esperanza matemática de ambos lados en la Ecuación 3.19.

$$J = E[e^2(n)] = E[d^2(n)] - 2E[d(n)\mathbf{X}(n)] + \mathbf{W}^T E[\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)]\mathbf{W} \quad (3.20)$$

Definiendo el vector de correlación cruzada como:

$$\mathbf{P} = E[d(n)\mathbf{X}(n)] \quad (3.21)$$

y la matriz de auto-correlación como:

$$\mathbf{R} = E[\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)] \quad (3.22)$$

Sustituyendo la Ecuación 3.21 y la Ecuación 3.22 en la Ecuación 3.20 obtenemos

$$J = E[d^2(n)] - 2\mathbf{P}^T\mathbf{W} + \mathbf{W}^T\mathbf{R}\mathbf{W} \quad (3.23)$$

A partir de la Ecuación 3.23, es posible calcular el vector de pesos \mathbf{W} que minimice el valor del MSE. La Figura 3.8 muestra el MSE en función del vector de coeficientes \mathbf{W} . Esta gráfica es conocida como superficie desempeño, es no negativa y posee únicamente un punto mínimo, donde cada grupo de N coeficientes \mathbf{W} , corresponde a un punto de la superficie. El gradiente de la superficie de desempeño está dado por

$$\nabla = \frac{dJ}{d\mathbf{W}} = -2\mathbf{P} + 2\mathbf{R}\mathbf{W} \quad (3.24)$$

El grupo de coeficientes \mathbf{W} que iguala el valor del gradiente a cero, corresponde al vector óptimo de coeficientes \mathbf{W}_{opt} porque en ese punto se encuentra el punto mínimo de la superficie.

Entonces, si $\nabla = 0$,

$$\mathbf{W}_{opt} = \mathbf{R}^{-1}\mathbf{P} \quad (3.25)$$

Ecuación conocida como ecuación Wiener-Hopf o solución al filtro de Wiener.

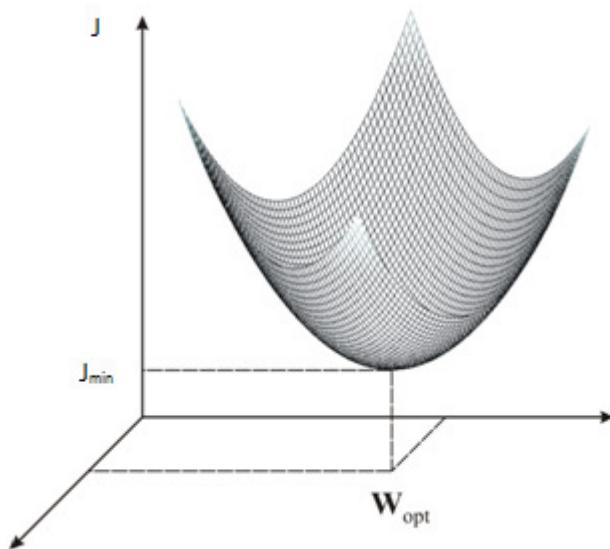


Figura 3.8 Superficie de desempeño.

El filtro de Wiener tiene limitaciones prácticas porque:

- El vector de correlación cruzada \mathbf{P} y la matriz de auto-correlación \mathbf{R} no se conocen *a priori*
- Si las señales de entrada no son estacionarias, entonces \mathbf{R} y \mathbf{P} cambiarán en el tiempo por lo tanto \mathbf{W}_{opt} tendrá que recalcularse constantemente
- Para que el filtro de Wiener pueda utilizarse en sistemas prácticos en tiempo real, es necesario usar métodos de procesamiento que permitan calcular una aproximación a \mathbf{W}_{opt} muestra a muestra

3.6.1 Algoritmo LMS

El algoritmo de mínimos cuadrados promediados (LMS – *Least Mean Square*) es uno de los algoritmos de adaptación más utilizados, utiliza un enfoque de gradiente estocástico, una característica importante de algoritmo LMS es que no requiere del cálculo de las funciones de correlación.

En el algoritmo LMS, en lugar de calcular los pesos \mathbf{W}_{opt} , los coeficientes son ajustados muestra a muestra con la finalidad de minimizar el MSE. Esto es equivalente a descender a lo largo de la superficie de desempeño (Figura 3.8) hacia el fondo, es decir, el algoritmo de descenso por pasos (*steepest-descent*). La Ecuación 3.26 muestra como el vector de coeficientes utilizando este método.

$$\mathbf{W}(n+1) = \mathbf{W}(n) - \mu \nabla_n \quad (3.26)$$

donde $\mathbf{W}(n)$ y ∇_n son el vector de coeficientes y el vector gradiente en la n-sima muestra. El elemento μ es llamado tamaño de paso o factor de convergencia y controla la estabilidad y velocidad de convergencia del algoritmo.

Para el cálculo de la Ecuación 3.26 es necesario conocer el valor de \mathbf{R} y \mathbf{P} puesto que ∇_n es obtenido utilizando la Ecuación 3.24. En algoritmo LMS, se sustituye el gradiente del MSE por el gradiente de la función del error cuadrático instantáneo, de esta manera, la Ecuación 3.26 se reescribe como:

$$\mathbf{W}(n+1) = \mathbf{W}(n) - \mu \left[\frac{\partial e^2(n)}{\partial \mathbf{W}(n)} \right] \quad (3.27)$$

donde el gradiente instantáneo del error cuadrático es obtenido:

$$\begin{aligned} \frac{\partial e^2(n)}{\partial \mathbf{W}(n)} &= \frac{\partial}{\partial \mathbf{W}(n)} [d(n) - \mathbf{W}^T(n) \mathbf{X}(n)]^2 \\ &= -2\mathbf{X}(n)[d(n) - \mathbf{W}^T(n) \mathbf{X}(n)] \\ &= -2\mathbf{X}(n)e(n) \end{aligned} \quad (3.28)$$

Sustituyendo en la Ecuación 3.27 e incluyendo el factor 2 en el tamaño de paso obtenemos la ecuación general del algoritmo LMS:

$$\mathbf{W}(n+1) = \mathbf{W}(n) + \mu [\mathbf{X}(n)e(n)] \quad (3.29)$$

La simplicidad y facilidad de implementación hace al LMS uno de los algoritmos más utilizados [3-1], [3-13].

3.6.1.1 Variantes del algoritmo LMS

Existen varios algoritmos de adaptación que tiene como base el algoritmo LMS. Con las modificaciones hechas se busca disminuir la complejidad computacional y/o mejorar la velocidad de convergencia, dentro de estas variantes encontramos al algoritmo NLMS (*Normalised LMS*) [3-11].

3.6.2 Algoritmo NLMS

El algoritmo NLMS surge de la necesidad de incrementar la velocidad de convergencia sin tener que calcular la matriz de correlación de la señal de entrada, por lo tanto, modificar el factor de convergencia es el principio de este algoritmo.

El error cuadrático instantáneo está dado por la Ecuación 3.19. Si, sucede un cambio en los pesos tal que:

$$\tilde{\mathbf{W}}(n) = \mathbf{W}(n) + \tilde{\Delta\mathbf{W}}(n) \quad (3.33)$$

el error cuadrático instantáneo para este cambio será:

$$\begin{aligned} \tilde{e^2}(n) &= e^2(n) + 2\tilde{\Delta\mathbf{W}}^T(n)\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)\mathbf{W}(n) + \tilde{\Delta\mathbf{W}}^T(n)\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)\tilde{\mathbf{W}}(n) - 2d(n)\tilde{\mathbf{W}}^T(n)\mathbf{X}(n) \\ &\quad (3.34) \end{aligned}$$

Por lo que el cambio en el error cuadrático instantáneo está dado por:

$$\begin{aligned} \Delta e^2(n) &= \tilde{e^2}(n) - e^2(n) \\ &= -2\tilde{\Delta\mathbf{W}}^T(n)\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)\mathbf{W}(n) + \tilde{\Delta\mathbf{W}}^T(n)\mathbf{X}(n)\mathbf{X}^T(n)\tilde{\mathbf{W}}(n) \quad (3.35) \end{aligned}$$

Remplazando $\tilde{\Delta\mathbf{W}}(n)$ por $\mu(n)\mathbf{X}(n)e(n)$ tenemos:

$$\Delta e^2(n) = -2\mu(n)e^2(n)\mathbf{X}^T(n)\mathbf{X}(n) + 2\mu^2(n)e^2(n)[\mathbf{X}^T(n)\mathbf{X}(n)]^2 \quad (3.36)$$

el valor para el cual de $\mu(n)$ que cumple con $\frac{\partial \Delta e^2(n)}{\partial \mu(n)} = 0$ esta dado por

$$\mu(n) = \frac{1}{2\mathbf{X}^T(n)\mathbf{X}(n)} \quad (3.37)$$

Sustituyendo el resultado anterior en la ecuación general del algoritmo LMS (Ecuación 3.29) obtenemos:

$$\mathbf{W}(n+1) = \mathbf{W}(n) + \frac{\mathbf{X}(n)e(n)}{\mathbf{X}^T(n)\mathbf{X}(n)} \quad (3.38)$$

Usualmente un factor de convergencia fijo μ es introducido en la Ecuación 3.38 para controlar el desajuste. Además, existe la necesidad de una constante α que tiene como función evitar que el factor de convergencia adquiera valores extremadamente altos cuando el denominador sea pequeño. Tomando en cuenta estas consideraciones, la ecuación de general del algoritmo NLMS está dada por la Ecuación 3.39. [3-10], [3-11].

$$\mathbf{W}(n+1) = \mathbf{W}(n) + \frac{\mu}{\alpha + \mathbf{X}^T(n)\mathbf{X}(n)} \mathbf{X}(n)e(n) \quad (3.39)$$

3.7 Estimación espectral

La mayoría de las señales biomédicas son el resultado de procesos que tienen lugar en el dominio del tiempo, sin embargo, en algunos casos es conveniente realizar el análisis de dichas señales en dominio de la frecuencia, por lo que es necesario obtener su función de PSD [3-16].

La PSD de una señal requiere una integración infinita en tiempo, por lo que es imposible calcularla. Los métodos de estimación espectral tienen como finalidad obtener un estimado de la

PSD de una señal de muestras finitas. Varios algoritmos de estimación espectral se encuentran reportados en la literatura, cada uno de ellos con ventajas y desventajas [3-9].

Los métodos de estimación espectral se pueden clasificar en métodos paramétricos y métodos no paramétricos, a continuación se revisan ambas categorías,

3.7.1 Métodos paramétricos

En los métodos paramétricos se asume que la serie de tiempo bajo análisis proviene de un modelo matemático. La PSD es calculada como función de los parámetros de ese modelo, por lo que un punto crítico en este tipo de métodos es la selección del modelo que represente la serie de datos.

Se asume que la señal $s(n)$ es la salida de un sistema lineal, por lo que $s(n)$ puede expresarse por medio de los parámetros del sistema. Dado $s(n)$, el problema es identificar dichos parámetros, como la entrada del sistema es inaccesible, no es posible utilizar técnicas de identificación de sistemas. Se asume que a la entrada del sistema existe ruido blanco con promedio cero y varianza constante.

Los métodos más utilizados para modelar el sistema de donde proviene $s(n)$ son:

- Proceso autoregresivo de medias móviles (ARMA)
- Proceso autoregresivo (AR)
- Proceso de medias móviles (MA)

Como ventajas del uso de métodos paramétricos en la estimación de la PSD se tiene que permiten una estimación espectral de alta resolución, no requieren de ventaneo, no dependen del número de muestras; por otra parte, algunas de sus desventajas son: computacionalmente son más complejos y requieren de una definición *a priori* del tipo de modelo que se utilizará.

3.7.2 Métodos no paramétricos

A estos métodos se les conoce como no paramétricos porque no es necesario tener un modelo de la serie de tiempo para obtener su PSD. Esta categoría está basada en la transformada discreta de Fourier (DFT – *Discrete Fourier Transform*) que a su vez se calcula eficientemente con

el algoritmo de la transformada rápida de Fourier (FFT – *Fast Fourier Transform*). La DFT es un operador que mapea una secuencia $s(m)$, $m = 0, 1, \dots, N-1$, (las muestras de una señal continua en tiempo $s(t)$) en otra secuencia finita $S(k)$, $k = 0, 1, \dots, N-1$ que representa (sin tomar en cuenta los efectos del ventaneo) muestras del espectro de la señal $s(t)$ con una resolución en frecuencia Δf de $1/T$, donde T es la duración de la señal $s(m)$.

$$S(k) = DFT\{s(m)\} = \sum_{m=0}^{N-1} s(m)e^{-jkm} \quad (3.40)$$

$$\begin{aligned} \Delta f[\text{rad/s}] &= \frac{2\pi}{T} \\ \Delta f[\text{Hz}] &= \frac{1}{T} \end{aligned} \quad (3.41)$$

Entre los métodos no paramétricos encontramos la FFT, el periodograma, el periodograma modificado de Bartlett, el periodograma modificado de Welch y el método de Blackman-Tukey. De los métodos no paramétricos el que presenta un factor de calidad más alto es el método de Blackman-Tukey, por lo que este método es preferible, sin embargo dependiendo de la aplicación, uno de los otros métodos pueden ser utilizados [3-1][3-9][3-16].

En comparación con los métodos paramétricos, los no paramétricos son computacionalmente eficientes, la PSD obtenida es proporcional a la potencia de las componentes espectrales del proceso, al incrementar el número de muestras incrementa la resolución en frecuencia y el factor de calidad.

3.8 Resumen

En este capítulo se presentaron los principios del procesamiento digital de señales enfocados a las señales biomédicas. Los temas revisados fueron el filtrado digital y sus propiedades, la técnica de filtrado adaptativo y los algoritmos utilizados para adaptar sus coeficientes.

Por último se revisó el tema de estimación espectral, la densidad espectral y los diferentes métodos para estimarla.

3.9 Referencias

- [3-1] E. C. Ifeachor, and B. W. Jervis, "Digital Signal Processing. A Practical Approach." Great Britain. 1993 Addison-Wesley.
- [3-2] Mitra S.K. "Procesamiento de señales digitales, un enfoque basado en computadora", Mc Graw-Hill, España 2006.
- [3-3] Chassaing R. and Reay D. "Digital Signal Processing and Applications with the TMS320C6713 and TMS320C6416 DSK". 2nd edition. USA, 2008.
- [3-4] Smith S.W "The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing". California Technical 1997.
- [3-5] Oppenheim, A.V., and R.W. Schafer, "Discrete-Time Signal Processing", Prentice-Hall, 1989.
- [3-6] Smith T. Apuntes del curso. "Computational Modeling for Sound Synthesis" Simon Fraiser University . <http://www.cs.sfu.ca/~tamaras/cmpf889assignments/a3.pdf> Septiembre 2012
- [3-7] Smith J. O. "Introduction to the Digital Filters". Digital Book <http://www.dsprelated.com/dspbooks/filters/> Septiembre 2012
- [3-8] L. Sörnmo and P. Laguna, "Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications", Elservier Academic Press, 2005.
- [3-9] Joseph D. Bronzino, "The Biomedical Engineering Handbook". CRC Press 1999, Ch 52 and Ch 53.
- [3-10] Kuo S. M, Lee B.H and Tian W. "Real-Time Digital Signal Processing". 2nd edition. John Wiley & Sons Ltd. 2006
- [3-11] Diniz, P. "Adaptive Filtering Algorithms and Practical Implementation". 3rd edition. Springer 2008.
- [3-12] M. Akay. "Biomedical Signal Processing". USA 1994. Academic Press.
- [3-13] Widrow, B., Glover, J. R., McCool, J. M., Kaunitz, J., Williams, C. S., Hearn, R. H., et al.. "Adaptive Noise Cancelling: Principles and Applications". Proceedings of the IEEE, 63(12), 1692 - 1716. 1975.
- [3-14] Yelderman M, Widrow B, et al. "ECG enhancement by adaptive noise cancellation of electrosurgical interference" IEEE Trans. Biomed. 1983.
- [3-15] Jing Zhang; Fang Chu; Mohammed, N "Adaptive signal processing of physiological hand tremor," Networking, Sensing and Control, 2005. Proceedings. 2005 IEEE , vol. , no. , pp. 147- 152, 19-22 March 2005
- [3-16] Guerrero Martínez Estimación Espectral. Ingeniería Biomédica Apuntes curso 2010-2011 Universidad de Valencia. http://ocw.uv.es/ingenieria-y-arquitectura/1-5/ib_material/IB_T5_OCW.pdf Octubre 2012

4 Desarrollo

4.1 Introducción

En este capítulo se describe a detalle la metodología propuesta en esta tesis, así como cada uno de sus bloques componentes, haciendo uso de los fundamentos fisiológicos mencionados en el Capítulo 2 y la teoría del procesamiento digital de señales revisada en el Capítulo 3.

4.2 Metodología propuesta

La metodología propuesta en este trabajo tiene como base un modelo lineal de la influencia de la respiración sobre la VFC a través de la RSA Figura 4.1. Este modelo está basado en los fundamentos fisiológicos revisados en Capítulo 2, específicamente en el tema 2.5.

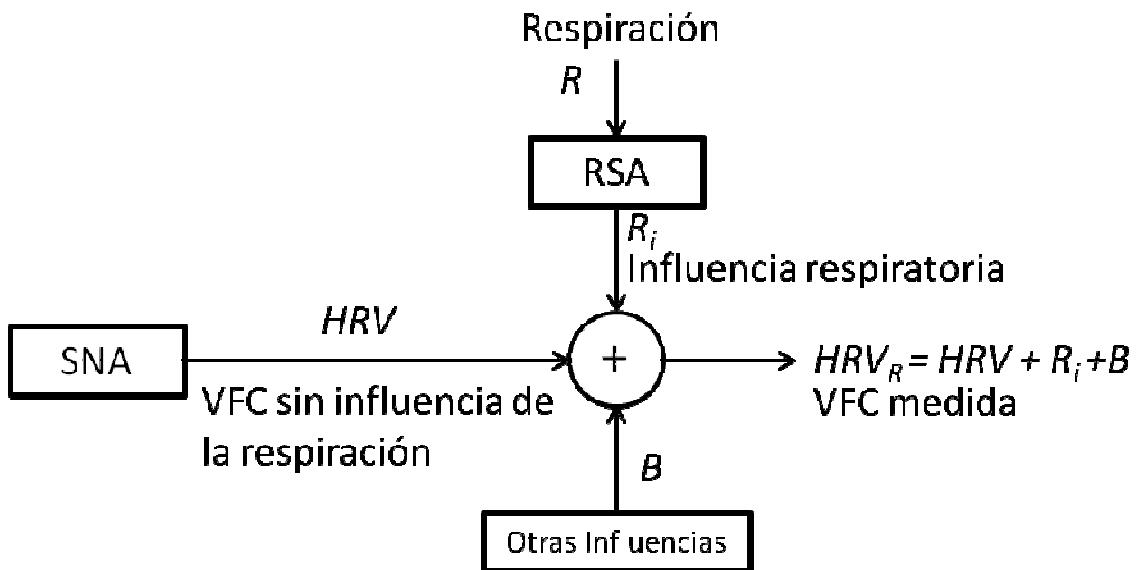


Figura 4.1 Modelo lineal de la influencia de la respiración en la VFC.

Tomando en cuenta el modelo de la Figura 4.1, se diseñó un sistema para la implementación de un esquema de ANC con el objetivo de reducir la influencia de la respiración de la señal de VFC, esto es, obtener una señal HRV' que es una estimación de la señal HRV . El sistema planteado está integrado por dos etapas: la etapa de acondicionamiento y adquisición de las señales y la etapa de procesamiento.

4.3 Descripción del sistema

La Figura 4.2 muestra el diagrama a bloques del sistema de manera general, en los siguientes títulos se explicará cada uno de los bloques y se hará referencia a la teoría del Capítulo 2 y 3 detrás de ellos para su mejor entendimiento.

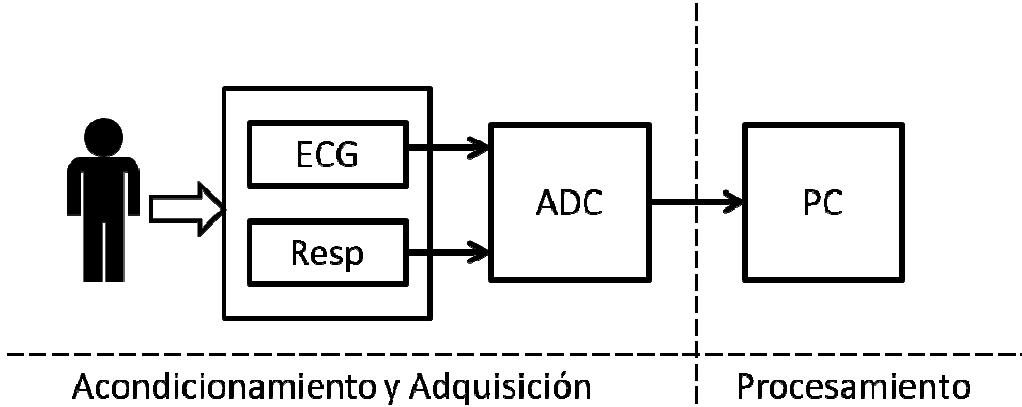


Figura 4.2 Diagrama a bloques del sistema.

4.4 Acondicionamiento y Adquisición

La acción de acondicionamiento de las señales consiste en la preamplificación, filtrado analógico y amplificación de las señales de ECG y de respiración. La adquisición hace referencia a la conversión de las señales analógicas a digitales por medio de un ADC y su registro en archivos para su posterior procesamiento.

4.4.1 Señal de ECG

Para la señal de ECG se utilizaron electrodos tipo pinza que fueron colocados en brazo izquierdo y brazo derecho, derivación I (Figura 2.2), esta diferencia de potencial fue adquirida por un electrocardiógrafo diseñado y construido en el departamento de instrumentación electromecánica del instituto nacional de cardiología. El electrocardiógrafo cuenta con una ganancia en voltaje de 1000 y un ancho de banda que va desde los 0.45Hz hasta 45Hz [4-1].

4.4.2 Señal de Respiración

La señal de respiración es adquirida de manera simultánea a la señal de ECG. La técnica utilizada para su registro se basa en los cambios en el volumen torácico. Para realizar esta medición se desarrolló un arnés que sujetó un globo inflado al tórax del sujeto y se miden los cambios de presión dentro del globo (Figura 4.3, la presión incrementa durante la inspiración y disminuye en la espiración) a través de un sensor MPX5050. Por medio de filtros analógicos, se limita el ancho de banda de 0.05Hz a 10 Hz.

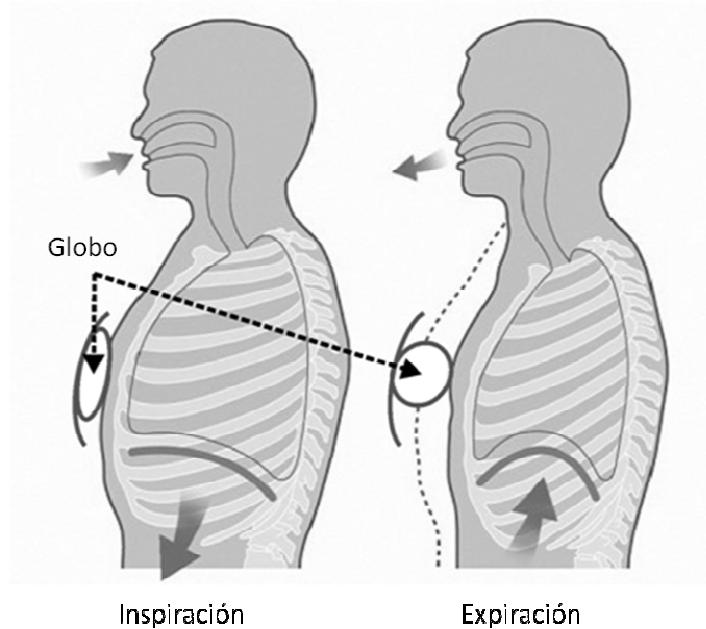


Figura 4.3 Medición de la señal respiratoria.

4.4.3 ADC y archivos

Una vez realizado el acondicionamiento de las señales respiratoria y de ECG, estas señales son digitalizadas utilizando un programa realizado en LabVIEW en conjunto con la tarjeta NI PXI 6251 [4-2] que cuenta con una resolución de 16 bits y un rango de conversión de 10 a -10 V. La frecuencia de muestreo utilizada fue de 240Hz. Los datos resultantes de la digitalización son almacenados en archivos con formato CSV (valores separados por comas, *Comma Separated Values*) [4-3], que son compatibles con hojas de cálculo y fácilmente leídos en MATLAB.

4.5 Procesamiento digital

La etapa de procesamiento digital (Figura 4.4) se realiza fuera de línea en una PC, utilizando las señales de ECG y respiración digitalizadas que son leídas de los archivos CSV creados con la aplicación de adquisición de datos.

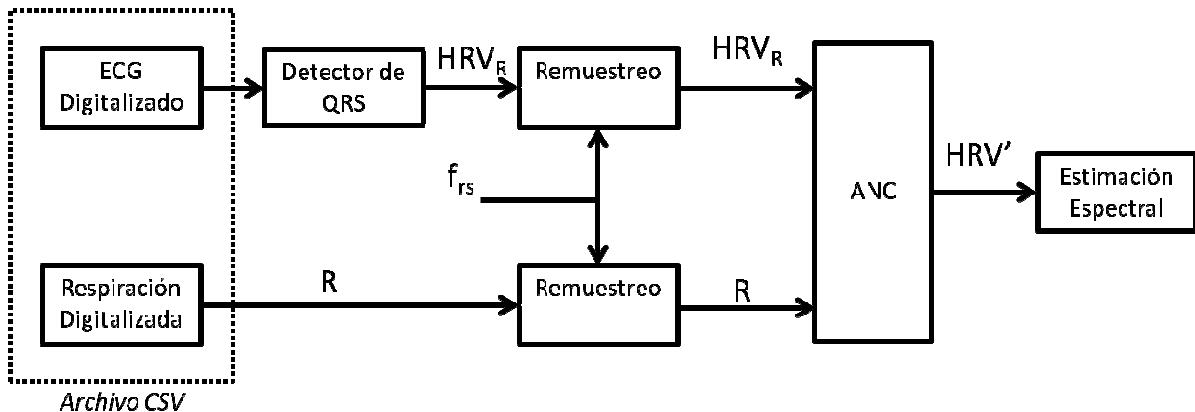


Figura 4.4 Diagrama a bloques de la etapa de procesamiento digital.

A continuación se describen cada uno de los elementos de la etapa del procesamiento digital.

4.6 Detección del complejo QRS

Un detector del complejo QRS está conformado por tres etapas (Figura 4.5): un filtro lineal, una transformación no lineal y reglas de decisión. Como lo indica su nombre, tiene la finalidad de registrar el tiempo en que se presenta el complejo QRS. A la entrada del detector se tiene la señal de ECG digitalizada, y a la salida una serie con los tiempos de ocurrencia de los complejos QRS ($\theta_1, \theta_2, \dots$). De la Figura 4.7 a la Figura 4.9 se muestran las señales de entrada y salida para cada uno de los bloques componentes del detector de QRS utilizado. La señal utilizada, $ecg(n)$, es un extracto de 10 segundos de un registro de ECG adquirido con los equipos descritos en el tema 4.4.



Figura 4.5 Detector del complejo QRS[4-3].

4.6.1 Filtro lineal

La señal de ECG pasa a través de un filtro pasa banda, con frecuencias de corte de 5 y 25Hz que son definidas en base a la Figura 2.4 con la finalidad de conservar los componentes espectrales del complejo QRS para facilitar su diferenciación de las demás ondas de la señal de ECG. Se utilizó un filtro FIR de orden $N=30$ (31 coeficientes) con una ventana rectangular. La Figura 4.6 muestra la respuesta en frecuencia (magnitud y fase) del filtro. Para obtener desfasamiento igual a cero entre la entrada y la salida del filtro, se introdujo un retardo en la señal de salida de 15 muestras, es decir $N/2$ muestras, que es igual al retardo de grupo (*group delay*). En la Figura 4.7 se observan las formas de onda de las señales de entrada y salida del filtro, además de verificar que no se tiene modificación alguna en los tiempos de ocurrencia del complejo QRS.

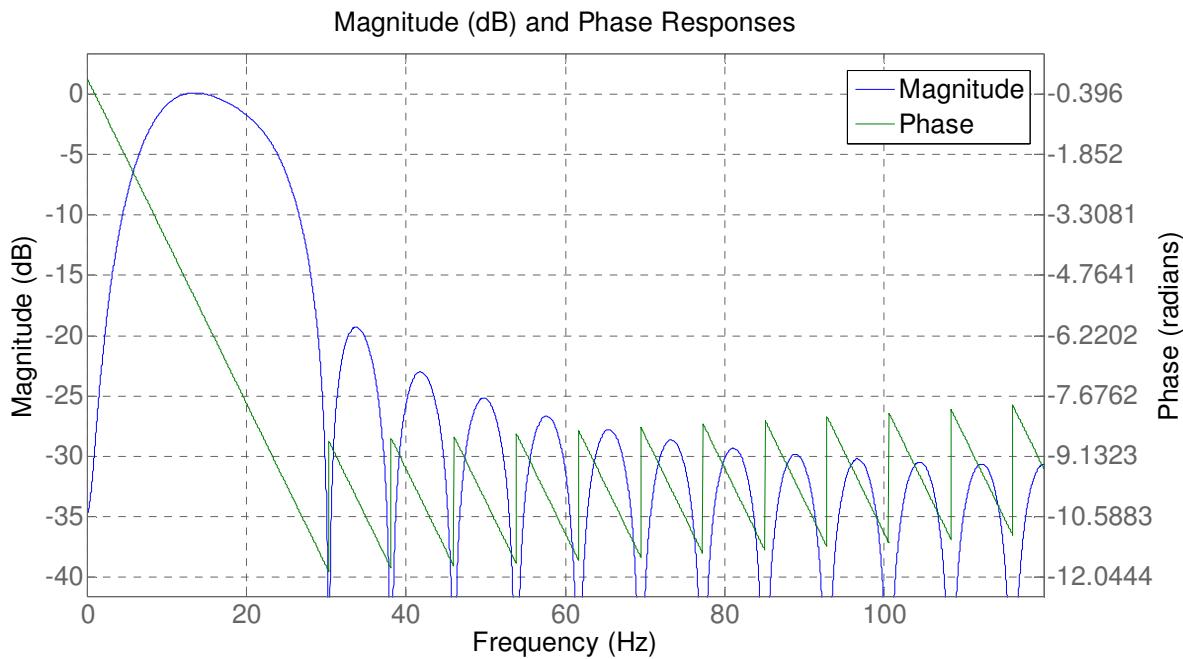


Figura 4.6 Respuesta en frecuencia del filtro lineal (magnitud y fase).

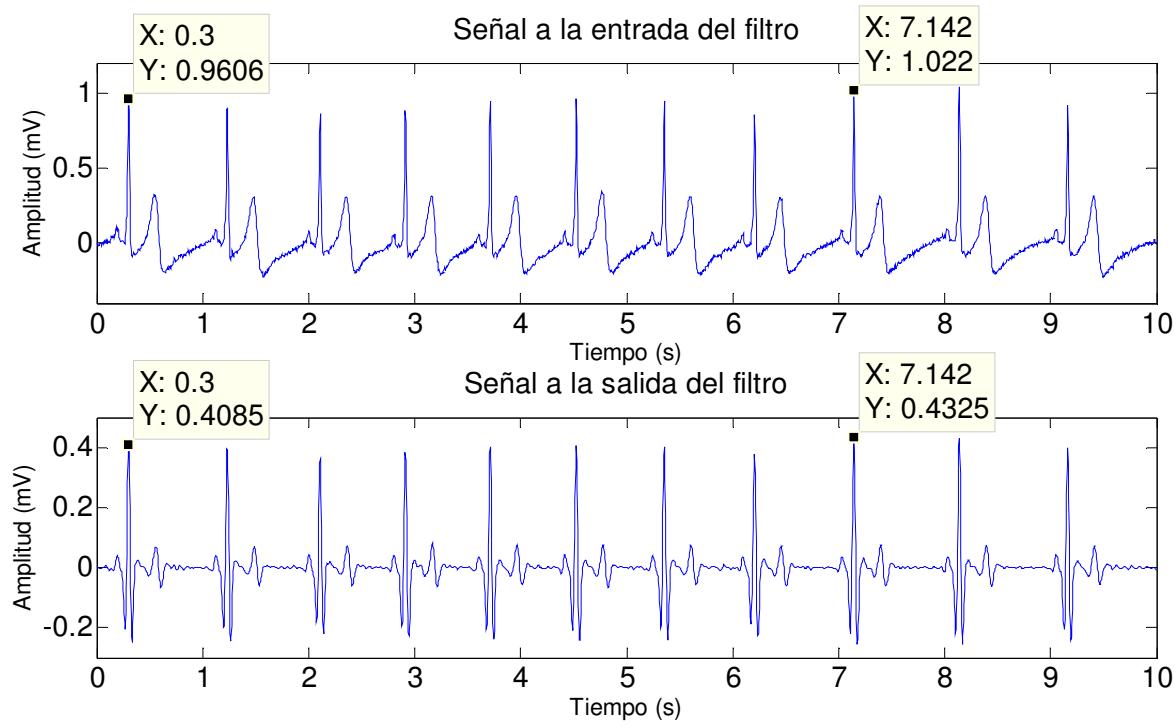


Figura 4.7 Señal a la entrada y señal a la salida del filtro lineal.

4.6.2 Transformación no lineal

Esta operación tiene como función mejorar la relación señal a ruido del QRS de la señal a la salida del filtro lineal, convirtiendo cada uno de los complejos QRS en un pico de fácil de detectar. Se elevó al cuadrado la señal a la salida del filtro lineal [4-6]. La Figura 4.8 muestra la transformación no lineal para la señal a la salida del filtro lineal mostrada en la Figura 4.7.

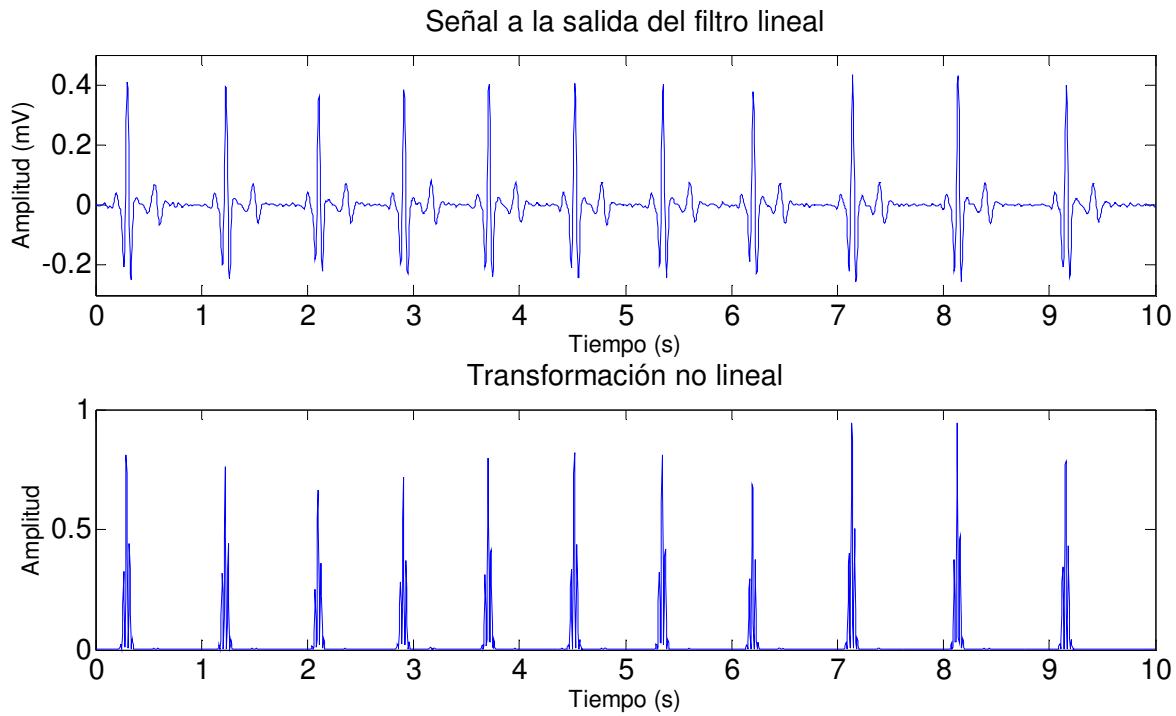


Figura 4.8 Señal a la entrada y a la salida de la transformación no lineal.

4.6.3 Regla de decisión

Consiste en la umbralización de la señal seguida de un detector de picos. El umbral se ajusta para cada señal de ECG.

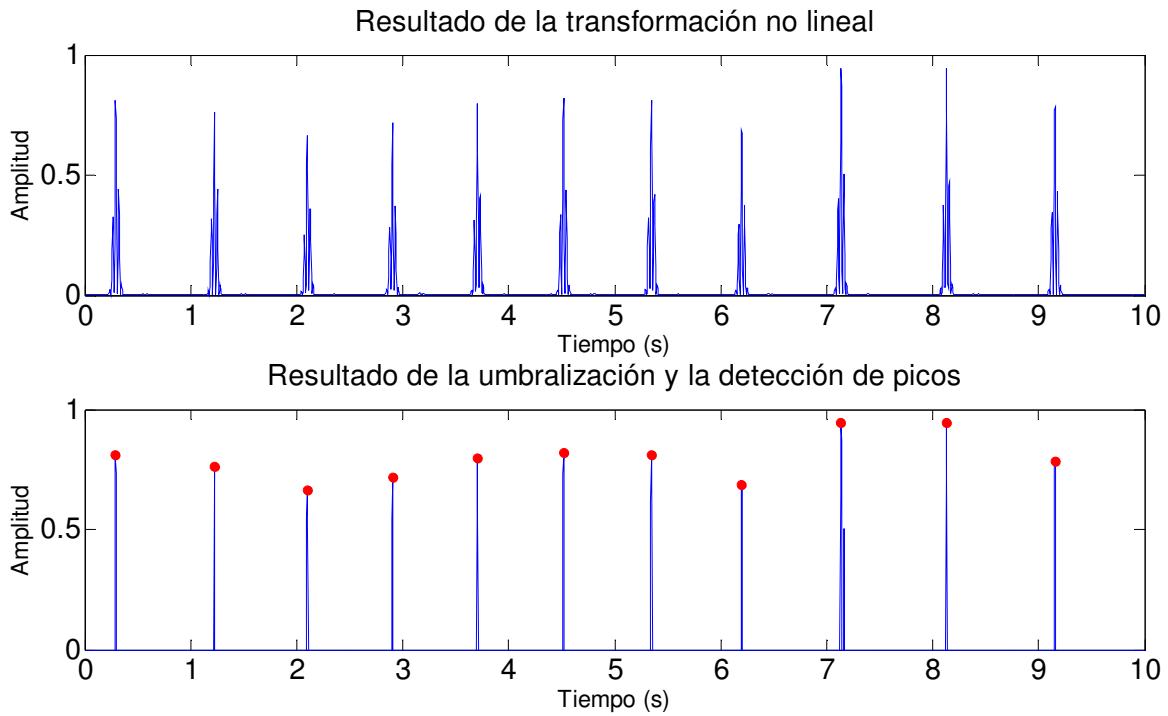


Figura 4.9 Señal a la entrada y a la salida de la regla de decisión.

4.6.4 Tacograma

Una vez obtenida la serie con los tiempos de ocurrencia del complejo QRS, se obtiene la serie con la duración de los intervalos RR, esto es:

$$RR(i) = \theta_{i+1} - \theta_i \quad (4.1)$$

El tacograma (señal HRV_R en la Figura 4.4) es obtenido a partir de la serie de salida del bloque de detección de QRS, y representa de manera gráfica la duración de los intervalos RR contra el tiempo. Puesto que el tiempo de los intervalos RR no es constante, el tacograma es una señal muestreada de manera no uniforme. La Figura 4.10 muestra la señal $ecg(n)$ y su tacograma, mientras que la Figura 4.11 muestra un registro de 100 segundos de una señal de ECG y su tacograma correspondiente.

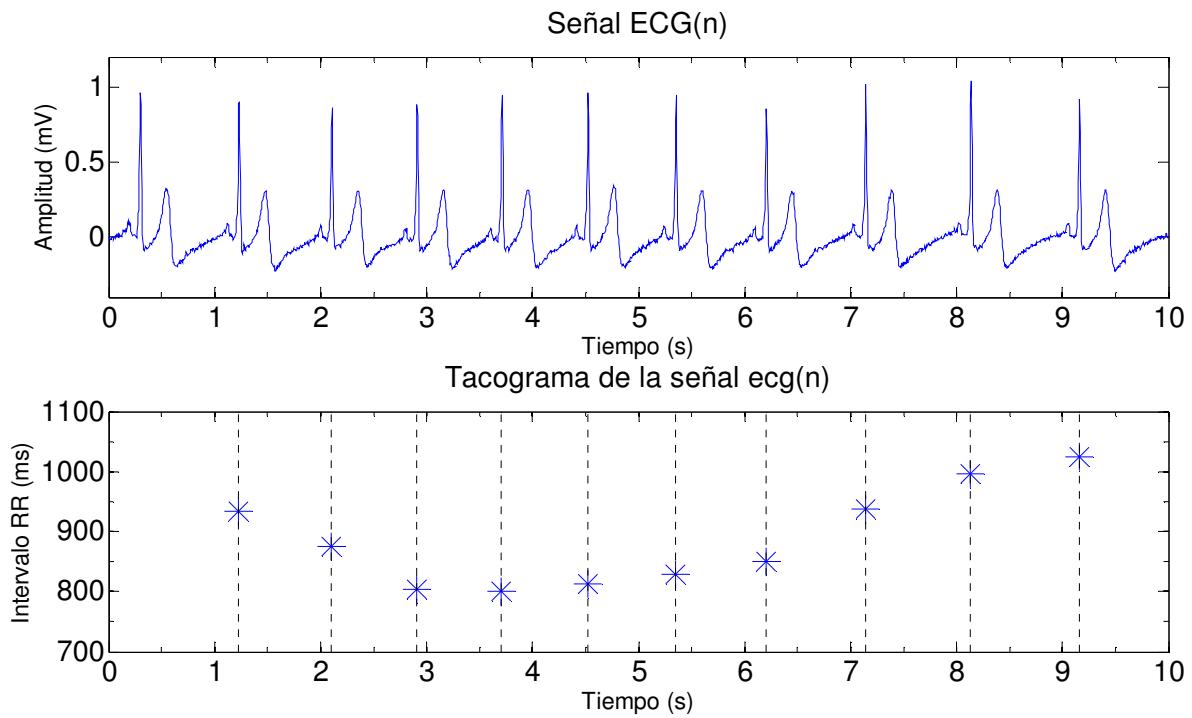


Figura 4.10 Señal de ECG y su tacograma.

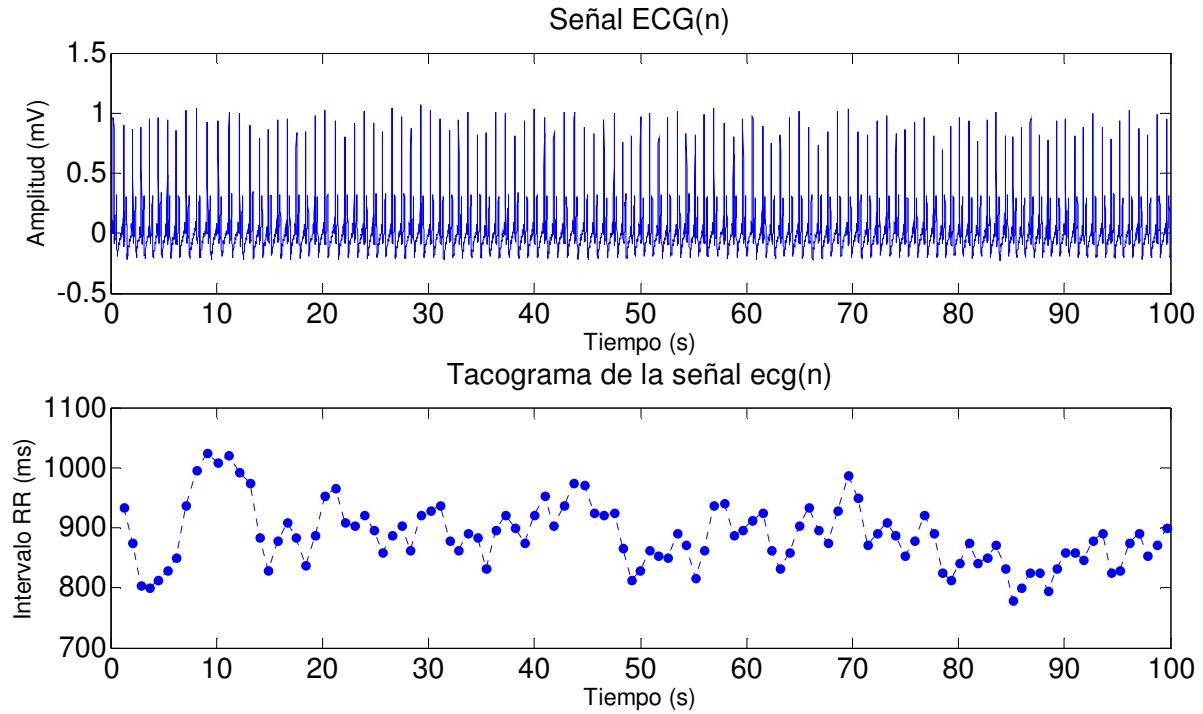


Figura 4.11 Señal de ECG y su tacograma (registro de 100 segundos).

4.7 Remuestreo

Para la implementación de un sistema ANC es necesario que las señales en la entrada primaria y en la entrada de referencia se encuentren muestreadas a la misma frecuencia. La conversión de frecuencia de muestreo se lleva principalmente a través de dos técnicas, interpolación y diezmado [4-5].

Se utiliza interpolación lineal en la señal de tacograma (HRV_R) para convertirla en una señal con frecuencia de muestreo f_{rs} de 5Hz.

La señal de respiración es diezmada por un factor de 48, para convertirla de una señal muestreada a 240Hz a una con frecuencia de muestreo f_{rs} de 5Hz.

Después del remuestreo, se elimina la componente de CD de ambas señales.

4.8 Cancelación adaptativa de ruido

La Figura 4.12 muestra internamente el bloque de la ANC presentado en la Figura 4.4. En donde la señal en la entrada primaria es la señal HRV_R , la señal de referencia es R (señal respiratoria), la salida del filtro es R'_i que es una estimación de R_i , y a la salida del sistema tenemos la señal HRV' que es el estimado de la señal de variabilidad de la frecuencia cardiaca sin la influencia de la respiración (HRV).

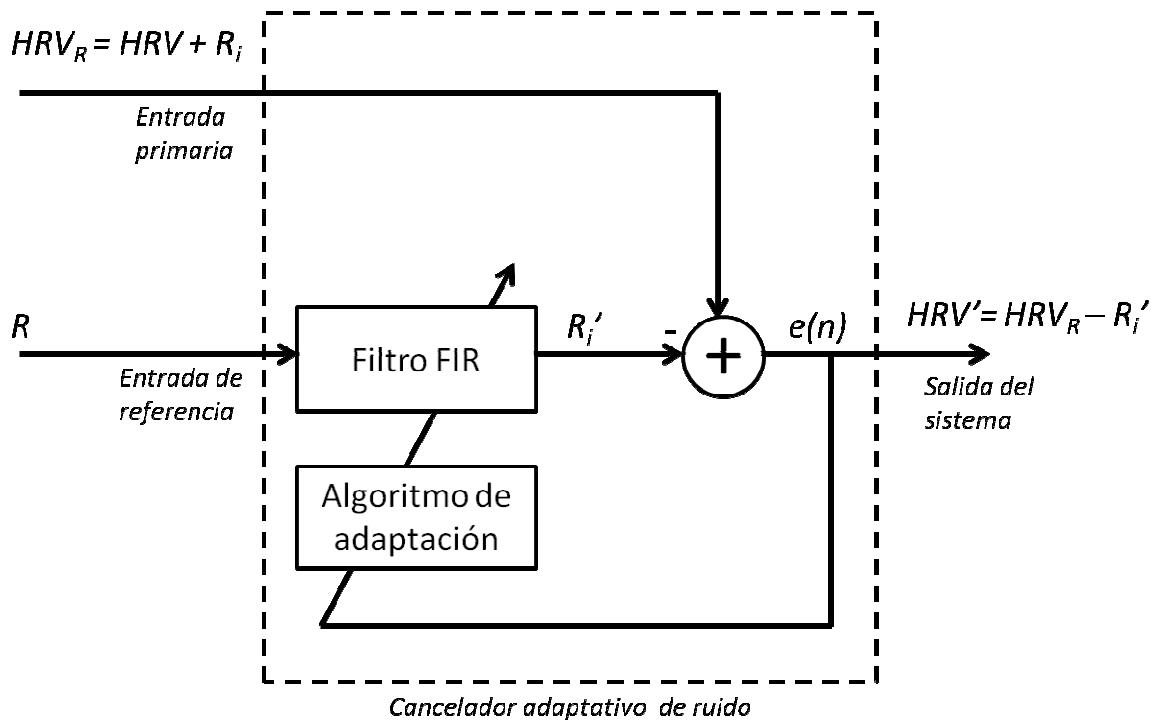


Figura 4.12 ANC para reducir la influencia de la respiración de la señal de VFC.

Debido a sus características se utilizó un FIR con estructura transversal y un orden $N = 300$. Para la adaptación de los coeficientes del filtro se utilizaron los algoritmos LMS y NLMS. En el caso del algoritmo LMS, el tamaño de paso μ fue determinado heurísticamente, y este valor fue propuesto como el tamaño de paso inicial en la implementación del algoritmo NLMS.

4.9 Análisis espectral

Después de la implementación del ANC, se estima la PSD de la señal respiratoria R , de la señal obtenida HRV' y de la señal antes del filtrado HRV_R . En las señales HRV' y HRV_R se obtuvo la potencia perteneciente a las bandas LF y HF (Tabla 2.3), para poder hacer el cálculo del índice simpático – parasimpático (LF/HF), también se calculó la potencia dentro de la banda de frecuencias ocupada por la señal respiratoria.

El método utilizado para la estación espectral fue el periodograma modificado de Welch, con ventanas de 256 segundos y una superposición del 50%.

4.10 Resumen

En este capítulo se revisó el modelo propuesto para la influencia de la respiración en la señal de VFC, para establecer la base de la metodología aplicada en este trabajo. Se planteo la estructura de la solución propuesta y se describió cada uno de los elementos que componen el sistema de ANC.

4.11 Referencias

- [4-1] R. Martinez-Memije, B. Estañol, O. Infante, E. Suaste. "Asociación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la variabilidad de áreas pupilares en sujetos sanos, con respiración controlada" Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica 2007.
- [4-2] National Instruments Web Site, NI PXI 6251 Data sheet
<http://sine.ni.com/nips/cds/print/p/lang/en/nid/14125>. Octubre 2012.
- [4-3] Wikipedia, Comma Separated Values
http://en.wikipedia.org/wiki/Comma-separated_values Octubre 2012.
- [4-4] L. Sörnmo and P. Laguna, "Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications", Elsevier Academic Press, 2005.
- [4-5] E. C. Ifeachor, and B. W. Jervis, "Digital Signal Processing. A Practical Approach." Great Britain. 1993 Addison-Wesley.
- [4-6] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo. "Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real". Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, Vol 13(1), pp: 23-32. 1992.

5 Resultados

5.1 Introducción

En este capítulo se describen los tres escenarios bajo los cuales fue evaluada la metodología planteada en el capítulo anterior, se muestran las formas de onda de las señales en el sistema de cancelación adaptativo de ruido ANC, y sus densidades de potencia espectral para cada uno de los escenarios. Para finalizar se presenta la comparación entre los resultados obtenidos de los distintos escenarios.

5.2 Protocolo de uso

El sistema ANC de fue implementado con los algoritmos LMS y NLMS, puesto que el algoritmo NLMS tuvo un mejor desempeño, los resultados mostrados en este capítulo son los obtenidos con el algoritmo NLMS.

La metodología propuesta en el Capítulo 4 fue evaluada en tres escenarios diferentes, cada uno de estos escenarios busca proporcionar las condiciones apropiadas para confirmar la efectividad del método propuesto para la reducción de la influencia de la respiración en la señal de VFC. La variable sobre la cual se tiene control es la frecuencia respiratoria, la cual puede ser controlada de manera consciente. Para mantener una FR fija se utilizó un indicador visual para guiar la respiración del sujeto de prueba.

Los escenarios de prueba fueron:

1. Respiración controlada a una frecuencia dentro de la banda HF, FR = 0.25Hz
2. Respiración controlada a una frecuencia más allá de la banda HF, FR = 0.6Hz
3. Respiración no controlada o respiración espontánea

Las señales de ECG y respiración fueron adquiridas durante 6 minutos para cada uno de los escenarios, con el sujeto de prueba en posición sedente (sentado). Se utilizó la ANC para la totalidad del registro (6 minutos) y el análisis espectral fue realizado sobre los últimos 5 minutos de cada registro [5-1]. Las gráficas de PSD están dadas en ms^2/Hz [5-1].

Se obtuvieron señales de 11 personas, pero sólo se utilizaron los registros de las personas que realizaron las pruebas de los tres escenarios, 10 personas con edades de 26.9 ± 4.7 años. Estas personas no cuentan con antecedentes de patologías cardíacas. Las señales presentadas a lo largo de este capítulo corresponden al mismo sujeto (P009).

5.3 Escenario 1, FR = 0.25Hz

En este escenario la frecuencia respiratoria es controlada a 0.25Hz o 15 respiraciones por minuto. A continuación se muestran las formas de onda de las señales (HRV_R , R'_i , R , y HRV') en el sistema de ANC. Figura 5.1.

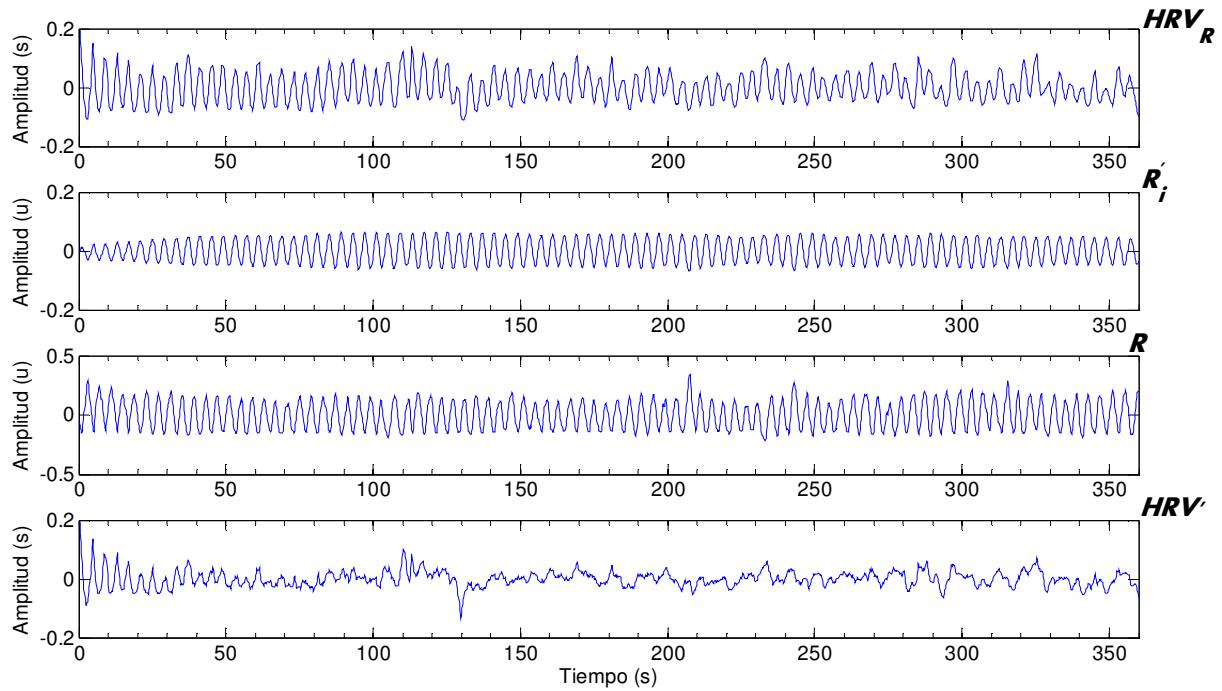


Figura 5.1 Señales en el sistema de ANC, Escenario 1.

La Figura 5.2 y la Figura 5.3 muestran las PSDs para las señales mostradas en la Figura 5.1.

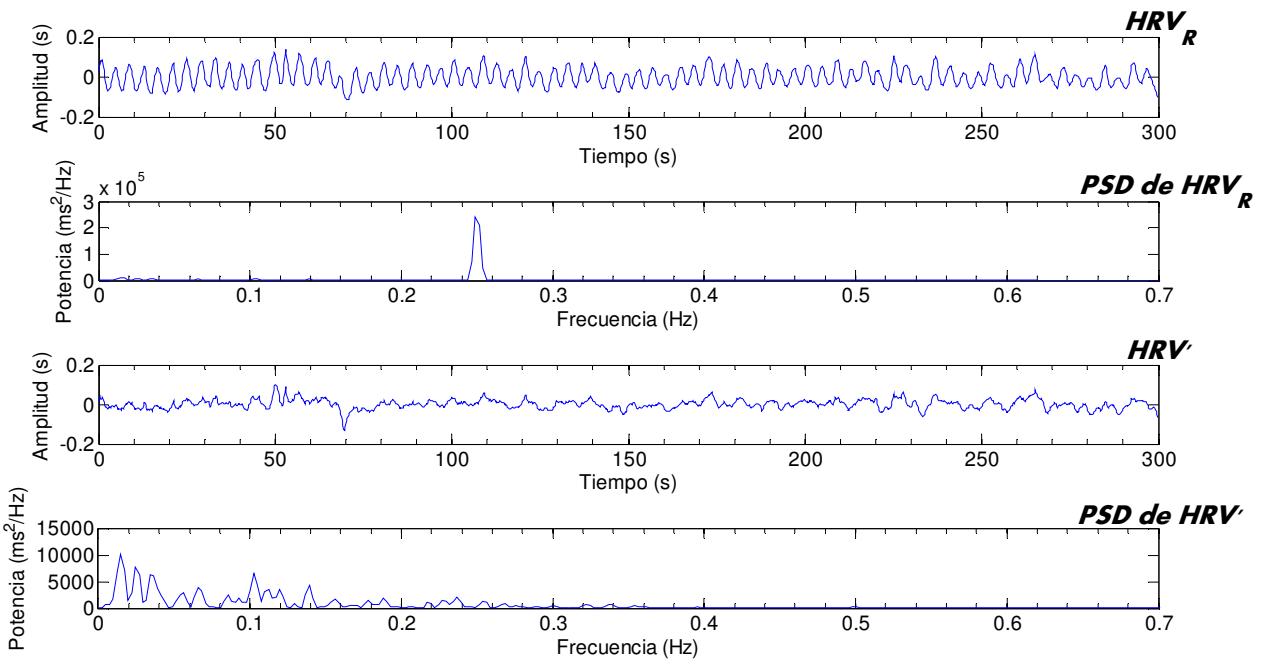


Figura 5.2 Señales de VFC y sus PSD, Escenario 1.

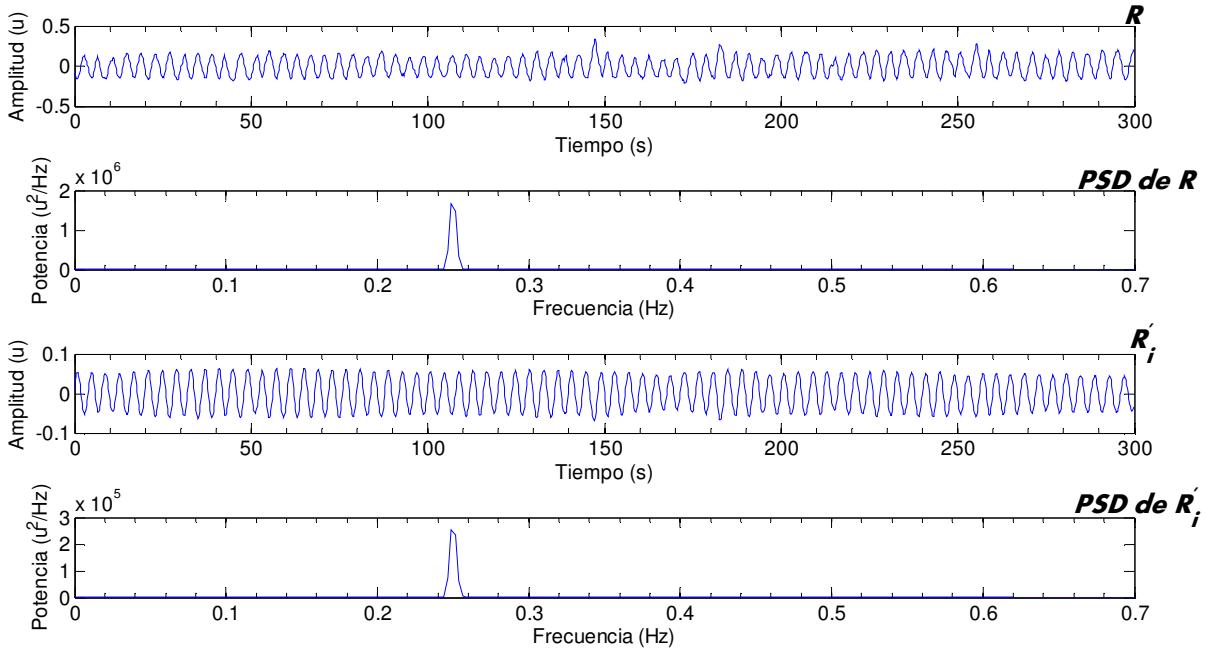


Figura 5.3 Señales respiratorias y sus PSD, Escenario 1

La Figura 5.4 muestra un comparativo en escala lineal entre las PSDs de HRV_R , y HRV' .

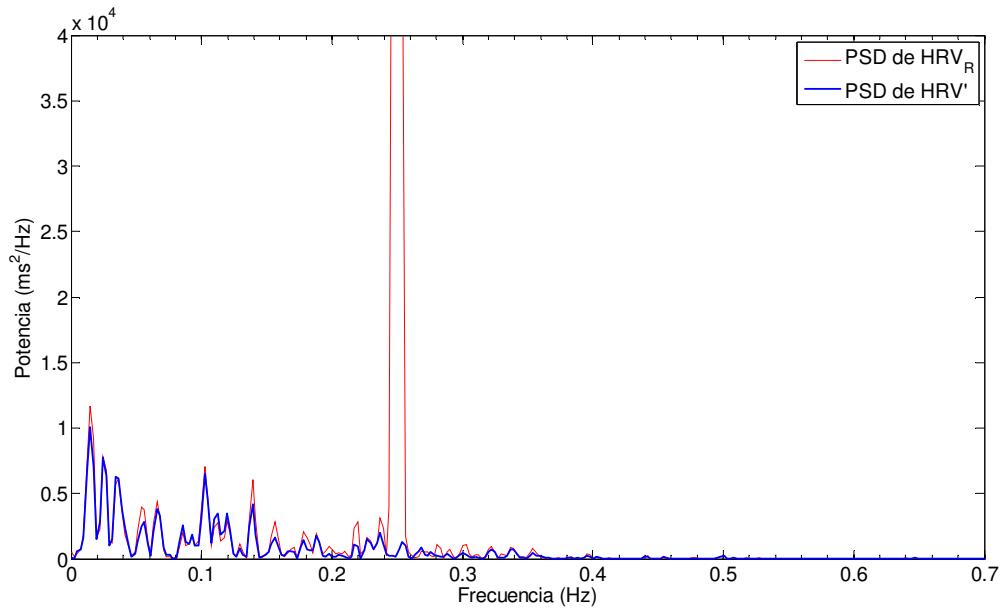


Figura 5.4 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 1.

Para presentar la potencia de las señales HRV_R , y HRV' de manera logarítmica se utiliza como referencia $1\text{ms}^2/\text{Hz}$ obteniendo la Figura 5.5.

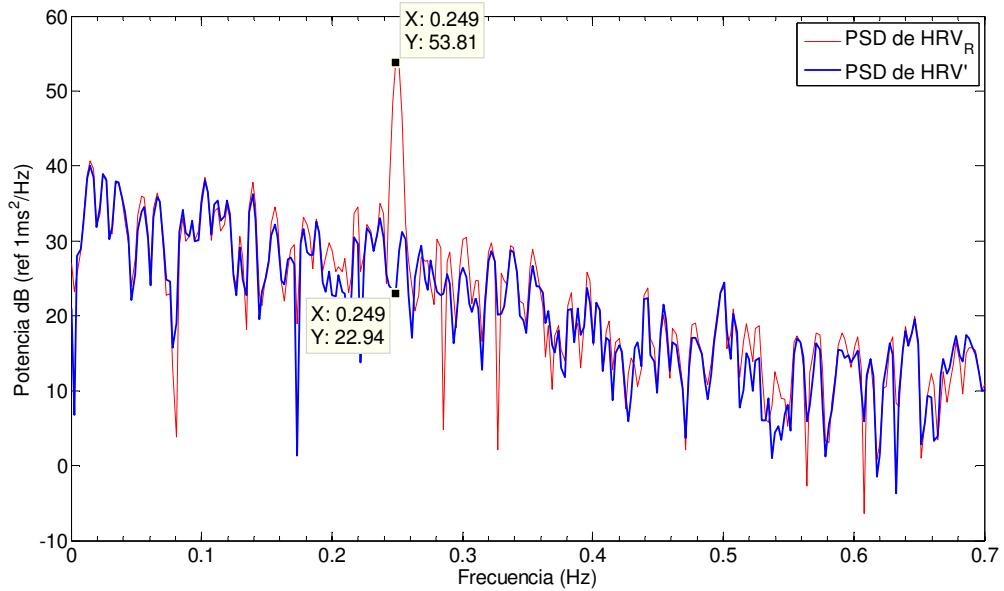


Figura 5.5 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 1.

De la figura anterior se observa que el cambio sufrido en la componente de interés (0.25Hz) es de -30.87 dB.

De las PSDs obtenidas se calcularon las potencias en las bandas LF y HF conforme a los valores de la Tabla 2.3. Estas potencias y la atenuación en la componente espectral de interés para este escenario se encuentran en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1 Resultados para el escenario 1, RF = 0.25Hz.

Sujeto	Antes del filtrado			Después del filtrado			Cambios en las potencias		
	LF ms ² (n.u)	HF ms ² (n.u)	LF/HF	LF ms ² (n.u)	HF ms ² (n.u)	LF/HF	LF dB	HF dB	@0.25Hz dB
P001	324.7 (0.583)	231.718 (0.416)	1.401	335.789 (0.852)	57.71 (0.146)	5.819	0.146	-6.037	-35.682
P002	250.7 (0.587)	175.929 (0.412)	1.425	244.326 (0.832)	49.356 (0.168)	4.95	-0.112	-5.52	-27.373
P003	561.622 (0.662)	284.089 (0.335)	1.977	569.396 (0.805)	135.694 (0.192)	4.196	0.06	-3.209	-24.357
P004	346.18 (0.888)	41.942 (0.108)	8.254	312.315 (0.921)	25.2 (0.074)	12.393	-0.447	-2.212	-10.260
P005	1708.18 (0.688)	766.758 (0.309)	2.228	1679.011 (0.857)	271.186 (0.138)	6.191	-0.075	-4.514	-18.215
P006	320.696 (0.694)	140.23 (0.303)	2.287	315.407 (0.849)	54.975 (0.148)	5.737	-0.072	-4.067	-24.487
P007	698.286 (0.44)	887.598 (0.56)	0.787	547.774 (0.85)	95.947 (0.149)	5.709	-1.054	-9.662	-43.069
P008	138.789 (0.369)	237.071 (0.63)	0.585	135.185 (0.773)	39.115 (0.224)	3.456	-0.114	-7.825	-34.086
P009	193.443 (0.11)	1566.435 (0.89)	0.123	181.565 (0.586)	127.156 (0.411)	1.428	-0.275	-10.906	-30.872
P011	433.799 (0.71)	175.098 (0.287)	2.477	409.217 (0.839)	76.931 (0.158)	5.319	-0.253	-3.572	-17.11

5.4 Escenario 2, FR = 0.60Hz

Los registros hechos en este escenario fueron realizados con una FR controlada a 0.6Hz o 36 respiraciones por minuto. A continuación se muestran las formas de onda de las señales (HRV_R , R'_i , R , y HRV') en sistema de ANC. Figura 5.6.

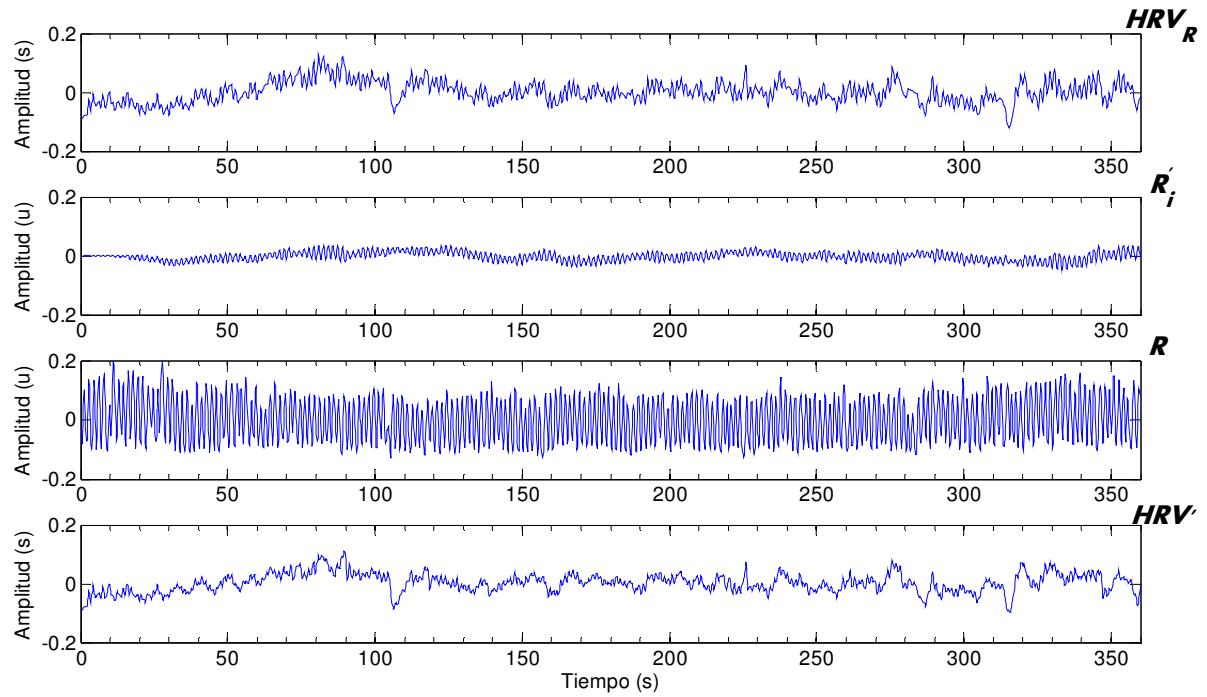


Figura 5.6 Señales en el sistema de ANC, Escenario 2.

La Figura 5.7 y la Figura 5.8 muestran las PSDs para las señales mostradas en la Figura 5.6.

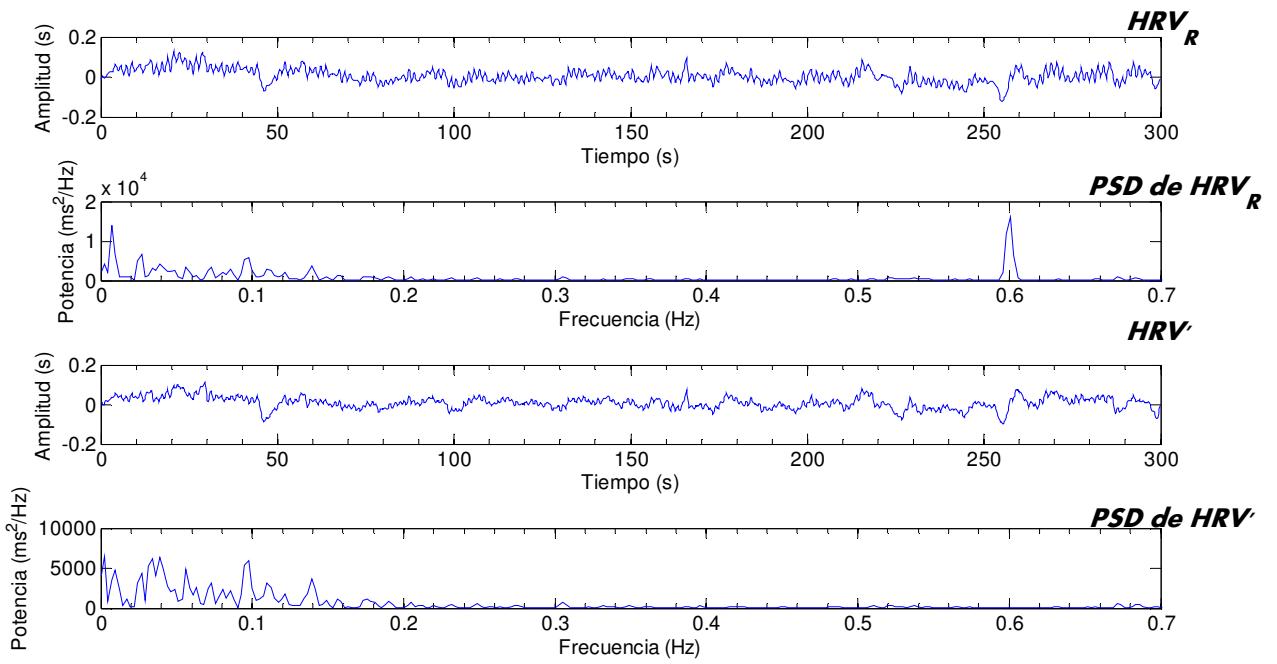


Figura 5.7 Señales de VFC y sus PSD, Escenario 2.

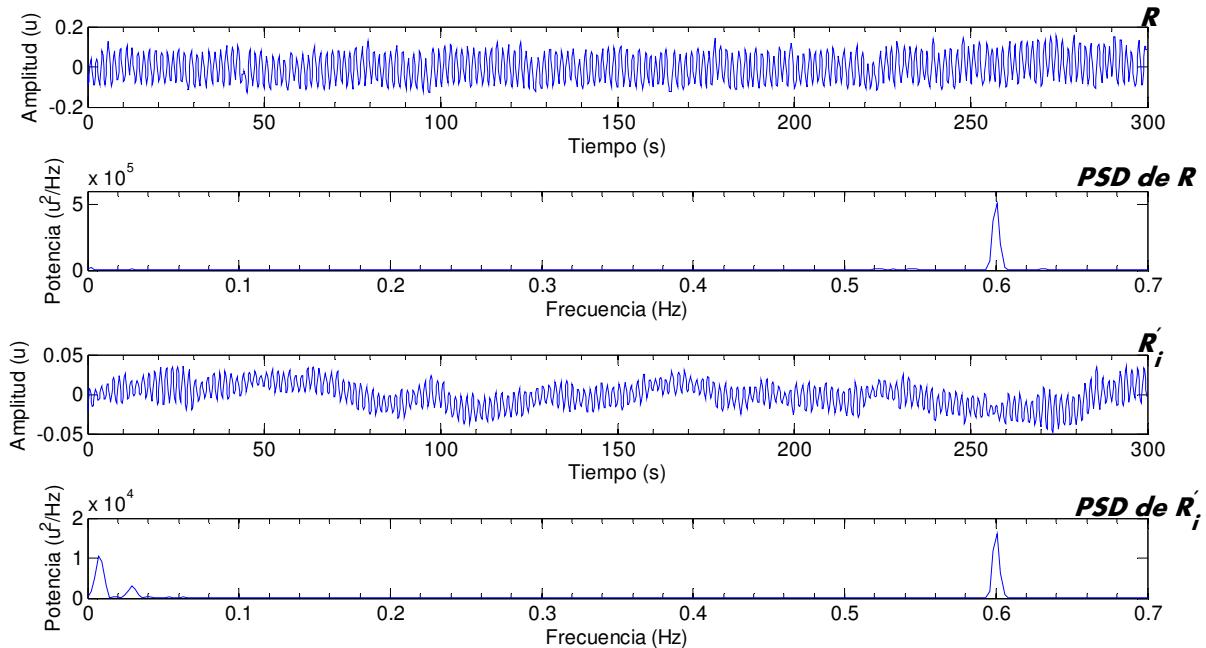


Figura 5.8 Señales respiratorias y sus PSD, Escenario 2.

La Figura 5.9 muestra un comparativo visual entre las PSDs de HRV_R , y HRV' .

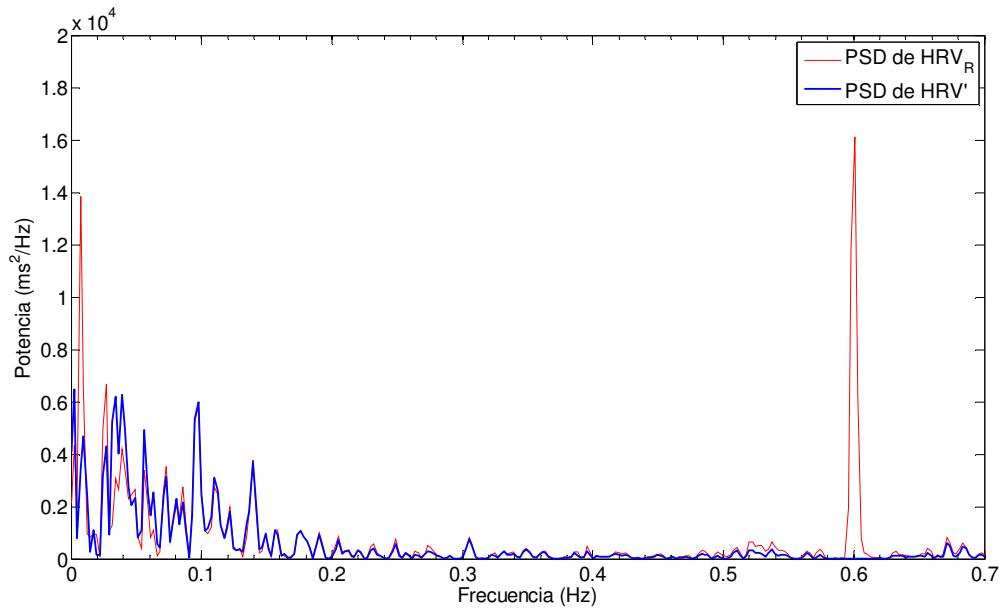


Figura 5.9 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 2.

Para presentar la potencia de las señales HRV_R , y HRV' de manera logarítmica se utiliza como referencia $1\text{ms}^2/\text{Hz}$ obteniendo la Figura 5.10.

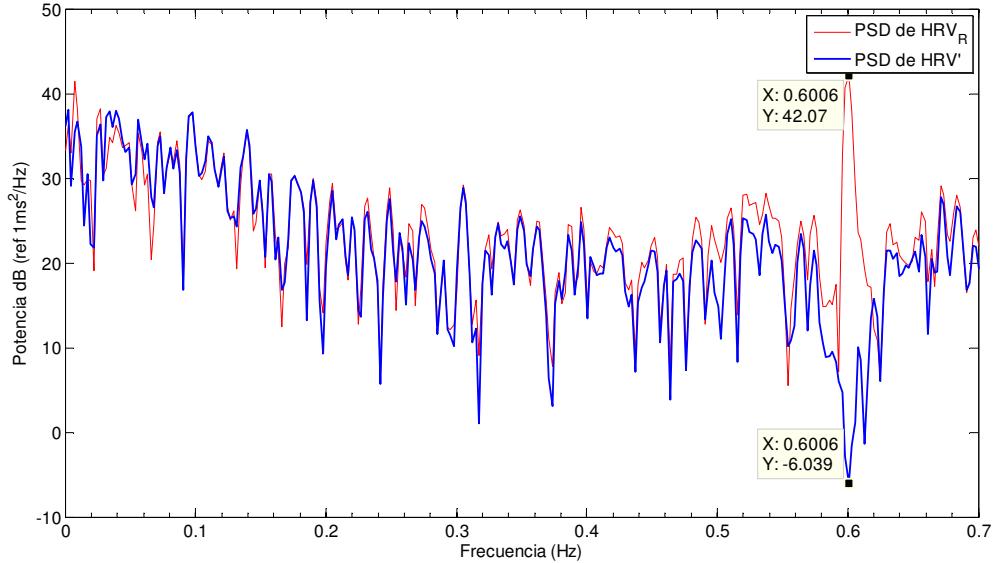


Figura 5.10 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 2.

De la misma manera que en el escenario 1, se midió el cambio en la componente de interés, que es 0.60Hz en este escenario. Para las PSD mostradas en la Figura 5.10, el cambio es de -48.1 dB.

Se midió la atenuación para la frecuencia de interés y se calcularon las potencias en las bandas LF y HF conforme a los valores de la Tabla 2.3. Los resultados para todos los sujetos en este escenario se encuentran la Tabla 5.2.

Tabla 5.2 Resultados para el escenario 2, RF = 0.60Hz.

Sujeto	Antes del filtrado			Después del filtrado			Cambios en las potencias		
	LF ms ² (n.u)	HF ms ² (n.u)	LF/HF	LF ms ² (n.u)	HF ms ² (n.u)	LF/HF	LF dB	HF dB	@0.60Hz dB
P001	256.445 (0.827)	48.359 (0.156)	5.303	292.766 (0.866)	40.945 (0.121)	7.15	0.575	-0.723	-14.727
P002	110.572 (0.344)	210.897 (0.656)	0.524	117.336 (0.365)	204.33 (0.635)	0.574	0.258	-0.137	-10.591
P003	510.683 (0.828)	105.763 (0.171)	4.829	539.136 (0.85)	94.722 (0.149)	5.692	0.235	-0.479	-23.588
P004	209.035 (0.904)	21.834 (0.094)	9.574	186.82 (0.902)	19.879 (0.096)	9.398	-0.488	-0.407	-9.4935
P005	2320.879 (0.746)	770.402 (0.248)	3.013	2303.549 (0.765)	691.38 (0.229)	3.332	-0.033	-0.47	-17.249
P006	351.667 (0.851)	58.763 (0.142)	5.985	352.997 (0.88)	46.678 (0.116)	7.562	0.016	-1	-11.839
P007	971.937 (0.835)	190.692 (0.164)	5.097	874.8 (0.824)	186.98 (0.176)	4.679	-0.457	-0.085	-16.287
P008	148.429 (0.639)	83.706 (0.36)	1.773	147.158 (0.725)	55.676 (0.274)	2.643	-0.037	-1.771	-16.287
P009	181.095 (0.42)	248.557 (0.576)	0.729	188.452 (0.542)	157.995 (0.454)	1.193	0.173	-1.968	-48.113
P011	91.471 (0.804)	94.752 (0.195)	4.132	390.996 (0.807)	92.83 (0.192)	4.212	-0.005	-0.089	-0.939

5.5 Escenario 3, FR No controlada

En este escenario la FR es espontánea, o no controlada. A continuación se muestran las formas de onda (Figura 5.11) de las señales (HRV_R , R'_i , R , y HRV') del sistema de ANC.

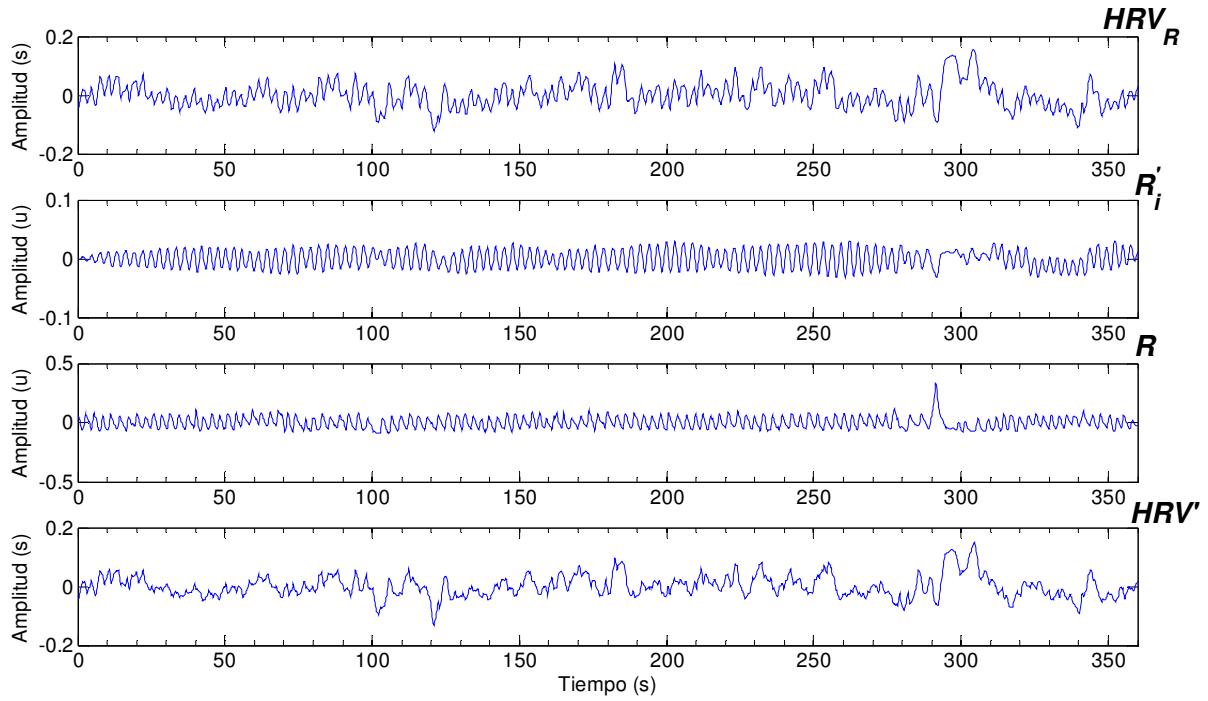


Figura 5.11 Señales en el sistema de ANC, Escenario 3.

La Figura 5.12 y la Figura 5.13 muestran las densidades espectrales de potencia para las señales mostradas en la Figura 5.11.

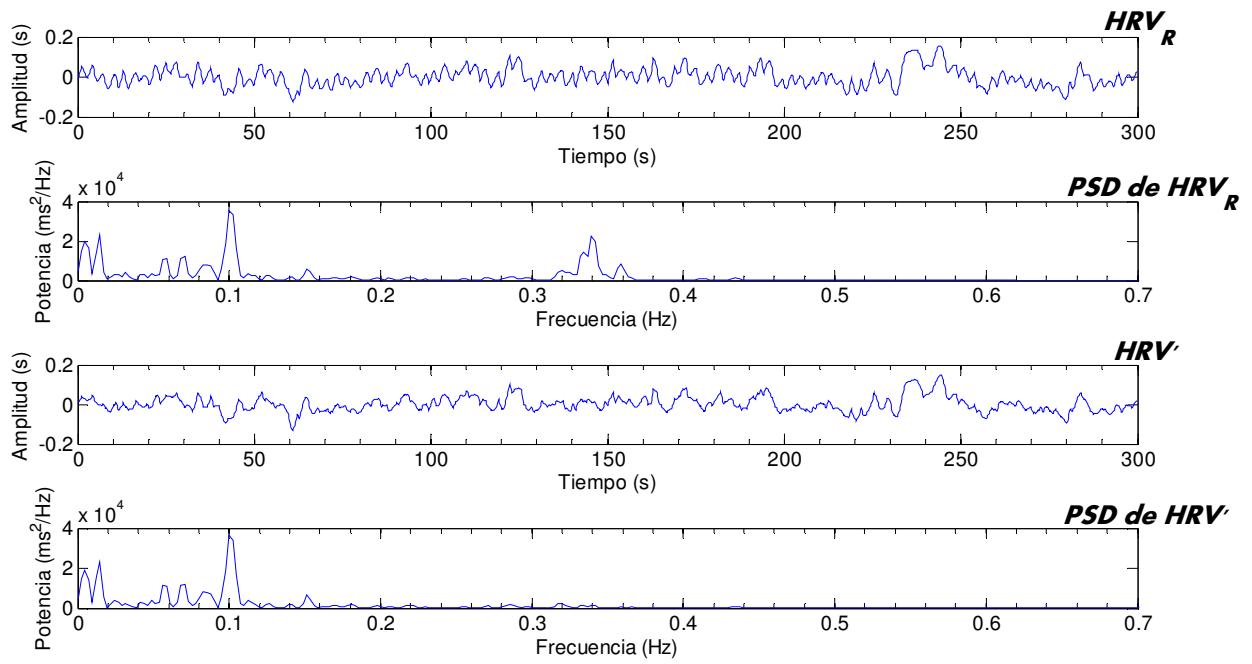


Figura 5.12 Señales de VFC y sus PSD, Escenario 3.

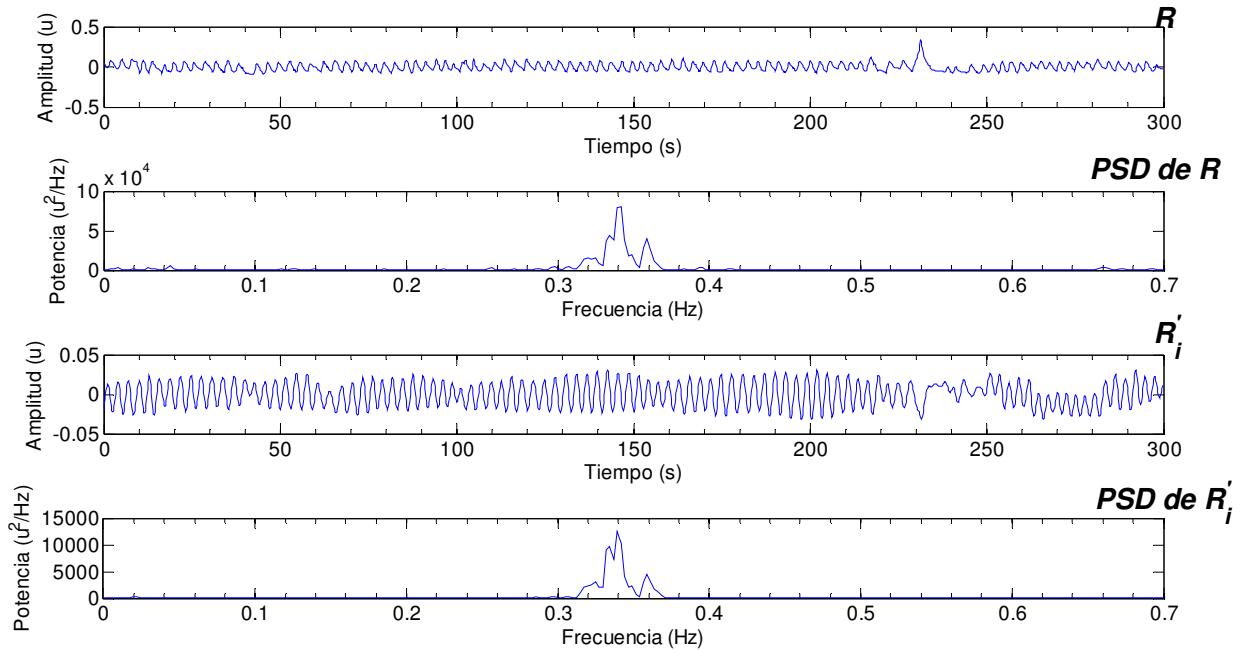


Figura 5.13 Señales respiratorias y sus PSD, Escenario 3.

La Figura 5.14 muestra un comparativo visual entre las PSDs de HRV_R , y HRV' .

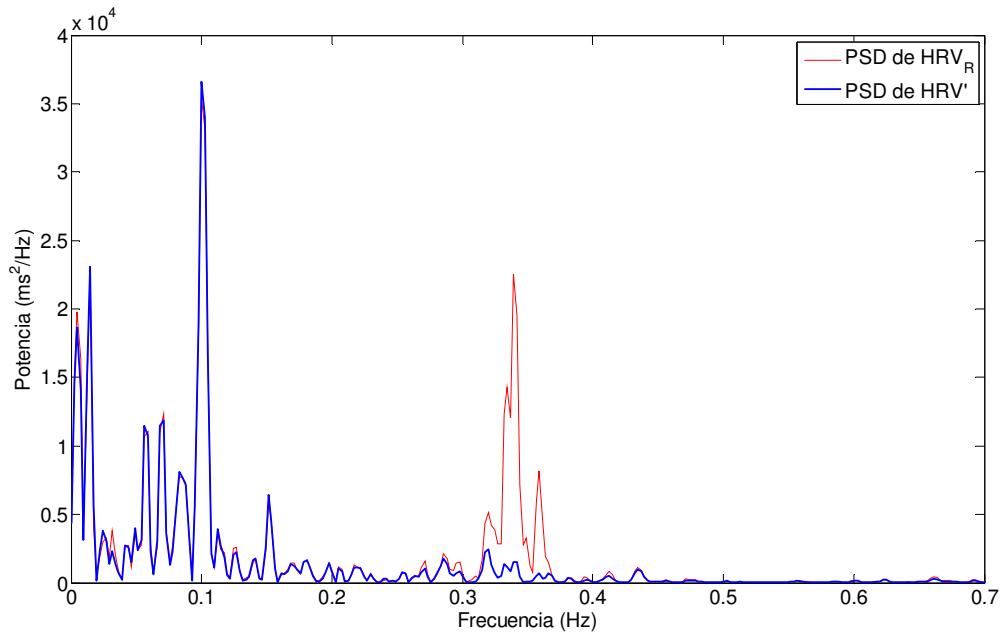


Figura 5.14 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 3.

Para presentar la potencia de las señales HRV_R , y HRV' de manera logarítmica se utiliza como referencia $1\text{ms}^2/\text{Hz}$ obteniendo la Figura 5.15.

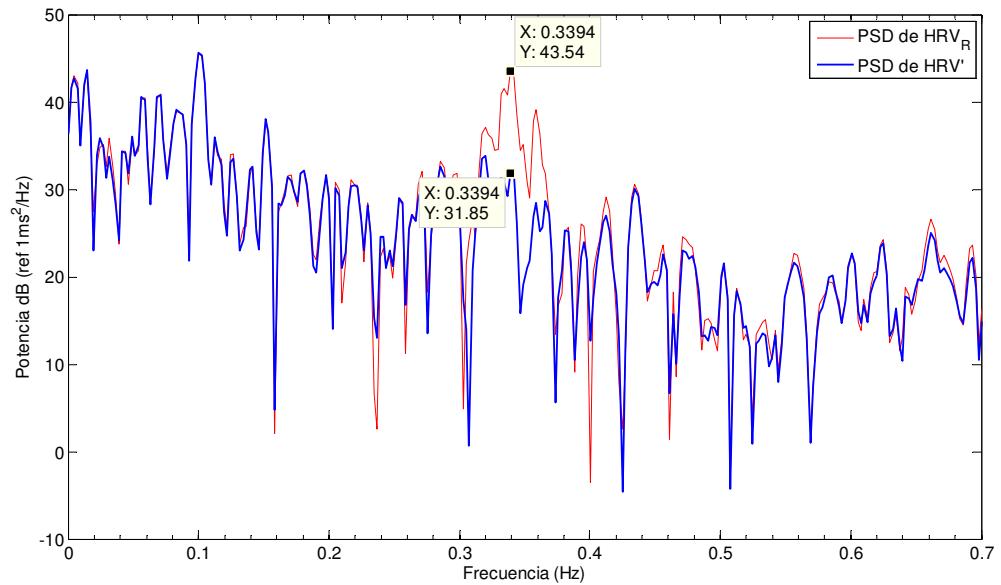


Figura 5.15 PSD de las señales de VFC antes y después del filtrado, Escenario 3.

Como se observa en la PSD de la señal respiratoria R (Figura 5.11), en respiración no controlada la energía de la señal respiratoria está dispersa en varias frecuencias, por lo que medir la atenuación de la forma como fue realizado en los escenarios 1 y 2 no es factible. Para esto se definió la banda de frecuencias de la señal respiratoria (BR). La Tabla 5.3 muestra las BR para cada uno de los sujetos.

Tabla 5.3 Banda de la señal respiratoria para los diferentes sujetos.

Sujeto	Límite Bajo BR (Hz)	Límite Alto BR (Hz)
P001	0.30	0.40
P002	0.21	0.29
P003	0.20	0.28
P004	0.21	0.28
P005	0.05	0.20
P006	0.06	0.30
P007	0.05	0.35
P008	0.44	0.58
P009*	0.30	0.38
P011	0.28	0.42

*Sujeto utilizado para figuras en este capítulo.

Se calcularon las potencias en las bandas LF y HF conforme a los valores de la Tabla 2.3. Para este escenario la BR es diferente para en sujeto y comprende la banda en la cual se encuentran los principales componentes espectrales de la respiración. Los resultados para todos los sujetos en este escenario se encuentran la Tabla 5.4

Tabla 5.4 Resultados para el escenario 3, RF No controlada.

Sujeto	Antes del filtrado			Después del filtrado			Cambios en las potencias		
	LF ms ² (n.u)	HF ms ² (n.u)	LF/HF	LF ms ² (n.u)	HF ms ² (n.u)	LF/HF	LF dB	HF dB	BR dB
P001	104.615 (0.634)	60.328 (0.365)	1.734	106.5 (0.715)	42.306 (0.284)	2.517	0.078	-1.541	-5.392
P002	149.244 (0.636)	85.235 (0.363)	1.751	138.585 (0.726)	52.407 (0.274)	2.644	-0.322	-2.112	-5.964
P003	387.597 (0.553)	312.048 (0.445)	1.242	341.761 (0.698)	147.112 (0.3)	2.323	-0.547	-3.266	-6.497
P004	293.095 (0.8)	72.278 (0.197)	4.055	276.475 (0.906)	27.748 (0.091)	9.964	-0.254	-4.158	-7.873
P005	1189.53 (0.665)	568.746 (0.318)	2.091	340.55 (0.759)	106.534 (0.237)	3.197	-5.432	-7.274	-6.339
P006	791.941 (0.729)	286.748 (0.264)	2.762	649.612 (0.787)	171.397 (0.208)	3.79	-0.86	-2.235	-1.493
P007	1789.927 (0.661)	870.656 (0.322)	2.056	1252.748 (0.801)	297.856 (0.19)	4.206	-1.55	-4.658	-2.672
P008	134.56 (0.827)	27.994 (0.172)	4.807	136.768 (0.858)	22.329 (0.14)	6.125	0.071	-0.982	-4.45
P009	583.342 (0.518)	533.445 (0.473)	1.094	589.516 (0.728)	209.657 (0.259)	2.812	0.046	-4.056	-8.633
P011	220.921 (0.867)	33.506 (0.131)	6.594	675.941 (0.922)	18.936 (0.076)	12.122	0.166	-2.478	-7.076

5.6 Comparación entre escenarios

En la Tabla 5.5 se presentan los cambios en los niveles de potencia en las bandas LF, HF y en la frecuencia de interés para cada escenario, en el caso del escenario 3 se utilizó como frecuencia de interés a la BR.

Tabla 5.5 Comparación de los 3 escenarios..

	Escenario 1 FR = 0.25Hz	Escenario 2 FR = 0.60Hz	Escenario 3 FR = No controlada
Cambio en LF (promedio)	-0.219 dB	0.024 dB	-0.860 dB
Cambio en HF (promedio)	-5.752 dB	-0.712 dB	-3.276 dB
Cambio en la frecuencia de interés (promedio)	-26.551 dB	-16.911 dB	-5.6389 dB

5.7 Resumen

En este capítulo se presentaron los diferentes escenarios bajos los cuales fue evaluada la metodología propuesta en este trabajo. Para cada uno de los escenarios se mostraron las series de tiempo de cada una de las señales del sistema de cancelación adaptativa de ruido, y su PSD. En cada uno de los escenarios se presentó una tabla con los resultados obtenidos. Para concluir el capítulo, se hizo la comparación entre el desempeño del sistema de ANC en los diferentes escenarios.

5.8 Referencias

- [5-1] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use". *Circulation* 93: 1043-1065. 1996.

6 Conclusiones

6.1 Introducción

En este capítulo se formulan las observaciones y conclusiones derivadas del desarrollo y los resultados obtenidos, haciendo énfasis en las diferencias encontradas entre los diferentes escenarios de evaluación del sistema propuesto. Al final del capítulo se menciona el trabajo a futuro de investigación de la metodología presentada en este trabajo.

6.2 Observaciones

A lo largo de esta tesis se desarrolló e implementó un sistema de ANC con el propósito de reducir la influencia de la respiración de la señal de VFC. El planteamiento de utilizar un sistema adaptativo surgió debido a que las señales a procesar comparten componentes espectrales, además de que la señal respiratoria cambia de persona a persona, e incluso en la misma persona varía a través del tiempo.

Durante la adquisición de la señal de respiración, se observó que los cambios de presión registrados en el globo variaban dependiendo de la altura en el pecho a la cual fueran colocados el arnés y el globo. Por esta razón el arnés fue colocado dependiendo del sujeto.

Al trabajar con señales obtenidas de personas y no con señales simuladas se presentaron diversos problemas no previstos, como lo son los artefactos debidos al movimiento de la persona y de los electrodos, por esta razón la adquisición de las señales fue realizada con el sujeto en posición sedente. Sin embargo, aún reduciendo los artefactos debidos al movimiento, fue necesario realizar correcciones manuales en los complejos QRS mal detectados [6-1]. En total se realizaron 13 correcciones manuales de QRS, de 16789 QRS detectados automáticamente en 30 registros de 6 minutos (3 escenarios por 10 personas).

6.3 Conclusiones

Se diseñó e implementó una metodología que permite la reducción de la RSA sobre la señal de VFC, esta metodología probada en diferentes escenarios con la finalidad de evaluar su desempeño.

En el escenario 1, la FR es igual a 0.25Hz, esto es, dentro de la banda de HF, por esta razón, la potencia de esta banda se ve reducida considerablemente sin afectar la potencia de la banda LF, aumentando con ello el índice LF/HF (Ver Tabla 5.1). Con la fase experimental, se encontró que la banda HF sufrió un cambio de promedio de -5.75 dB, mientras que el cambio promedio en la banda LF fue de -0.219dB.

En el escenario 2 se utilizó una FR de 0.6Hz, fuera de las bandas de LF y HF, con la finalidad de que la reducción de la influencia de la respiración no tuviera efecto significativo en las potencias de las bandas LF y HF. Esto se comprobó obteniendo un cambio promedio en la potencia de HF de -0.712 dB y en la potencia de LF de 0.0241dB.

En el escenario de FR espontánea, no es posible generalizar un rango de frecuencias para la respiración para todas las personas (Tabla 5.4), por esta razón el cambio de potencias en las bandas LF y HF varía de persona a persona (Ver Tabla 5.5). En los casos donde la BR se encuentra principalmente en la banda HF (sujetos P001 – P004, P009 y P011), el cambio promedio en la banda LF fue de -0.138 dB y -2.935 dB en la banda HF. En los casos (P005 – P007) donde la BR tiene componentes tanto de LF como de HF, se presenta un cambio significativo en la potencia de ambas bandas. Por último en el caso de P008, la BR está fuera de LF y HF, por lo que ninguna de estas bandas se ve afectada de manera relevante.

La metodología desarrollada e implementada a lo largo de esta tesis probó tener un buen desempeño en la reducción de los efectos de la respiración sobre la señal de VFC, esto se ve reflejado los cambios de potencia de los componentes de frecuencia asociados a la señal respiratoria, y la modificación nula o despreciable en la parte del espectro no relacionada con la respiración.

6.4 Trabajo a futuro

Como trabajo a futuro se propone:

- Incrementar el número de sujetos de la muestra
- Realizar el protocolo de uso mostrado en este trabajo en personas con alguna patología del sistema nervioso y/o cardiaca comparar los resultados con los de personas sanas [6-2]
- Implementar la metodología propuesta en dispositivos portables
- Proponer algún protocolo que involucre cambios en el índice LF/HF a través de tiempo; como la prueba de ortostatismo pasivo (*tilt test*)

6.5 Referencias

- [6-1] L. Sörnmo and P. Laguna, "Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications", Elsevier Academic Press, 2005.
- [6-2] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use". *Circulation* 93: 1043-1065. 1996.

Apéndice A. Programa ADC

El programa encargado de configurar y adquirir los datos a través de la tarjeta NI PXI 6251 y guardar los registros en archivos en formato CSV, fue realizado en LabVIEW. A continuación se muestran el *Front Panel* y el *Block Diagram* de dicho programa.

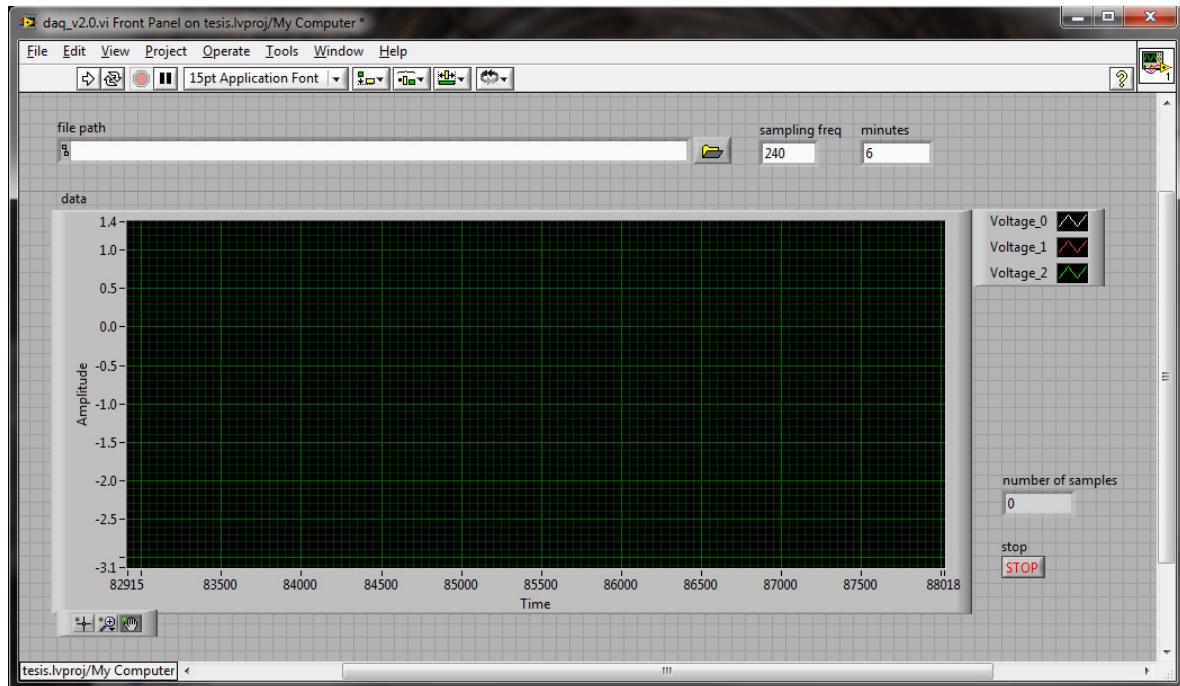


Figura A.7.1 *Front Panel* del programa de control de la tarjeta NI PXI 6251.

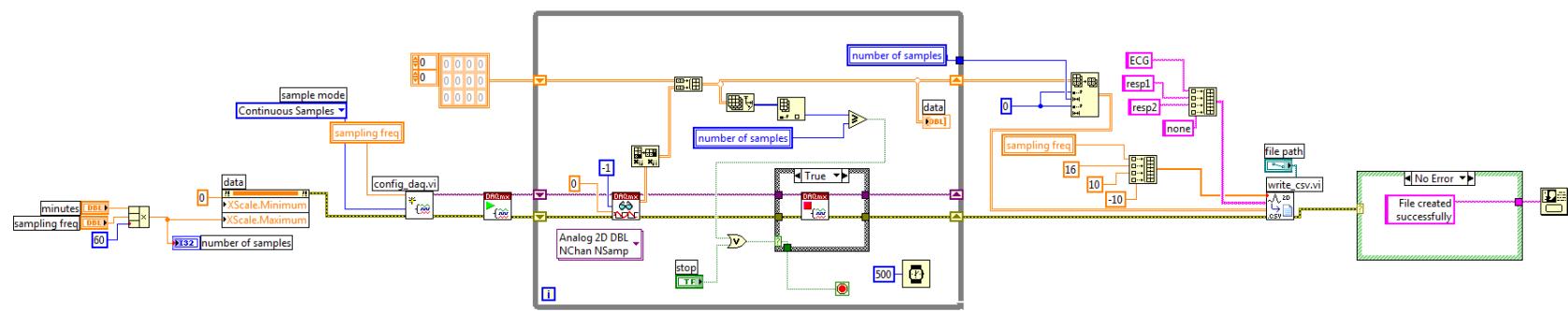


Figura A.7.2 Block Diagram del programa de control de la tarjeta NI PXI 6251.

Apéndice B Control visual

El control la FR en el escenario 1 y 2 se llevó a cabo con ayuda de un programa que sirve como indicador visual de la respiración. Este programa fue hecho en LabVIEW. A continuación se presenta el *Front Panel* y el *Block Diagram*. En la ejecución de programa, una barra sube y baja guiando la inspiración y la espiración respectivamente.

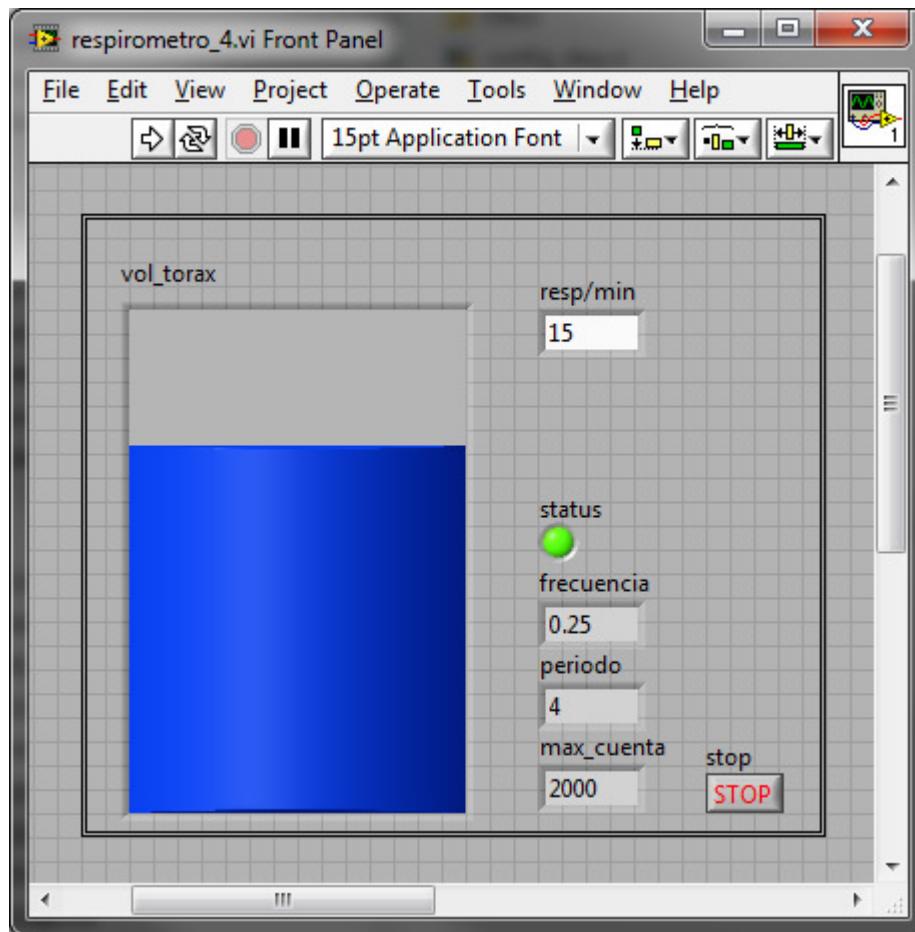


Figura B.7.3 *Front Panel* del indicador para la FR.

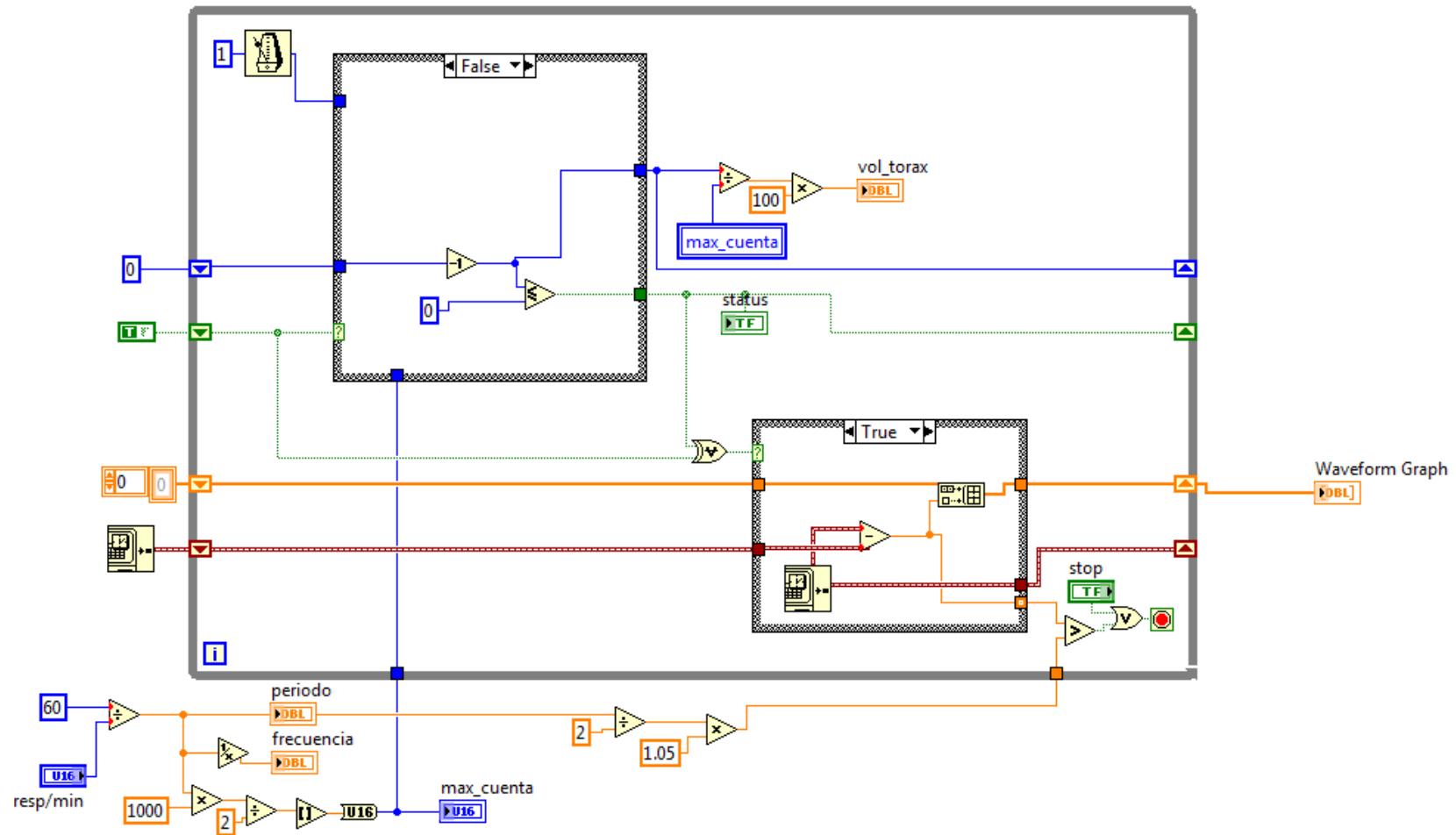


Figura B.7.4 *Block Diagram* del indicador para la FR.

Apéndice C Código fuente

Detector de Picos (get_tachogram_fir.m)

```
function [t_hrv, hrv,first_R,th,delay_ms] =
get_tachogram_fir(time,ecg,fs)
% get the tachogram from a ECG time series

x = time;
y = ecg;
ts = 1/fs;

load ('fir_pband_5_25.mat');

crd = filtfilt(h_QRS_30.Numerator,1,y);

crd = crd.^2;
crd = abs(crd);
crd = crd./max(crd);
scrsz = get(0,'ScreenSize');
h = figure('Position',[1 scrsz(1) scrsz(3) scrsz(4)], ...
    'Name','Second Derivative (Normalized)');
t = (1:numel(crd))*ts;
plot(t,crd,'g')
hold on;
grid;
hold off;

prompt = {'Threshold Value: ', ...
    'Minimum Delay between RRI (ms): '};
name = 'Tachogram Parameters'; numlines = 1;
defaultanswer = {'0.5','300'}; options.Resize = 'on';
answer = inputdlg(prompt,name,numlines,defaultanswer,options);
string_input = str2double(answer);
th = string_input(1);
delay_ms = string_input(2)/1000;

close(h);
delay_smp = ceil(delay_ms/ts); %delay in samples

ncrd_ref=0;
times = [0];
values = [0];
i_ref = -delay_smp;
f_new_qrs=0;

for i = 1:numel(crd)
    if crd(i)-th<0
        ncrd(i)=0;
    else
        ncrd(i)=crd(i);
    end
end
```

```

for i = 1:numel(ncrd)

    if i-i_ref>delay_smp
        if f_new_qrs == 1
            times = [times,i_ref];
            values = [values,ncrd(i_ref)];
            f_new_qrs=0;
        end
        ncrd_ref = 0;
    end

    if ncrd(i)>0 && ncrd(i)>ncrd_ref
        f_new_qrs=1;
        i_ref=i;
        ncrd_ref = ncrd(i);
    end
end

times = [times,i_ref];
values= [values,ncrd(i_ref)];

for i = 1:(numel(times)-1)
    hrv(i)=(times(i+1)-times(i));
end
first_R = times(1);

hrv=hrv(2:numel(hrv)-1)*ts;

t_hrv = hrv;
for i=2:length(t_hrv)
    t_hrv(i)=t_hrv(i-1)+t_hrv(i);
end;

```

Sistema ANC (main.m)

1 Beginning

```
Reduction of Respiration Sinus Arrhythmia (RSA) on  
Heart Rate Variability (HRV) using Adaptive Filtering  
Raymundo Cassani Gonzalez  
close all;  
clear all;  
clc;
```

2 Open and load file

```
%\PXI\cassani\tesis\files2  
[file_csv, path_csv] = uigetfile('.csv','Select a CSV file');  
if(~file_csv)  
    errordlg('File Error --> Exit.');//  
    return;  
end;  
  
parameters = csvread([path_csv, file_csv],0,0,[0 0 0 3]);  
  
data = csvread([path_csv, file_csv],2,0);  
ch0 = data(:,1);  
ch1 = data(:,2);  
ch2 = data(:,3);  
ch3 = data(:,4);  
  
fs = parameters(1);  
  
if fs<10  
    fs = 240;  
end  
  
ts = 1/fs;  
  
time = (0:(size(ch0)-1))*ts;  
  
clear data;
```

3 Resize data

```
sec_end = 360; %end in seconds  
sec_beg = 0; %beginning in seconds  
duration = sec_end - sec_beg;  
  
index = find(sec_beg <= time & time < sec_end);  
ach0 = ch0(index);
```

```

ach1 = ch1(index);
ach2 = ch2(index);
ach3 = ch3(index);
atime = time(index);

clear index;

```

3A export ECG data to ASCII file

```

tmp = [atime' , ach0];
file_ecg = [path_csv, file_csv(1:end-4) , 'ecg','.txt'];
dlmwrite(file_ecg, tmp,'delimiter','\t','newline','pc');
clear tmp;

```

4 Tachogram

```

[t_hrv, hrv_org, first_R, th, delay_ms] =
get_tachogram_fir(atime,ach0,fs);
subplot(2,1,1)
plot(t_hrv,hrv_org*1000,'.');
xlabel('Time (s)')
ylabel('RRi (ms)')
subplot(2,1,2)
plot(atime,ach0);
xlabel('Time (s)')
ylabel('Amplitude (mV)')

% Manual correction on hrv_org
hrv = hrv_org;

```

4A export HRV data to ASCII file

```

tmp = hrv';
file_ecg = [path_csv, file_csv(1:end-4) , 'hrv','.txt'];
dlmwrite(file_ecg, tmp,'delimiter','\t','newline','pc');
clear tmp;

```

5 Resample tachogram

```

prompt = {'Resampling Frequency [Hz]'};
name = 'Resampling'; numlines = 1;
defaultanswer = {'5'}; options.Resize = 'on';
answer = inputdlg(prompt,name,numlines,defaultanswer,options);
string_input = str2double(answer);
rfs = string_input(1);

npoints = duration*rfs;

```

```

tmp = linspace(sec_beg,sec_end,npontos+1);
rs_hrv_x = tmp(1:end-1);
clear tmp;

rs_hrv_y = interp1(t_hrv,hrv,rs_hrv_x,'linear','extrap');

hold on
subplot(2,1,1)
plot(t_hrv,hrv*1000,'.');
xlabel('Time (s)')
ylabel('RRi (ms)')
subplot(2,1,2)
plot(rs_hrv_x,rs_hrv_y*1000,'.');
xlabel('Time (s)')
ylabel('RRi (ms)')
hold off

```

6 Resample Respiration

```
resp = decimate(ach1,fs/rfs);
```

7 Remove trend

```
anc_resp = detrend(resp);
anc_hrv = detrend(rs_hrv_y);
```

8 Adaptive Noise Canceller ANC

```

clc;

clear vk; %resp
clear xk; %hrv+resp
clear yk; %resp aproximation
clear ek; %hrv aproximation
clear Wk;
%
vk = anc_resp';
xk = anc_hrv';

prompt = {'Adaptive Algorithm 1-->LMS, 2-->NLMS 3-->RLS'};
dlg_title = 'Adaptive Algorithm';
num_lines = 1;
def = {'1'};
answer = inputdlg(prompt,dlg_title,num_lines,def);
string_input = str2double(answer);
algorithm = string_input(1);

switch (algorithm)
```

```

case {1}

%%LMS
%%LMS Parameters
N = 300; % Order
mu = 10E-2; % Step size

prompt = {'Filter Order: ',  

          'Step size: '};  

name = 'LMS parameters'; numlines = 1;  

defaultanswer = {'300','7E-2'}; options.Resize = 'on';  

answer = inputdlg(prompt,name,numlines,defaultanswer,options);  

string_input = str2double(answer);  

N = string_input(1);  

mu = string_input(2);

delay = zeros(1,N); % Delay vector  

Wk = zeros(1,N); % Coefficient weight vector W(z)

for k = 1:numel(xk);
    delay(1) = vk(k);
    yk(k) = sum(delay.*Wk);
    ek(k) = xk(k) - yk(k);
    Wk = Wk + (mu*delay.*ek(k));
    delay(2:N) = delay(1:N-1);
end

case {2}

%%NLMS
%%NLMS Parameters
N = 300; % Order
delay = zeros(1,N); % Delay vector

prompt = {'Filter Order: ',  

          'First step size: '};  

name = 'NLMS parameters'; numlines = 1;  

defaultanswer = {'300','7E-2'}; options.Resize = 'on';  

answer = inputdlg(prompt,name,numlines,defaultanswer,options);  

string_input = str2double(answer);  

N = string_input(1);
mu(1) = string_input(2);
cte = 1E-20;
delay = zeros(1,N); % Delay vector  

Wk = zeros(1,N); % Coefficient weight vector W(z)
pot = zeros(1,numel(xk));

for k = 1:numel(xk);

    delay(1) = vk(k);
    yk(k) = sum(delay.*Wk);
    ek(k) = xk(k) - yk(k);

```

```

pot(k) = delay*delay';

mu(1+k) = mu(1)/((1E-20+pot(k)));
Wk = Wk+(mu(k+1)*delay.*ek(k));

delay(2:N) = delay(1:N-1);
end

case {3}
%%RLS

N = 300;
delay = zeros(1,N);
Wk = zeros(1,N);

gama = 0.999999;
alfa = 1.000001;
delta = 1;

Pk = delta * eye(N);

for k = 1:numel(xk);
delay(1) = vk(k);
yk(k) = sum(delay.*Wk);
ek(k) = xk(k) - yk(k);
beta = delay * Pk;
rk = (beta')/((gama) + beta*delay');
Wk = Wk + ek(k)*rk';
Pk = (alfa) * (Pk - rk*beta);
delay(2:N) = delay(1:N-1);
end

end %case

```

9 Time Waveforms

```

t_wfrm = (1:numel(xk))/rfs;
figure('Name','Adaptive Noise Canceller signals','NumberTitle','off')
subplot (4,1,1)
plot (t_wfrm,xk);
xlabel('Time')
ylabel('Amplitude (s)')
title('HRV+RESP (xk) ')
subplot (4,1,2)
plot (t_wfrm,yk);
xlabel('Time')
ylabel('Amplitude')
title('RESP aproximation (yk)')
subplot (4,1,3)
plot (t_wfrm,vk);

```

```

title('RESP (vk)')
xlabel('Time')
ylabel('Amplitude')
subplot (4,1,4)
plot (t_wfrm,ek);
xlabel('Time')
ylabel('Amplitude (s)')
title('HRV'' Error Vector (ek)')



## 10 Spectral Analysis



%multiple windows or entire record
% 0 = total
% 1 = multiple
% 2 = last 5 minutes on 6
win_kind = 2;

%show figures
%1 = Yes. 0 = No
show_fig = 1;

%PSD method
%0 = FFT power      1 = Welch's Periodogram
psd_method = 1;

switch(win_kind)
    case{0}
        begintime = sec_beg;
        endtime = sec_end;

    case{1}
        %windows wide in seconds
        win_wide = 240;
        %step between windows in seconds
        win_step = 1;
        begintime = 0:win_step:300-win_wide;
        endtime = begintime+win_wide;
        win_center = (endtime + begintime)/2;

    case{2}
        begintime = 60;
        endtime = 360;
end

%frequency bands
prompt = {'LF lower limit [Hz]: ',
          'LF upper limit [Hz]: ',
          'HF lower limit [Hz]: ',
          'HF upper limit [Hz]: '};

name = 'LF and HF frequency bands'; numlines = 1;
defaultanswer = {'0.04','0.15','0.15','0.4'}; options.Resize = 'on';
answer = inputdlg(prompt,name,numlines,defaultanswer,options);
string_input = str2double(answer);
lf_1 = string_input(1);
lf_2 = string_input(2);

```

```

hf_1 = string_input(3);
hf_2 = string_input(4);

clear Xk;
clear Ek;
clear Vk;
clear Yk;

for i = 1:length(begintime)
index = find(begintime(i)<=rs_hrv_x & rs_hrv_x<endtime(i));

if psd_method == 0

    % PSD using FFT for signals
    [Xk,f,NFFT] = pwr_spectrum(xk(index),rfs);
    [Ek,f,NFFT] = pwr_spectrum(ek(index),rfs);
    [Vk,f,NFFT] = pwr_spectrum(vk(index),rfs);
    [Yk,f,NFFT] = pwr_spectrum(yk(index),rfs);

    Xk_plot = 1E6*(Xk(1:NFFT/2));
    Ek_plot = 1E6*(Ek(1:NFFT/2));
    Vk_plot = 1E6*(Vk(1:NFFT/2));
    Yk_plot = 1E6*(Yk(1:NFFT/2));

elseif psd_method == 1

[Xk,f] = pwelch(xk(index),256*rfs,[],[],rfs);
[Ek,f] = pwelch(ek(index),256*rfs,[],[],rfs);
[Vk,f] = pwelch(vk(index),256*rfs,[],[],rfs);
[Yk,f] = pwelch(yk(index),256*rfs,[],[],rfs);

Xk_plot = 1E6*Xk;
Ek_plot = 1E6*Ek;
Vk_plot = 1E6*Vk;
Yk_plot = 1E6*Yk;
end

%Band limits
a = find(f>lf_1,1,'first');
b = find(f<lf_2,1,'last');
c = find(f>hf_1,1,'first');
d = find(f>hf_2,1,'last');

if show_fig
%Xk and Xk
figure('Name','Power Spectra','NumberTitle','off')
subplot(4,1,1);
plot(t_wfrm(index)-t_wfrm(index(1)),xk(index));
title('HRV + RESP')
xlabel('Time (s)')
ylabel('Amplitude (s)')
hold on
subplot(4,1,2);
plot(f,Xk_plot)

```

```

xlim([0 0.7])
hold on
title('HRV + RESP')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (ms^2/Hz)')
%ek and Ek
subplot(4,1,3);
plot(t_wfrm(index)-t_wfrm(index(1)),ek(index));
title('HRV aproximation')
xlabel('Time (s)')
ylabel('Amplitude (s)')
hold on
subplot(4,1,4);
plot(f,Ek_plot)
xlim([0 0.7])
hold on
title('HRV aproximation')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (ms^2/Hz)')

%vk and Vk
figure('Name','Power Spectra','NumberTitle','off')
subplot(4,1,1);
plot(t_wfrm(index)-t_wfrm(index(1)),vk(index));
title('RESP')
xlabel('Time (s)')
ylabel('Amplitude')
hold on
subplot(4,1,2);
plot(f,Vk_plot)
xlim([0 0.7])
hold on
title('RESP')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (u^2/Hz)')
%yk and Yk
subplot(4,1,3);
plot(t_wfrm(index)-t_wfrm(index(1)),yk(index));
title('RESP aproximation')
xlabel('Time (s)')
ylabel('Amplitude')
hold on
subplot(4,1,4);
plot(f,Yk_plot)
xlim([0 0.7])
hold on
title('RESP aproximation')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (u^2/Hz)')

%spectrum comparison
figure('Name','Spectra','NumberTitle','off')
subplot(3,1,1);
plot(f,Vk_plot)
xlim([0 0.7])
%ylim([0 1])

```

```

title('Respiration Power Density Spectrum.')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (n.u)')

subplot(3,1,2);
plot(f,Ek_plot)
hold on
plot(f,Xk_plot,'r')
xlim([0 0.7])
%ylim([0 .1])
title('Heart Rate Variability before and after filtering.')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (ms^2/Hz)')

subplot(3,1,3);
plot(f,Ek_plot)
hold on
plot(f,Xk_plot,'r')
xlim([0 0.4])
%ylim([0 .04])
title('Heart Rate Variability before and after filtering.
Detail.')
xlabel('Frequency (Hz)')
ylabel('Power (ms^2/Hz)')
end

%Calculate Power and LF/HF ratio.
ptXk(i) = 1E6*trapz(f(a:d), (Xk(a:d)));
ptEk(i) = 1E6*trapz(f(a:d), (Ek(a:d)));

LF1(i) = 1E6*trapz(f(a:b), (Xk(a:b)));
HF1(i) = 1E6*trapz(f(c:d), (Xk(c:d)));
LF2(i) = 1E6*trapz(f(a:b), (Ek(a:b)));
HF2(i) = 1E6*trapz(f(c:d), (Ek(c:d)));

LF1u(i) = LF1(i)/ptXk(i);
HF1u(i) = HF1(i)/ptXk(i);
LF2u(i) = LF2(i)/ptEk(i);
HF2u(i) = HF2(i)/ptEk(i);

LH_ratio1(i) = LF1(i)/HF1(i);
LH_ratio2(i) = LF2(i)/HF2(i);

if win_kind == 1
    subplot(2,1,1)
    plot(LH_ratio1)
    subplot(2,1,2)
    plot(LH_ratio2)
elseif win_kind == 0
    result_str = sprintf('Normalized Powers %f; %f; %f; %f',...
    LF1u(i),HF1u(i),LF2u(i),HF2u(i));
    showinfowindow(result_str);
    result_str = sprintf('LF/HF Original Ratio is %f. \n LF/HF Filtered
Ratio is %f',...

```

```

LH_ratio1(i),LH_ratio2(i));
showinfowindow(result_str);
else
end

pause();

% respiration energy
prompt = {'Respiration lower limit [Hz]: ',
'Respiration upper limit [Hz]: ',};

name = 'LF and HF frequency bands'; numlines = 1;
defaultanswer = {'0.04','2'}; options.Resize = 'on';
answer = inputdlg(prompt,name,numlines,defaultanswer,options);
string_input = str2double(answer);
lfr(i) = string_input(1);
hfr(i) = string_input(2);

a1 = find(f>lfr,1,'first');
b1 = find(f<hfr,1,'last');

pR1(i) = 1E6*trapz(f(a1:b1),(Xk(a1:b1)));
pR2(i) = 1E6*trapz(f(a1:b1),(Ek(a1:b1)));

% delta in dB
delta_pt(i) = 10*log10(ptEk(i)/ptXk(i));
delta_LF(i) = 10*log10(LF2(i)/LF1(i));
delta_HF(i) = 10*log10(HF2(i)/HF1(i));
delta_R(i) = 10*log10(pR2(i)/pR1(i));

%delta in percent
delta_LHratio(i) = LH_ratio1(i)/LH_ratio2(i);

out_string = ['%6.3f\tNLMS\t',...
'%6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t',...
'%6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t',...
'%6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t',...
'%6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f\t %6.3f'];

data = sprintf(out_string, ...
mu(1),...
ptXk(i), LF1(i), HF1(i), LF1u(i), HF1u(i), LH_ratio1(i),...
ptEk(i), LF2(i), HF2(i), LF2u(i), HF2u(i), LH_ratio2(i),...
delta_pt(i), delta_LF(i), delta_HF(i), delta_LHratio(i),...
lfr(1), hfr(1), pR1(i), pR2(i),delta_R);
clipboard('copy', data)
end;
file_mat = [path_csv, file_csv(1:end-4) , '.mat'];
save(file_mat)

```

Apéndice D Estancia de investigación en Montreal

Durante el programa de Maestría, realicé una estancia de investigación de seis meses (Enero a Julio 2012) en el Centro de Investigación del Hospital “*Sacré-Coeur*” de Montreal, afiliado a la Universidad de Montreal. La investigación realizada durante esta estancia estuvo bajo la supervisión del Dr. Vincent Jacquemet y el Dr. Alain Vinet.

Las actividades desarrolladas durante esta estancia de investigación fueron:

- Análisis de la relación QT-RR y el concepto de QTc
- Comparación entre los diferentes modelos para la relación QT-RR
- Análisis y cálculo del incremento del QTc en los estudios de fármacos
- Programación en Matlab para el análisis de archivos de ECG
- Realización y presentación oral de un poster acerca de la investigación en:
 - La semana de la investigación del Hospital de “*Sacre Coeur*” (*La Semaine de la Recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*) Mayo 2012
 - La reunión anual del Centro de Matemáticas Aplicadas en Ciencias biológicas y Medicina (*Centre for Applied Mathematics in Bioscience and Medicine, CAMBAM*) Universidad de McGill Junio 2012
- Y, la publicación del artículo:

Assessment of the sensitivity of detecting drug-induced QTc changes using subject-specific rate correction. *Journal of Electrocardiology*, Volume 45, Issue 6, November–December 2012, Pages 541–545

Considero esta estancia de investigación como una pieza muy importante dentro de mi formación puesto que me permitió colaborar con otro grupo de investigación, utilizar el conocimiento que he adquirido, experimentar una dinámica grupal diferente y mejorar mis habilidades de comunicación.

Apéndice E Publicaciones

Adaptive Filtering for Respiration Influence Reduction on Heart Rate Variability

Raymundo Cassani, Student Member, IEEE¹, Patricia Mejia, Student Member, IEEE¹, Jose Antonio Tavares, Student Member, IEEE¹, Juan Carlos Sanchez Member IEEE¹, Raul Martinez²

¹Department of Graduate Studies and Research, ESIME Culhuacan-IPN, Mexico D.F., Mexico.

²Department of Electromechanic Instrumentation of the National Institute of Cardiology, Mexico D.F., Mexico.

Phone +52 (55) 5624 2058

E-mail: raymundo.cassani@ieee.org

Abstract —In this paper it is described an adaptive method for Heart Rate Variability (HRV) signal filtering, which uses a noise canceller structure formed by a Finite Impulse Response (FIR) filter together with the Least Mean Squares (LMS) adaptation algorithm in order to reduce respiration influence on HRV information. Respiration and electrocardiogram (ECG) signals were obtained simultaneously using 240Hz sampling frequency during 5-minutes experiments. Respiration signal was acquired by mechanic methods whereas ECG signal was obtained using one lead electrocardiograph. After data acquisition, a tachogram was derived from ECG measurement in order to obtain the HRV signal; then Adaptive Noise Cancelling (ANC) filtering was applied, reducing artifacts due to respiration from HRV signal. This method was evaluated for spontaneous and controlled respiration frequency by comparing results from the Power Spectral Density (PSD) of HRV signal before and after filtering. At the results, it is observed that frequency components related to respiration are cancelled in the HRVs PSD, reaching an appropriate estimation of the control exerted by the Autonomic Nervous System (ANS) in the cardiac activity.

Keywords —Adaptive Filtering, Adaptive Noise Canceller, ECG, HRV, Respiration, RSA.

I. INTRODUCTION

The Autonomic Nervous System (ANS) is a component of the peripheral nervous system that adjusts the performance of target organs, including heart, for varying internal and external changes. ANS is subdivided into two parts, sympathetic system and parasympathetic (or vagal) system; those subsystems have antagonistic effects on the cardiac function. While the sympathetic increases the Heart Rate (HR), the vagal reduces it. [1]

Since the last three decades it has been observed an important relationship between the balance on the sympathetic-vagal tone and the cardiovascular mortality [2], this situation has led to the development of some methods that quantitatively evaluate the ANS.

A non intrusive tool that helps to assess the ANS through the sympathetic-vagal balance is the Heart Rate Variability (HRV) and its Power Spectral Density (PSD). HRV measures the time interval between two consecutive R peaks in an Electrocardiogram (ECG) register for each beat. This information is represented in a tachogram, which is a sequence of RR-intervals (RRI) extracted from the ECG, this sequence is obtained for each event, because RRI has not a constant period, tachogram is a non-uniformly sampled time series [3].

HRV changes synchronously with the respiration (for every single breath); this phenomenon is known as Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) and has its origin in breathing mechanics. During the inspiration, HRV is incremented, and it is reduced in the expiration [4].

As a result of RSA modulation, methods have been developed to minimize respiration effects on HRV. Several methods include the use of metronome-breathing with a fixed frequency which allows to underestimate the influence of the respiration on the HRV measurement protocols exposed in [5]-[7]. Methods that control Respiration Frequency (RF) have a major disadvantage; they change the natural behavior of the ANS functions, modifying the sympathetic-vagal balance. Another inconvenience is that, they need a conscious control on breathing; therefore, they cannot be used in sleep or coma periods.

Biomedical signals are usually contaminated and degraded by background noise whose spectrum overlaps the signal's one. In this case, using conventional linear filters with fixed coefficients would lead to unacceptable distortion of the desired signal. That is the reason why it is more appropriate to employ a filter with self-adjustable coefficients [8]. Because of their self-adjusting performance and flexibility, adaptive filters had been successfully used in diverse biomedical applications [8]-[14].

Using the Adaptive Noise Canceller (ANC) structure, it is possible to reduce the effects of the respiration over the HRV even with spontaneous respiration. This permits a better measurement in the sympathetic-vagal balance, meaning a more precise evaluation of the ANS based on the HRV.

II. METHODOLOGY

The system developed for the implementation of the method discussed in this paper was divided in two stages: Conditioning & Acquisition and Processing, as shown in Fig. 1.

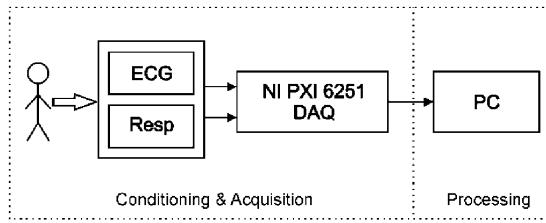


Fig. 1. System for simultaneous ECG and Respiration treatment.

A. Signal Conditioning & Acquisition.

ECG signal consists in one lead, Lead I, which was acquired by an electrocardiogram designed and built in the Department of Electromechanic Instrumentation of the National Institute of Cardiology (INC) which has a linear voltage gain of 1000 and a bandwidth from 0.45Hz to 45Hz [5]. At the same time, the respiration signal was measured by pressure changes inside a reference balloon which is harnessed to the subject's thorax. These pressure changes reflect the thoracic cavity volume variations; during inspiration, pressure in the reference balloon increases, while in expiration, it decreases (Fig. 2). This respiration measurement method is presented as an alternative to the approaches presented in [10],[12]. The proposed technique not only measures the respiration signal, but also the inherent artifacts due to respiration mechanics; in addition, this technique is effective for nose and mouth breathing.

ECG and respiration signals were acquired simultaneously at 240 samples per second, during 5 minutes [2] through a Data Acquisition (DAQ) board NI PXI 6251 which has a resolution of 16 bits. Digitalized signals were saved as Comma Separated Values (CSV) files, for later processing.

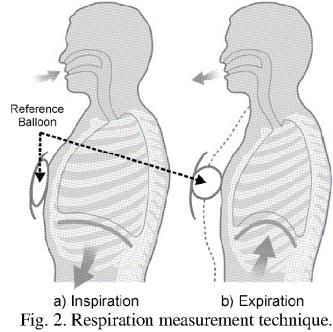


Fig. 2. Respiration measurement technique.

B. Signal Processing.

Signal processing is carried out offline using the CSV files obtained in the previous step. Fig. 3 shows the block diagram of the Signal Processing stage.

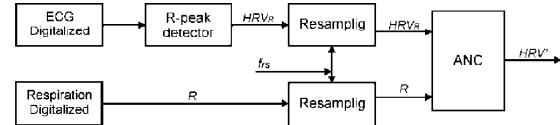


Fig. 3. Signal Processing Scheme.

ECG signal was processed using the second derivative method [15] along with thresholding and maximum detector in order to find the R peaks. After this automatic R-peak detection, it was performed a visual examination to find and remove possible false negatives and false positives. With this information, RR intervals are calculated and put together to construct tachogram signal (HRV_R in Fig. 3).

HRV_R is the sum of HRV and respiration influence (R_i). Because HRV_R is not a uniformly sampled signal, it was required to be resampled using a frequency of 5 Hz (f_{rs} in Fig. 3). Parallel to this process, respiration signal (R in Fig. 3.) which was sampled at 240Hz, was decimated to obtain R signal with the same sample frequency than HRV_R . These resampling processes were necessary in order obtain sample to sample synchronous signals to implement the ANC structure.

Reduction of respiration influence on HRV was achieved using the ANC structure shown in Fig. 4 which is formed by a Finite Impulse Response (FIR) filter together with the Least Mean Squares (LMS) adaptation algorithm.

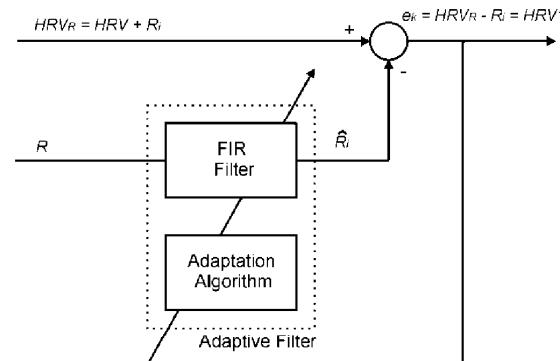


Fig. 4. Adaptive Noise Canceller structure.

The LMS algorithm adjusts the coefficients of the filter, sample to sample, in order to minimize the mean square error [8]. The upcoming coefficient weight vector is calculated using (1)

$$w(k+1) = w(k) + \mu e(k) R(k) \quad (1)$$

where $w(k+1)$ is the new weight vector at the $(k+1)th$ sampling instant; μ is the step size and defines the stability and convergence rate of the adaptive filter, $w(k)$ and $R(k)$ are the weight vector and the delayed input vector at the kth sampling instant and $e(k)$ is the instantaneous local error given by (2)

$$e(k) = HRV'(k) = HRV_R(k) - w^T(k) R(k) \quad (2)$$

where the term $w^T(k) R(k)$ is the filter output, named as \hat{R}_i and it is the estimate of R_i . Therefore HRV' is the approximation of HRV . The value for the step size μ was heuristically determined after a series of experiments, the optimal value found was 0.07. Delay and correlation between $R(k)$ and $HRV_R(k)$ were used to choose the filter length. The order of the vectors and filter was set on $N=300$.

After implementation of the ANC, Power Spectral Density (PSD) was derived from HRV_R and HRV' and compared. In addition Low Frequency (LF) power, High Frequency (HF) power, and LF/HF balance were calculated. LF range comprehends from 0.04 to 0.15Hz, HF band is defined from 0.15 to 0.4Hz and LF/HF balance is defined by the ratio of LF and HF power [2].

III. RESULTS

The method explained in Section II was implemented using MATLAB, and it was evaluated by the following scenarios:

- 1) Controlled RF inside the HF band, 0.25Hz.
- 2) Controlled RF beyond HF band, 0.616Hz.
- 3) Spontaneous respiration.

Respiratory frequency control was guided by a visual indicator designed in LabVIEW for these tests. Results shown in Fig. 5 to Fig. 7 correspond to three 5-minutes records in sitting position.

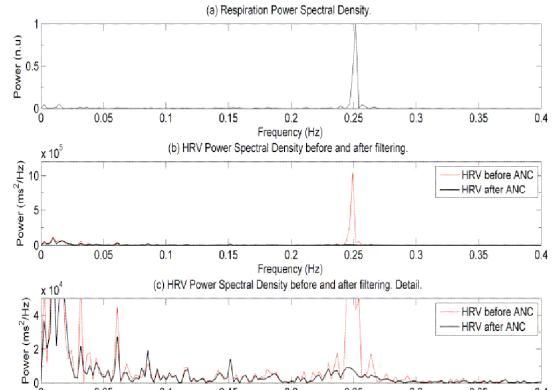


Fig. 5. Power Spectra for RF = 0.25Hz. (a) Respiration PSD, (b) and (c) HRV PSD before ANC (HRV_R) and after ANC (HRV').

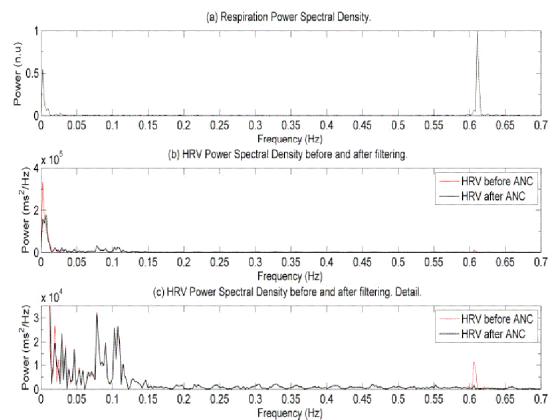


Fig. 6. Power Spectra for RF = 0.616Hz. (a) Respiration PSD, (b) and (c) HRV PSD before ANC (HRV_R) and after ANC (HRV').

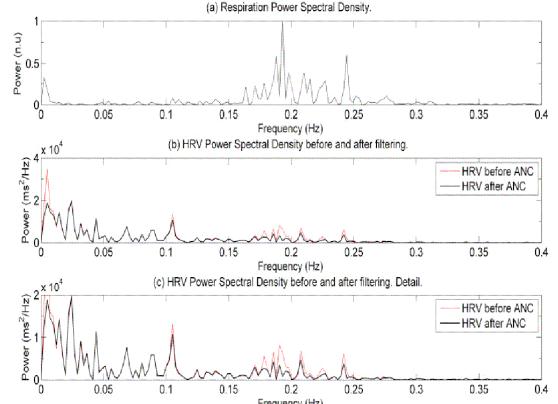


Fig. 7. Power Spectra for RF = No Controlled. (a) Respiration PSD, (b) and (c) HRV PSD before ANC (HRV_R) and after ANC (HRV').

It is visible in Fig. 5(b), Fig. 6(b) and Fig. 7(b) that ANC cancels respiration components unaffected the spectrum corresponding to HRV signal. In the second scenario, it could be observed that the Respiration influence is not as appreciable as in scenario I where RF is located inside the HF band.

LF and HF power, and the LF/HF rate for each scenario are calculated before and after filtering with the ANC. Power measurement was made in absolute values of power (ms^2) and normalized units (n.u.) which represent the relative value of the band power in proportion to the total power (LF+HF). Results are shown in Table I.

TABLE I
SPECTRUM ESTIMATION RESULTS.

RF (Hz)	0.25		0.616		No controlled	
	Before ANC	After ANC	Before ANC	After ANC	Before ANC	After ANC
LF power (n.u) (ms^2)	12.7 (602.46)	47.8 (555.15)	79.3 (807.36)	79.1 (807.26)	54.2 (262.38)	64.0 (256.17)
HF power (n.u) (ms^2)	87.3 (4137.0)	52.1 (605.84)	20.6 (210.65)	20.9 (213.43)	45.7 (221.39)	35.6 (144.07)
LF/HF	0.1456	0.91	3.83	3.78	1.18	1.77

It can be seen in Table I that LF/HF is meaningfully modified by the ANC, when respiration's frequency components are present within the bands of interest, LF and HF (from 0.4 to 4Hz).

IV. CONCLUSION

In this paper, a novel measurement technique was utilized to register respiratory activity and movements related to it, in order to obtain a more precise estimate of the signal that affects the HRV.

The adaptive filtering proposed method has a successful performance reducing the respiration influence (RSA and respiration mechanics artifacts) from the HRV signal, which is used to analyze the sympathetic-vagal balance. In terms of computational and storage requirements, the LMS algorithm is most efficient than others such as the recursive least squares (RLS), and the Kalman filter algorithms, in addition the LMS algorithm does not suffer from the numerical instability problem inherent in the other two algorithms [8]. These reasons would lead to an easy implementation of the method exposed in this paper in portable devices.

The mentioned methodology also could be used to filter respiration influence from other physiological signals e.g. pupillary area [5] and electrogastrographic (EGG) [16].

Even more, it could be implemented in medical protocols that evaluate the ANS on patients who suffer from different pathologies that affect the correct functionality of the nervous system.

ACKNOWLEDGMENT

The authors are grateful for the encouragement and support given by the National Polytechnic Institute (IPN) of Mexico, the National Council of Science and Technology (CONACYT) and the National Institute of Cardiology (INC) of Mexico.

This work was financially supported by the IPN – SIP project: 20110878, and the CONACYT – project: 82944

REFERENCES

- [1] *Handbook of Clinical Neurology Vol 74(30) The Autonomic Nervous System Part I*. O. Appenzeller. 1999 Elsevier Science B.V.
- [2] *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. Circulation 93: 1043-1065. 1996.
- [3] R. D. Berger, S. Akserod, D. Gordon, R. J. Cohen, "An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability", *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol.BME-33, no.9, pp.900-904, Sept 1986.
- [4] J. A. Hirsch and B. Bishop, "Respiratory sinus arrhythmia in humans: How breathing pattern modulates heart rate," *Am. J. Physiol.*, vol. 241, pp. H620–9, Oct. 1981.
- [5] R. Martinez-Memije, B. Estañol, O. Infante, E. Suaste. "Asociación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la variabilidad de áreas pupilares en sujetos sanos, con respiración controlada" *Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica* 2007.
- [6] R. Martinez-Memije, B. Estañol, O. Infante, E. Suaste. "Cambios en fase en la maniobra de respiración controlada entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la variabilidad de las áreas pupilares". *XXXII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica* 2009
- [7] R. Martinez-Memije, B. Estañol, O. Infante, E. Suaste. "Asociación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la variabilidad de áreas pupilares en diabéticos con neuropatía, con respiración controlada" *XXXI Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica* 2008.
- [8] E. C. Ifeachor, and B. W. Jervis, "Digital Signal Processing. A Practical Approach." Great Britain. 1993 Addison-Wesley.
- [9] M. Akay. "Biomedical Signal Processing". USA 1994. Academic Press.
- [10] U. Wiklund, U. Niklasson and P. Bjerle. "Adaptive Cancellation of Respiratory Sinus Arrhythmia" *Computers in Cardiology 1990, Proceedings*. pp: 259 – 262. Sep 1990.
- [11] M.A.D. Raya, L.G. Sison. "Adaptive noise cancelling of motion artifact in stress ECG signals using accelerometer" *Proceedings of the Second Joint EMBS/BMES Conference*. Houston, TX, USA. Oct 2002.
- [12] S. Tiiinanen, M. Tulppo and T. Seppanen. "Reducing the Effect of Respiration in Baroreflex Sensitivity Estimation With Adaptive Filtering" *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol 55, No 1, pp 51-59. Jan 2008.

- [13] M. Varanini, M. Emdin, F. Allegri, M. Raciti, F. Conforti, A. Macerata. "Adaptive filtering of ECG signal for deriving respiratory activity". *Computers in Cardiology 1990, Proceedings*. pp: 259 – 262. Sep 1990.
- [14] M. Altuve, S. Wong, G. Passariello, F. Poree, A. Hernandez. "Adaptive filtering for ventricular repolarization variability assessment". *Computers in Cardiology 2006, Proceedings*. pp: 469. Sep 2006.
- [15] O. Infante, F. Valenzuela, S. Polo. "Algoritmo que utiliza la segunda derivada para identificar el complejo QRS en tiempo real". *Revista Mexicana de Ingenieria Biomedica*, Vol 13(1), pp: 23-32. 1992.
- [16] S Pietrzek, D Komorowski. "The Simultaneous Recording and Analysis Both EGG and HRV Signals" *31th IEEE EMBS Conference* Minneapolis, Minnesota, USA Sep 2009.



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

Journal of Electrocardiology 45 (2012) 541–545

JOURNAL OF
Electrocardiology

www.jecgonline.com

Assessment of the sensitivity of detecting drug-induced QTc changes using subject-specific rate correction[☆]

Raymundo Cassani González, BSc,^a Elien B. Engels, BSc,^a Bruno Dubé, MSc,^a
Réginald Nadeau, MD,^a Alain Vinet, PhD,^{a,b} A. Robert LeBlanc, PhD,^{a,b}
Marcio Sturmer, MD,^a Giuliano Becker, MD,^a
Teresa Kus, MD, PhD,^{a,c} Vincent Jacquemet, PhD^{a,b,*}

^aHôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Centre de Recherche, Canada

^bUniversité de Montréal, Département de Physiologie, Institut de Génie Biomédical, Canada

^cUniversité de Montréal, Département de Pharmacologie, Canada

Received 18 April 2012

Abstract

Aims: To quantify the sensitivity of QT heart-rate correction methods for detecting drug-induced QTc changes in thorough QT studies.

Methods: Twenty-four-hour Holter ECGs were analyzed in 66 normal subjects during placebo and moxifloxacin delivery (single oral dose). QT and RR time series were extracted. Three QTc computation methods were used: (1) Fridericia's formula, (2) Fridericia's formula with hysteresis reduction, and (3) a subject-specific approach with transfer function-based hysteresis reduction and three-parameter non-linear fitting of the QT–RR relation. QTc distributions after placebo and moxifloxacin delivery were compared in sliding time windows using receiver operating characteristic (ROC) curves. The area under the ROC curve (AUC) served as a measure to quantify the ability of each method to detect moxifloxacin-induced QTc prolongation.

Results: Moxifloxacin prolonged the QTc by 10.6 ± 6.6 ms at peak effect. The AUC was significantly larger after hysteresis reduction (0.87 ± 0.13 vs. 0.82 ± 0.12 , $p < 0.01$) at peak effect, indicating a better discriminating capability. Subject-specific correction further increased the AUC to 0.91 ± 0.11 ($p < 0.01$ vs. Fridericia with hysteresis reduction). The performance of the subject-specific approach was the consequence of a substantially lower intra-subject QTc standard deviation (5.7 ± 1.1 ms vs. 8.8 ± 1.2 ms for Fridericia).

Conclusion: The ROC curve provides a tool for quantitative comparison of QT heart rate correction methods in the context of detecting drug-induced QTc prolongation. Results support a broader use of subject-specific QT correction.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords:

Thorough QT study; Corrected QT; Drug-induced QT prolongation; Subject-specific correction

Introduction

Regulatory agencies require intensive evaluations to identify drugs with arrhythmogenic potential and the risk of syncope and/or sudden death. Monitoring the QT interval (a measure of total duration of depolarization and repolarization) on the ECG has become mandatory. Marketed drugs have been withdrawn or restricted and the development of others has been interrupted because of QT interval prolongation.

Validation and comparison of QT measurement techniques are therefore crucial in the context of drug evaluation.¹

Correction of QT intervals for heart rate is necessary to provide a single intrinsic physiological value that can be compared before and after drug delivery and between subjects. The challenge is to design robust signal processing techniques to reliably define the end of the T wave and estimate the QTc from ECG recordings. Standard formulas for the corrected QT (QTc) such as Bazett's² do not fully reproduce the complexity of the dependence in the preceding interbeat intervals (RR) and ignore inter-subject variability and memory effects (slow adaptation to abrupt changes in heart rate). Previous

[☆] Conflict of interest: None of the authors has any conflict of interest.

* Corresponding author. Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Centre de Recherche, 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal (QC) Canada H4J 1C5.

E-mail address: vincent.jacquemet@umontreal.ca

studies have demonstrated the importance of more elaborate subject-specific rate correction formulas on the accuracy of QTc measurements as well as its impact on the reliability of prolonged QT detection.^{3–7} This paper aims at providing further arguments to advocate the use of Holter monitoring combined with subject-specific QT correction in clinical studies.

Moxifloxacin is an antibacterial agent that causes QTc prolongation and is often used as active comparator for drug tests.⁸ In this study, we used ECG recordings previously collected during a thorough QT study with placebo and moxifloxacin delivery. We developed an approach based on the receiver operating characteristic (ROC) curve⁹ to assess the sensitivity of different QTc computation methods (Fridericia and subject specific) to detect drug-induced QTc prolongation. The results obtained underline the necessity of hysteresis reduction and subject-specific correction.

Methods

Clinical protocol

ECG signals of a thorough QT study with crossover design (database “Thorough QT Study #2,” E-HOL-12-0140-008) were obtained from the Telemetric and Holter ECG Warehouse (Rochester, NY). In 66 normal subjects, 24-hour standard 12-lead Holter ECGs (1000 samples per second) were recorded during placebo delivery as well as during QT-prolonging drug (moxifloxacin) delivery. The two treatments were separated by a washout period of at least 1 week. During each session, a single dose was delivered orally after 1 h of rest that served to define baseline conditions in the ECG. Moxifloxacin plasma concentration was measured 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 23 and 24 h postdose.

Computation of QTc time series

An automatic fiducial point detector was applied to each recording in the database in order to identify the markers defining the onset of the QRS (Qon), the peak of ventricular activation (R), the end of repolarization (Toff) and to extract the RR and QT interval time series.⁷ These time series were processed to estimate the QT/RR relation. We used a subject-specific, nonlinear, transfer function-based correction method to compute the QTc time series from Holter ECG recordings.⁷ This QT/RR model includes five parameters: three describing the static QT–RR relationship³ and two representing memory/hysteresis effects that intervene in the calculation of effective RR values.⁶ Eight different QT–RR curve fitting functions (linear, power law, exponential, logarithm, arctangent, hyperbolic tangent, hyperbolic arcsine and hyperbolic arccosine) were tested for each subject, similarly to the work of Malik et al.³ Hysteresis reduction took into account an instantaneous response (the RR interval of the previous beat) and a slow response (time constant adjusted to each subject, typically about 2 min) in order to define the effective RR interval (RReff) as a linear combination of past RR values. A parameter identification procedure was designed to minimize QTc fluctuations and enforce zero correlation between QTc and effective RR.⁷

Each patient-specific correction formula was estimated based on QT and RR time series extracted during placebo delivery (24 h of data) and was applied to both placebo and drug delivery in the same subject.

In addition to the subject-specific QTc (QTc,S), Fridericia's correction formula¹⁰ was used to compute the QTc,F time series (=QT/RR^{1/3}). Fridericia's formula was also applied to a weighted sum of the RR time series to take into account memory effects (improved Fridericia, QTc,FI=QT/RRavg^{1/3}, where RRavg is the average RR interval over the previous 120 beats).

Analysis of QTc time series

QTc time series were analyzed in 1-h sliding time windows (10-min shifts between consecutive windows). The ΔQTc time series was defined as QTc minus the mean QTc during the first window (predose control window). The ΔΔQTc in each time window was defined as the difference between the mean ΔQTc during drug delivery and that during placebo delivery.⁸

In each time window, the distributions of ΔQTc during drug and placebo delivery were compared. Mean and standard deviation of ΔQTc were documented for each window. To quantify the relevance of the differences in mean ΔQTc, the ROC curve⁹ between the placebo and drug ΔQTc distributions was computed for each subject and for each window. This is equivalent to trying to diagnose whether a beat comes from the drug or placebo recording using a threshold on the ΔQTc value. The area under the ROC curve (AUC) represents the reliability of this prediction, or, equivalently, measures how different the drug and placebo ΔQTc distributions are. The AUC is equal to the probability that the ΔQTc of a random beat after drug delivery is larger than that of a random beat after placebo delivery.⁹ It is also related to the Mann–Whitney *U* test. As compared to a paired *t* test, the advantage of the AUC is that it converges to a finite value for large sample sizes, while the *p* value could become very small, thus hindering the comparison of different QT correction approaches.

These analyses were performed for each of the three definitions of the QTc (subject-specific, Fridericia and improved Fridericia).

Results

Drug-induced QTc prolongation

Fig. 1A describes moxifloxacin pharmacokinetics; plasma concentration (mean±SD) is displayed as a function of time and is in agreement with previous data^{11,12} although a bit slower, possibly due to over-encapsulation or food intake. Note that drug was delivered at hour 1. Maximum plasma drug concentration was determined by performing a curve fitting with a sum of two exponentials. Peak plasma concentration was reached at time 4.4 h.

The QTc,S during the control hour was 389.3±23.2 ms before placebo delivery and 390.7±21.9 ms before drug delivery (*p*=0.73, paired *t* test, *n*=66 subjects), suggesting the stability of QTc measurement over a week. **Fig. 1B** shows the ΔQTc,S time series (mean±SD in each 1-h

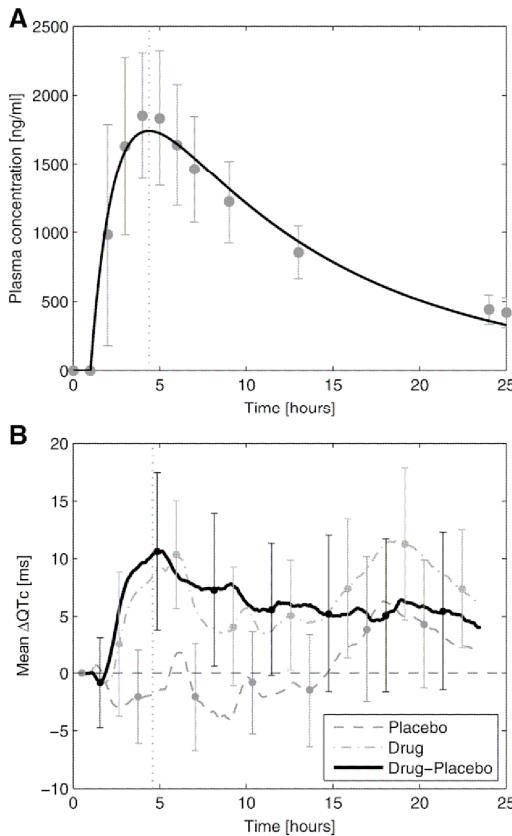


Fig. 1. (A) Plasma moxifloxacin concentration averaged over all the subjects (mean \pm SD). The solid curve is a fit with a sum of two exponentials. (B) Mean ΔQTc for placebo, moxifloxacin and their difference ($\Delta\Delta QTc$). Dotted vertical lines show peak plasma concentration and average time of peak $\Delta\Delta QTc$.

window) with patient-specific heart rate correction for placebo and moxifloxacin, as well as the $\Delta\Delta QTc,S$ time series ($\Delta QTc,S$ drug minus $\Delta QTc,S$ placebo), for all the windows. The use of $\Delta\Delta QTc$ reduces subject-specific circadian variations.¹ The amplitude and the decay of the resulting $\Delta\Delta QTc,S$ curve are similar to that from Malik et al.⁸ obtained using moxifloxacin intravenous injection. The maximum $\Delta\Delta QTc,S$ was found at time 4.6 h (average over all the subjects). The $\Delta\Delta QTc$ curves obtained with the three methods were similar (less than 1-ms discrepancy, as shown in Fig. 2), mainly because heart rate was not significantly affected by moxifloxacin ($p=0.08$, repeated-measures ANOVA). The standard deviation of $\Delta\Delta QTc$ was 7.6 ± 0.9 ms for the two Fridericia methods and 6.5 ± 0.8 ms for the subject-specific method. For subsequent detailed statistics, the distributions of ΔQTc were analyzed in the window from time 4.1 to 5.1 h, where the peak effect was identified.

Reliability of the detection of QTc prolongation

Fig. 3 compares the ΔQTc distributions after placebo and moxifloxacin delivery in one subject, for the 1-h window

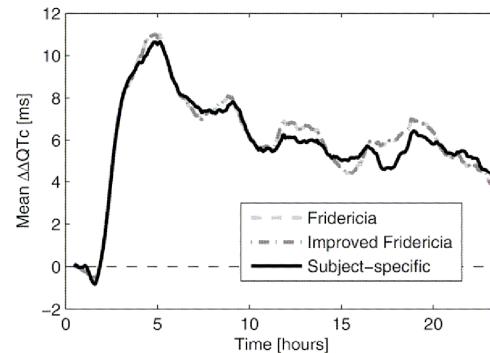


Fig. 2. Time course of mean $\Delta\Delta QTc$ for the three different heart rate correction methods.

centered at time 4.6 h. The ΔQTc distributions were obtained with three different methods: Fridericia's (Fig. 3A), improved Fridericia's (Fig. 3B) and subject-specific (Fig. 3C). Both hysteresis reduction (Fig. 3B vs. A) and subject-specific correction (Fig. 3C vs. B) decreased the spread of ΔQTc and the overlap between placebo and moxifloxacin ΔQTc distributions. Intra-individual ΔQTc variability (standard deviation of the ΔQTc time series over 24 h) in the placebo study was 8.8 ± 1.2 ms for Fridericia, 6.9 ± 1.3 ms for improved Fridericia and 5.7 ± 1.1 ms for the subject-specific method, demonstrating the increased stability of the subject-specific QTc over time.^{3,5,7} During drug delivery, intra-individual ΔQTc variability in 1-h time windows was respectively 9.0 ± 1.4 , 7.2 ± 1.4 and 5.8 ± 1.1 ms for the three methods.

This improvement in the ability to discriminate between the two distributions can be quantified using the ROC curves (Fig. 3D, E and F). In this example, the AUC is considerably increased, suggesting that the subject-specific method has a higher sensitivity for detecting changes in QTc .

The statistics of AUC over all subjects provides a quantitative measure to compare the correction methods in the context of QTc prolongation detection. Fig. 3G shows median AUC time series for 24 h. During the control interval (first hour), the AUC remains near 0.5 (placebo and moxifloxacin ΔQTc distribution cannot be discriminated). After drug delivery, the AUC increases. The AUC is significantly higher for improved Fridericia as compared to standard Fridericia ($p<0.001$, repeated-measures ANOVA), demonstrating the importance of hysteresis reduction. Using subject-specific heart rate correction formula led to even larger values for AUC ($p<0.02$ with respect to improved Fridericia). The improvement was however insignificant during the night (around time 20 h in Fig. 3G), where heart rate is closer to 60 bpm (no correction needed).

Population-based relevance of QTc prolongation

Another way to evaluate the clinical relevance of drug-induced QTc prolongation is to compute for each subject the mean ΔQTc in the interval around time 4.6 h during placebo and moxifloxacin delivery (peak effect). The accuracy of the parameter ΔQTc for classifying between the placebo and the

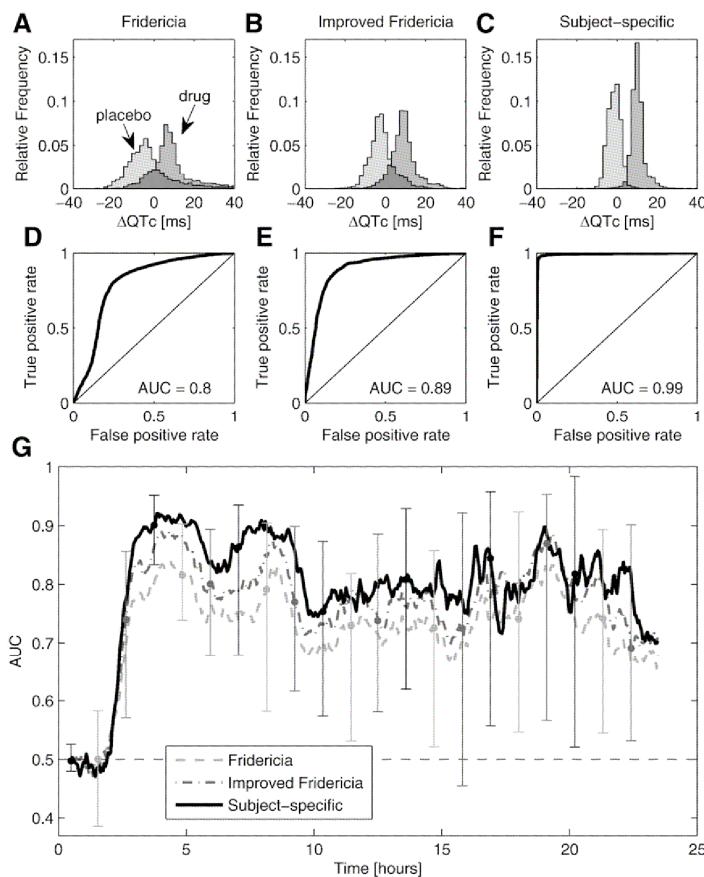


Fig. 3. ΔQTc distributions at peak effect (1-h window around time 4.6 h) in one subject during placebo and moxifloxacin delivery, obtained using Fridericia's (A), improved Fridericia's (B) and subject-specific correction formula (C). The darker region represents the overlap between the two distributions. The corresponding ROC curves are displayed in panels D, E and F. The area under the ROC curve (AUC) is indicated. (G) Evolution of the median of the AUC, for the three correction methods. The first and third quartiles are shown as error bars for some data points displayed as dots.

moxifloxacin group can also be quantified using a ROC curve. The subject-specific method had the largest AUC (0.96 vs. 0.94 for Fridericia's method) and enables the discrimination between placebo and moxifloxacin based only on the ΔQTc with a sensitivity of 92% and a specificity of 94% using a threshold at 3.5 ms. This means that in this clinical study a ΔQTc of more than 3.5 ms was a good indication that the subject had taken moxifloxacin.

Discussion

Drug effects are subject-specific, especially if the oral dose is not body weight-dependent, as in our data set. The QT–RR relationship is also subject-specific.^{3,5} The use of advanced QT correction techniques decreases the consequence of the latter source of inter-patient variability and facilitates the identification of QTc changes. Hysteresis reduction is particularly effective at decreasing the variance of QTc distributions (Fig. 3A–C). In addition to its low computational complexity, the improved Fridericia method offers a signifi-

cant upgrade as compared to the standard Fridericia's formula in terms of its ability to identify QTc changes. Subject-specific nonlinear QT–RR formulas with multiple adjustable parameters further improve the results (Fig. 3). Subject-specific methods are well adapted to long recordings with significant variations in heart rate (e.g., day vs. night). Their application to short (< 1 min) ECG signals is however limited. Since 136 twelve-lead 24-hour ECGs were analyzed, semi-automatic validation of the QT interval was used (outlier detection). In our experience, more careful, manual validation may further reduce QTc variance. Alternatively, advances in automatic validation techniques would help improve the accuracy of the analysis of long Holter recordings.

Small circadian variations in the QTc (< 5 ms) were observed in the placebo study. Note that the protocol started at 7 am for all subjects and that they ate and slept at roughly the same time. These variations may be due to the influence of the autonomic nervous system, but also to the limitations of the model whose parameters are assumed to be constant along the day. These observations confirm the value of a placebo control group to account for subject-specific

circadian variations, as recommended by Malik et al.¹ The choice of 1-h time windows for the analysis was based on measured moxifloxacin pharmacokinetics. Studying drugs with faster pharmacokinetics or intravenous injection would require shortening the length of sliding windows.

The clinical relevance of QTc measurement is to detect differences in QTc between two groups (e.g., drug vs. placebo). In order to quantify the reliability of QTc definition and computation methods, we took the opposite approach: trying to retrospectively infer information about the group from QTc values. Assuming that a difference in QTc between two groups is expected (as is the case with moxifloxacin), the AUC reflects the contrast between the two groups obtained from QTc statistics only. Prospective prediction of the group from QTc values is however beyond the scope of our method.

Evaluating the sensitivity of QT correction methods to detect physiological or drug-induced QTc changes is a critical validation step for a correct interpretation of thorough QT studies. In combination with dedicated statistical tools such as ROC curves, available ECG databases such as the Rochester initiative THEW provide a framework to test, validate, compare and improve ECG processing techniques.

Acknowledgments

Data used for this research were provided by the Telemetric and Holter ECG Warehouse of the University of Rochester (THEW), NY. This work was supported by the Heart and Stroke Foundation of Québec (FMCQ) and the Fonds de la Recherche du Québec–Santé (FRQS).

References

- Malik M, Garnett CE, Zhang J. Thorough QT studies: questions and quandaries. *Drug Saf* 2010;33:1.
- Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353.
- Malik M, Farbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220.
- Pueyo E, Smetana P, Caminal P, de Luna AB, Malik M, Laguna P. Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1511.
- Malik M, Hnatkova K, Novotny T, Schmidt G. Subject-specific profiles of QT/RR hysteresis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2356.
- Halamek J, Jurak P, Bunch TJ, et al. Use of a novel transfer function to reduce repolarization interval hysteresis. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;29:23.
- Jacquemet V, Dube B, Knight R, et al. Evaluation of a subject-specific transfer-function-based nonlinear QT interval rate-correction method. *Physiol Meas* 2011;32:619.
- Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, Smetana P. Electrocardiographic QTc changes due to moxifloxacin infusion. *J Clin Pharmacol* 2009;49:674.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29.
- Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. *Acta Med Scand* 1920;53:469.
- Sullivan JT, Woodruff M, Lettieri J, et al. Pharmacokinetics of a once-daily oral dose of moxifloxacin (Bay 12-8039), a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2793.
- Mason JW, Florian Jr JA, Gamett CE, Moon TE, Selness DS, Spaulding RR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three moxifloxacin dosage forms: implications for blinding in active-controlled cardiac repolarization studies. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1249.