

МЕТОДЫ АВТОМАТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО ДАННЫМ О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Ольга Викторовна Сеньюкова¹, к.ф.-м.н. Валерий Васильевич Гаврищак²,
к.ф.-м.н. Юрий Матвеевич Баяковский¹

¹*Факультет Вычислительной Математики и Кибернетики, Московский
Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва,*

²*Физический факультет, Университет Западной Вирджинии, Моргантаун, США*

Аннотация

В рамках данного исследования рассмотрены методы автоматической диагностики заболеваний сердца на основе анализа variability сердечного ритма. Предложены алгоритмы, которые применимы в том числе и к короткими временными рядами – от нескольких минут. Подобные методы могут быть необходимы для экспресс-диагностики, устойчивого обнаружения коротких нестабильных паттернов, указывающих на различные заболевания, ранней оценки изменений, связанных с персонализированным лечением. Разработанные алгоритмы используют машинное обучение совместно с индикаторами из нелинейной динамики. В статье приведены результаты работы предложенных алгоритмов на реальных временных рядах.

Ключевые слова: *анализ variability сердечного ритма, детрендовый анализ флуктуаций, мультимасштабный анализ энтропии, ансамбль классификаторов, бустинг, AdaBoost.*

1. Введение

В настоящее время для диагностики заболеваний сердца активно используются портативные устройства, в частности, мониторы Холтера [1], которые непрерывно собирают данные о сердечной деятельности в течение длительного промежутка времени – от нескольких часов до нескольких суток – в виде электрокардиограммы (ЭКГ). Все большее распространение получают методы автоматического анализа полученных данных, которые могут быть полезны врачу-диагносту.

Результаты многочисленных научных исследований и клинических испытаний показали, что анализ variability сердечного ритма открывает широкие возможности для диагностики сердечных заболеваний [2-4].

Вариабельность сердечного ритма анализируется по временному ряду, который представляет собой график длины временных промежутков между сокращениями сердца. Данный подход позволяет отслеживать динамику сердечной деятельности, что является немаловажным для такой сложной динамической системы как человеческий организм. Поэтому появляется возможность выявлять даже небольшие патологические изменения в динамике сердечного ритма, которые трудноразличимы на исходной ЭКГ. Более того, длины временных промежутков между сокращениями сердца могут быть извлечены с большой точностью даже из сильно зашумленных исходных данных ЭКГ, что немаловажно для анализа данных, полученных с помощью портативных устройств.

Существуют различные методы анализа физиологических временных рядов.

Модели, основанные на экспертных знаниях и различных эвристиках [5-7], требуют гораздо меньше данных для настройки параметров, чем, например, модели, построенные на основе алгоритмов машинного обучения, и демонстрируют значительно более высокую стабильность. Тем не менее, недостатком данного подхода является узкая применимость подобных индикаторов ввиду того, что разработанные правила и упрощения работают лишь в определенных режимах.

Классификаторы, построенные непосредственно по размеченным данным с помощью алгоритмов машинного обучения [8], потенциально более точные и гибкие. Но зачастую они неустойчивы из-за неполноты обучающей выборки, высокой зашумленности данных и нестационарности, присущей такой сложной динамической системе как сердце. Эти методы работают по принципу «черного ящика», поэтому требуют тщательной настройки и трудно интерпретируемы.

Большинство методов анализа данных о вариабельности сердечного ритма используют линейные индикаторы во временной и частотной области, которые могут быть построены по исходным данным или преобразованию

Фурье [4]. Но линейные индикаторы слишком чувствительны к выбросам в данных, нестационарности и изменениям, связанных с активностью пациента.

Методы из нелинейной динамики [9] неплохо справляются с этими проблемами и гораздо больше подходят для описания сложных динамических систем. Как правило, индикаторы, основанные на методах из нелинейной динамики, рассчитываются по достаточно длинным временным рядам. Но существуют приложения, где необходима диагностика по коротким временным промежуткам – например, экспресс-диагностика, раннее отслеживание положительных или отрицательных изменений сердечной динамики в ходе персонализации лечения, устойчивое обнаружение спонтанно возникающих коротких промежутков аномальной работы сердца. В одной из наших предыдущих работ [10] показано, что нелинейные индикаторы, в отличие от других методов, сохраняют некоторую информативность и на коротких временных промежутках (порядка нескольких минут).

В настоящей работе предлагается подход, позволяющий эффективно использовать преимущества нелинейных индикаторов, а также улучшить их различающую способность, чтобы точнее классифицировать различные состояния сердца. Для этого применяется бустинг – группа методов усиления слабых классификаторов с помощью построения ансамблей классификаторов [11]. Показано, что предложенный метод превосходит по точности метод классификации с использованием только нелинейных индикаторов, в том числе и на коротких временных промежутках.

Статья имеет следующую структуру. В разделе 2 приведено описание используемых методов из нелинейной динамики. Раздел 3 посвящен применению бустинга к описанным выше индикаторам. В разделе 4 приводятся основные результаты работы предложенного алгоритма. В заключительном разделе 5 приведено обсуждение полученных результатов.

2. Методы из нелинейной динамики

2.1. Детрендовый анализ флуктуаций

Детрендовый анализ флуктуаций – метод, который позволяет с хорошей точностью устанавливать во временных рядах корреляции различного масштаба [12].

Сначала исследуемый временной ряд длины N интегрируется:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k [B(i) - B_{ave}], \quad (1)$$

где k – текущая точка временного ряда, $B(i)$ – длина текущего временного промежутка между сокращениями сердца, B_{ave} – средняя длина временного промежутка между сокращениями сердца, $y(k)$ – новое значение в точке k в проинтегрированном временном ряду.

Затем ряд $y(k)$ разбивается на множество участков равной длины n . Для каждого такого участка строится линия, приближающая его методом наименьших квадратов. Эта линия показывает «тренд» (общее направление) на данном участке. Если построить приближающие линии для всех участков, то получится ломаная, y -координаты узлов которой обозначаются как $y_n(k)$. Наконец, проинтегрированный временной ряд делается «детрендовым» – из него вычитаются «тренды». Таким образом, остаются только флуктуации. По полученному временному ряду вычисляется корень квадратный из среднеквадратичной флуктуации по формуле:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}. \quad (2)$$

Процесс повторяется для разных временных масштабов, что соответствует различным значениям длины промежутка n . Затем строится график зависимости $\log F(n)$ от $\log n$. Тогда информативной характеристикой,

описывающий данный временной ряд, может служить угол β_1 наклона прямой, приближающей этот график.

На Рис. 1(a) показаны графики, построенные для коротких временных рядов (порядка 10^3 сокращений сердца). Результаты усреднены по нескольким пациентам. Из графиков видно, что даже для таких коротких временных рядов индикатор β_1 обеспечивает некоторое разделение данных на классы в зависимости от состояния.

Несмотря на то, что для разных заболеваний графики различаются, если исследовать распределение вероятностей значений β_1 например, при $4 \leq n \leq 16$, то будет видно, что у здоровых пациентов значение этого показателя значительно отличается от значений у пациентов с любым из рассматриваемых заболеваний (см. Рис. 2(a)). Этот факт дает основания полагать, что на базе детрендового анализа флуктуаций можно разработать некий универсальный классификатор «больной/здоровый».

2.2. Мультимасштабный анализ энтропии

Метод мультимасштабного анализа энтропии позволяет преодолеть ограничения, с которыми сталкивается метод анализа энтропии для одного масштаба [13].

Сначала к исходному временному ряду x_i применяется процедура «огрубления». Строятся несколько временных рядов посредством усреднения исходных значений внутри последовательных непересекающихся промежутков длины τ . Каждое значение нового ряда вычисляется по формуле

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i. \quad (3)$$

Для построения каждого последующего ряда τ увеличивается. Таким образом, длина ряда будет N/τ . Затем, для каждого из этих рядов

рассчитывается энтропия, после чего строится график зависимости энтропии от параметра масштаба τ .

По построенному графику могут быть рассчитаны различные характеристики, позволяющие классифицировать случаи здорового пациента и заболеваний сердца – в частности, угол β_2 наклона прямой, приближающей график на малых значениях масштаба, например, от 1 до 5, или значение энтропии для конкретного масштаба, которое позволяет наиболее точно разделять различные случаи. Эксперименты показали, что в качестве такого значения может быть выбрано $SE(5)$ для $\tau = 5$.

На Рис. 1(б) приведен график для тех же временных рядов, что и на Рис. 1(а).

График распределения вероятностей значений величины $SE(5)$ на Рис. 2(б) так же, как и график распределения вероятностей значений величины β_1 , демонстрирует разделение случаев здорового пациента и различных заболеваний.

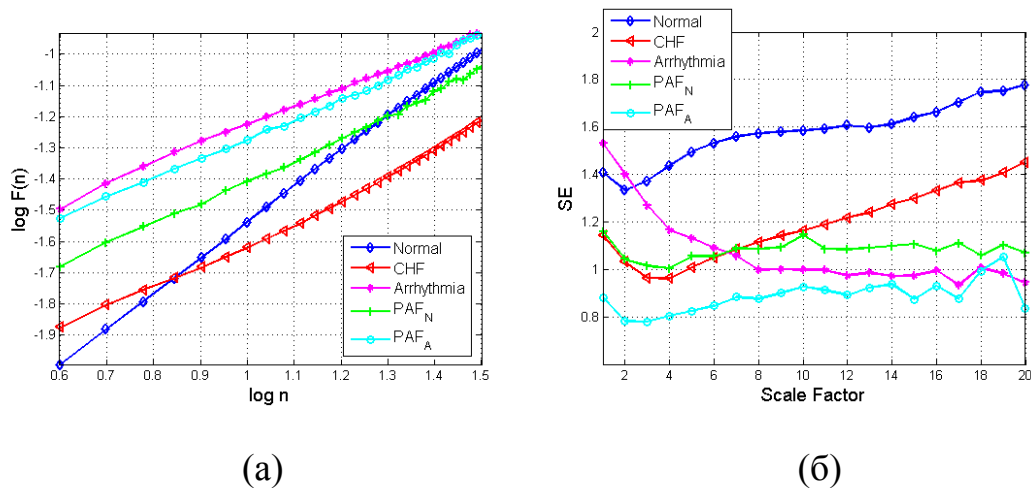


Рис. 1. (а) Детрендовый анализ флуктуаций, (б) Мультимасштабный анализ энтропии Normal – здоровый пациент, CHF – застойная сердечная недостаточность, Arrhythmia – аритмия, PAF_N – пароксизмальная фибрилляция предсердий (непосредственно перед событием), PAF_A – пароксизмальная фибрилляция предсердий (задолго до события)

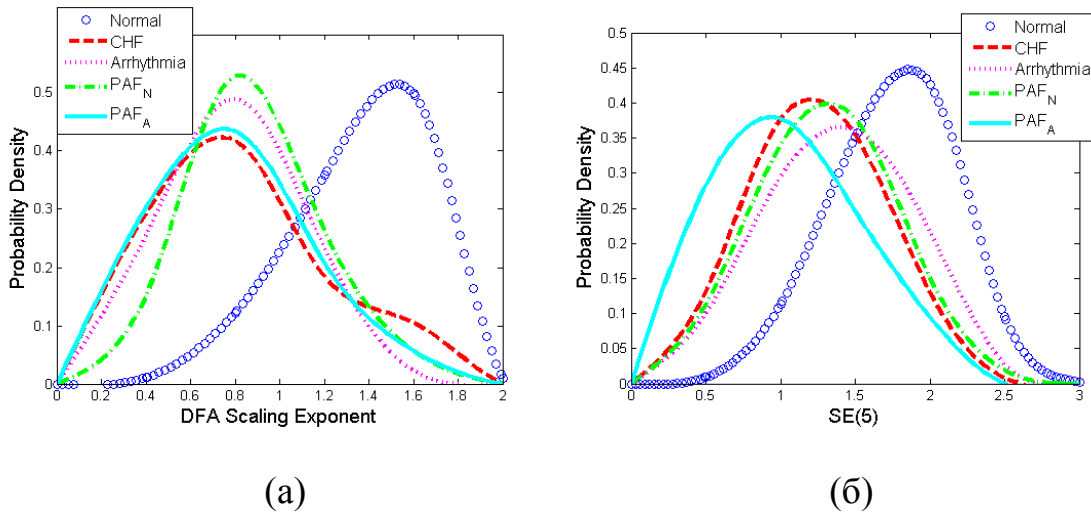


Рис. 2. (а) Распределение величины β_1 при $4 \leq n \leq 16$, (б) Распределение величины $SE(5)$

3. Применение бустинга для усиления классификаторов, основанных на индикаторах из нелинейной динамики

Значительного улучшения качества работы классификаторов, основанных на детрендовом анализе флуктуаций и мультимасштабном анализе энтропии, можно добиться, комбинируя их в ансамбль. Методы усиления слабых классификаторов, например, метод адаптивного усиления слабых классификаторов AdaBoost [14] имеют ряд преимуществ над другими методами обучения ансамблей классификаторов. Большинство алгоритмов обучения ансамблей классификаторов, включая методы «случайной выборки», такие как бэггинг [15], способны уменьшить только дисперсию ошибки, в то время как бустинг уменьшает не только дисперсию, но и смещение. Таким образом, применяя метод бустинга к таким хорошо интерпретируемым базовым моделям с низким уровнем сложности, как используемые индикаторы из нелинейной динамики, можно построить комбинированную модель с существенно большей точностью и стабильностью. Более того, бустинг стремится максимизировать разделение между классами, чтобы обеспечить более высокую эффективность вне обучающей выборки.

3.1. Алгоритм AdaBoost

Типичная разновидность алгоритмов бустинга – метод адаптивного усиления слабых классификаторов AdaBoost, применяемый к задаче классификации на два класса (метки классов: +1 и -1), приведен ниже.

Алгоритм 1 AdaBoost

1. for $n := 1, \dots, N$
 2. $w_n^1 := 1/N$
 3. end
 4. for $t := 1, \dots, T$
 5. $\varepsilon_t := \sum_{n=1}^N (w_n^t I(-y_n h_t(x_n)))$
 6. $\gamma_t := \sum_{n=1}^N (w_n^t y_n h_t(x_n))$
 7. $\alpha_t := \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + \gamma_t}{1 - \gamma_t} \right) - \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right)$
 8. $w_n^{t+1} = w_n^t \exp(-\alpha_t y_n h_t(x_n)) / Z_t$
 9. end
 10. $H(x) = \sum_{t=1}^T \alpha_t h_t(x) / \sum_{t=1}^T \alpha_t$
-

Здесь N – количество прецедентов в обучающей выборке, x_n – текущий прецедент под номером n , y_n – его метка класса, T – количество итераций,

$I(z)$ – функция: $I(z) = \begin{cases} 0, & z < 0 \\ 1, & z > 0 \end{cases}$, w_n – вес n -го прецедента на t -й итерации,

Z_t – постоянная нормировки, $h_t(x_n)$ – наилучшая модель на t -й итерации, ρ – постоянная регуляризации, и $H(x)$ – результирующая модель (мета-модель).

Сначала всем прецедентам обучающей выборки присваиваются одинаковые нормализованные веса (шаг 1). Базовые классификаторы $h(x)$ обучаются,

используя взвешенную функцию ошибки ε_t (шаг 2). На каждой итерации выбирается наилучший классификатор $h_t(x)$. Веса прецедентов для следующей итерации пересчитываются на этапах 5-8. Прецеденты, ошибочно классифицированные текущим наилучшим классификатором (т.е. $y_n h_t(x_n) < 0$) на следующей итерации получают больший вес. Таким образом, AdaBoost постепенно строит более сложные задачи для классификатора, акцентируясь на сложных для классификации прецедентах. Результирующая мета-модель классифицирует неизвестный прецедент как принадлежащий классу с меткой +1, если $H(x) > 0$ и -1 иначе.

3.2. Применение алгоритма AdaBoost к поставленной задаче

Далее будет показано, каким образом можно применить алгоритм адаптивного усиления слабых классификаторов AdaBoost к классификаторам, основанным на детрендовом анализе флуктуаций и мультимасштабном анализе энтропии.

Каждый из этих базовых классификаторов имеет набор параметров. Для детренового анализа флуктуаций это границы диапазона параметров масштаба (длина промежутков, на которые разбивается временной ряд) – n_{\min} и n_{\max} . В случае мультимасштабного анализа энтропии это границы диапазона размера участка (количества точек), для которого ищется похожий участок, – m_{\min} и m_{\max} , а также границы диапазона величины отклонения точек друг от друга, в рамках которого они считаются равными – r_{\min} и r_{\max} .

На каждой итерации бустинга наилучший классификатор $h(M_i[p_i], \gamma)$ ищется путем перебора самих моделей M_i (в данном случае $i = 1, 2$), перебора параметров моделей – p_i , а также подбора порога γ , разделяющего классы.

4. Результаты

Для тестирования предложенного алгоритмы были использованы данные о вариабельности сердечного ритма с сайта <http://physionet.org/physiobank>. Были взяты временные ряды размером 1024 точки, что составляет около 15 минут, от 52 здоровых пациентов, 27 пациентов с застойной сердечной недостаточностью и 48 пациентов с различными видами аритмии. Треть данных от здоровых пациентов и пациентов с застойной сердечной недостаточностью и половина данных от пациентов с аритмией использовалась для обучения, остальные данные – для тестирования. Более того, было взято 106 временных рядов от пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, которые не использовались на этапе обучения, а сразу использовались для тестирования классификатора «больной/здоровый».

Ниже приведены ROC-кривые, которые показывают соотношение между чувствительностью и избирательностью классификаторов.

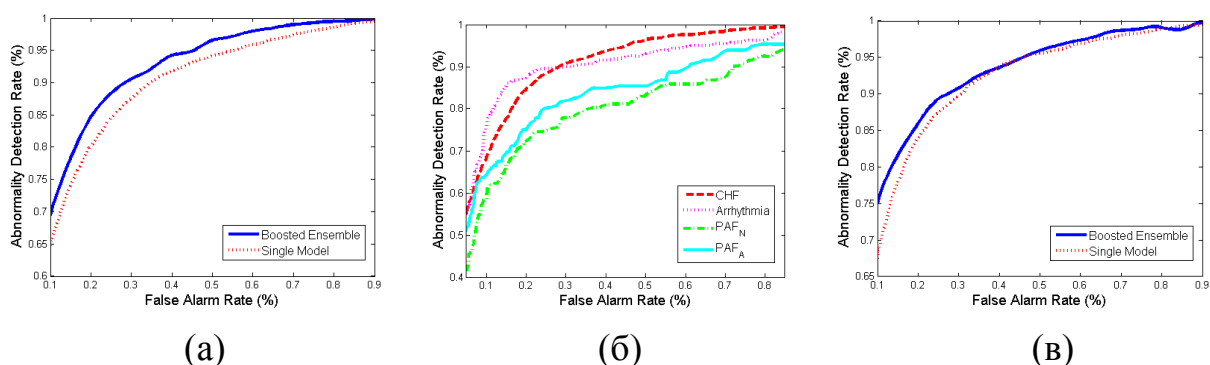


Рис. 3. (а) Классификация «застойная сердечная недостаточность/здоровый», (б) Классификация «указанное заболевание/здоровый», (в) Классификация «застойная сердечная недостаточность или аритмия/здоровый»

5. Заключение

Из анализа графиков можно заключить, что применение бустинга позволяет построить более чувствительный и одновременно более избирательный классификатор, чем классификатор, основанный на индикаторе из

нелинейной динамики. Например, для классификатора «застойная сердечная недостаточность/здоровый» при фиксированном уровне ложных срабатываний можно добиться увеличения чувствительности классификатора на 5%, а при фиксированной чувствительности классификатора можно добиться уменьшения ложных срабатываний на 10% (см. Рис. 3(а)). Для построения обобщенного классификатора «больной/здоровый» важно, что ROC-кривые для классификаторов «застойная сердечная недостаточность/здоровый» и «аритмия/здоровый» лежат близко друг к другу (см. Рис. 3(б)).

Достоинства предложенного подхода подтверждают ROC-кривые для классификаторов «пароксизмальная фибрилляция предсердий/здоровый», данные для которых даже не были представлены в обучающей выборке.

ROC-кривая для классификатора, способного отличать случай здорового пациента от больного (независимо от вида заболевания – аритмия или застойная сердечная недостаточность) в целом лучше для ансамбля классификаторов.

6. Литература

- [1] T. Hilbel, T.M. Helms, G. Mikus et al. Telemetry in the clinical setting // *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, 2008, Vol. 19 (3), pp. 146–64.
- [2] A. J.-E. Seely and P.T. Macklem. Complex Systems and the Technology of Variability Analysis // *Critical Care*, 2004, Vol. 8, pp. 367-384.
- [3] J. Bélair, L. Glass, U. An Der Heiden, J. Milton. Dynamical Disease: Identification, temporal aspects and treatment strategies of human illness // *Chaos*, 1995, Vol. 5, pp. 1-8.
- [4] Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // *Circulation*, 1996, Vol. 93, pp. 1043-1065.
- [5] C.A. Perry, Knowledge bases in medicine: a review // *Bulletin of the Medical Library Association*, 1990, Vol. 78(3), pp. 271–282.
- [6] J. Bélair, L. Glass, U. An Der Heiden, J. Milton. *Dynamical Disease: Mathematical Analysis of Human Illness*. New York, American Institute of Physics, 1995, 220 pages.
- [7] E. Gordon, *Integrative neuroscience*. Newark, Hardwood Academic Publishers, 2000.
- [8] H. Moon. Ensemble methods for classification of patients for personalized medicine with high-dimensional data // *Artificial Intelligence in Medicine*, 2007, Vol. 41, pp. 197-207.
- [9] A. Voss, S. Schulz, R. Schroeder et al. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability // *Physiological Transactions of the Royal Society*, 2009, Vol. 367, pp. 277-296.

- [10] V.V. Gavrishchaka, O. Senyukova. Robust algorithmic detection of the developed cardiac pathologies and emerging or transient abnormalities from short periods of RR data // Computational Models for Life Sciences, 2011, to appear.
- [11] R. Schapire. Strength of Weak Learnability // Machine Learning, 1990, Vol. 5, pp. 197-227.
- [12] C.K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley, A.L. Goldberger. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series // Chaos, 1995, Vol. 5(1), pp. 82-87.
- [13] M. Costa, A.L. Goldberger, C.-K. Peng. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series // Physical Review Letters, 2002, Vol. 89(6), p. 068102.
- [14] Y. Freund and R. E. Schapire. A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting // Journal of Computer and System Sciences, 1997, Vol. 55(1), pp. 119-139.
- [15] L. Breiman. Bagging predictors // Machine Learning, 1996, Vol. 24 (2), pp. 123–140.

Об авторах

Ольга Викторовна Сеньюкова – ассистент кафедры Автоматизации Систем Вычислительных Комплексов факультета Вычислительной Математики и Кибернетики Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова, 119991 ГСП-1 Москва, Ленинские горы, МГУ имени М.В.Ломоносова, 2-й учебный корпус, тел: +7 (495)316-00-23, тел/факс: +7 (495) 939-01-90, e-mail: osenyukova@graphics.cs.msu.ru.

Валерий Васильевич Гаврищак – к.ф.-м.н., адъюнкт-профессор Физического факультета Университета Западной Вирджинии, 26506-6315 Моргантаун, Ходжес Холл, Бокс 6315, тел: (304)293-3422, факс: (304)293-5732, e-mail: gavrishchaka@gmail.com

Юрий Матвеевич Баяковский – к.ф.-м.н. доцент факультета Вычислительной Математики и Кибернетики Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова, заведующий лабораторией Компьютерной Графики и Мультимедиа, 119991 ГСП-1 Москва, Ленинские горы, МГУ имени М.В.Ломоносова, 2-й учебный корпус, тел/факс: +7 (495) 939-01-90, e-mail: [ymb-lab@yandex.ru](mailto:yimb-lab@yandex.ru).