

EL PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS Y LAS ARRITMIAS CARDIACAS

LEIF SÖRNMO

Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza
Autoridades académicas
Distinguidos doctores
Señoras y señores

Con profunda gratitud recibo este doctorado honorífico de la Universidad de Zaragoza. Durante los últimos veinte años, he tenido la gran oportunidad de colaborar estrechamente con muchos de los investigadores del grupo, internacionalmente conocido, de procesado de señales biomédicas de la Universidad de Zaragoza. Esta colaboración ha sido científicamente muy satisfactoria, y ha creado lazos fuertes y fructíferos entre las dos universidades. El resultado de nuestro trabajo científico conjunto se ha convertido en un importante cuerpo de conocimiento sobre el análisis de señales biomédicas. Esta colaboración ha sido igualmente gratificante desde un punto de vista personal: hoy pienso en Zaragoza como mi segunda ciudad, donde viven muchos queridos amigos, que me han inspirado para descubrir muchos rincones de Aragón.

Mi discurso se titula «El procesado de señales biomédicas y las arritmias cardiacas», con el objeto de ilustrar el

papel que el procesado de señales biomédicas ha jugado en nuestra investigación para el diagnóstico de enfermedades del corazón. Antes de continuar, me gustaría dar una definición del área de investigación *procesado de señales*. El procesado de señales puede verse como una técnica *oculta* que se utiliza en cualquier aplicación donde hay una necesidad de procesar e interpretar señales u otro tipo de información. El procesado de señal está altamente guiado por la aplicación, donde las nuevas demandas, ya tengan una motivación industrial o científica, requieren nuevas teorías y métodos matemáticos. Desde sus inicios, hace unos cincuenta años, se ha hecho evolucionar un conjunto de técnicas comunes, como una caja de herramientas aptas para resolver problemas similares en aplicaciones diversas. Por tanto, este concepto de la caja de herramientas puede servir como una definición del procesado de señales.

Una de las áreas donde se aplica ampliamente el procesado de señales es la medicina, pasando entonces a ser conocido como «procesado de señales biomédicas». Un importante objetivo de las primeras investigaciones en el área fue el de automatizar la interpretación de las señales, tarea que los médicos realizaban de forma manual, y la interpretación automática del electrocardiograma (ECG) fue uno de los mayores desafíos. Es obvio que la interpretación manual de registros ECG ambulatorios, de larga duración (a menudo más de 24 horas), es muy costosa y bastante subjetiva, debido a la fatiga que genera la tarea, y, por tanto, se necesitaban algoritmos para detectar automáticamente eventos arrítmicos de importancia clínica. Teniendo en cuenta los limitados recursos computacionales disponibles en aquel momento, buena parte del esfuerzo debía emplearse en el diseño de algoritmos que fuesen computacionalmente eficientes.

En los inicios de los años ochenta, arrancó mi propia investigación, que abordaba el problema fundamental de la detección de latidos cardiacos. Este tipo de detector representa un bloque constitutivo básico en cualquier clase de análisis de ECG. Obviamente, el detector debe tener idealmente unas prestaciones que aseguren que todos los latidos cardiacos son detectados, mientras que no se produce ninguna falsa detección (fig. 1). A diferencia de los detectores preexistentes, que estaban basados en un diseño *ad hoc*, abogamos por un enfoque basado en modelos, en el que partimos de un modelo estadístico de la señal,

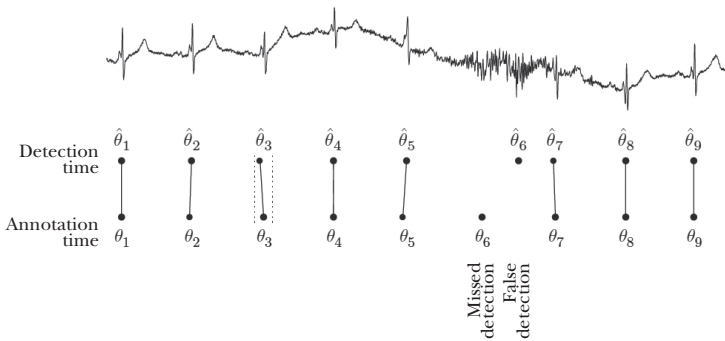


FIGURA 1. Comparación de la salida del detector de latidos con anotaciones manuales. En este ejemplo, todos los latidos se detectan correctamente, excepto uno, que se ha perdido, y se ha detectado uno falsamente debido al ruido de las señales (Sörnmo y Laguna, 2005).

y luego aplicamos técnicas de estimación, como la estimación de máxima verosimilitud, para encontrar el detector óptimo [1,2]. Dado que el detector de latidos propuesto tenía una estructura muy compleja, también se desarrolló un detector más simple, basado en la envolvente y que requería muchas menos multiplicaciones [3] (véase también [4]). Aunque el detector basado en la envolvente fue

propuesto hace más de treinta años, todavía continúa generando interés en el año 2014, aunque ahora con el objetivo de ser implementado en un sistema de ECG *sin cables, llevable*, que funcione con batería. Desde el citado trabajo de detección de latidos, el enfoque basado en modelos ha sido uno de los temas recurrentes en mi investigación, ya que representa un enfoque sistemático para el desarrollo metodológico.

El propósito inicial de automatizar la interpretación del ECG se ha transformado actualmente en un objetivo mucho más orientado hacia la mejor comprensión de los fenómenos fisiológicos que subyacen a las señales registradas en la superficie del cuerpo. Se desarrollan diferentes técnicas de procesamiento de señales, que pueden desvelar información que de otro modo no sería posible discernir a simple vista. A menudo, el análisis de la actividad fisiológica se ve dificultada por una baja relación señal a ruido —donde el término *ruido* se refiere a la actividad no deseada de origen tanto técnico como fisiológico—.

La extracción de información fisiológica en situaciones con baja relación señal a ruido es uno de los rasgos distintivos de la colaboración entre Zaragoza y Lund. Por ello, a continuación detallaré tres temas de investigación, todos ellos referidos a la extracción de información fisiológica con baja relación señal a ruido, a saber,

- información respiratoria derivada del ECG,
- turbulencia del ritmo cardiaco y
- fibrilación auricular.

Información respiratoria derivada del ECG

La información respiratoria se registra, generalmente, con un dispositivo específico y algo engorroso, como el espirómetro, que no es adecuado para la monitorización

ambulatoria, pruebas de esfuerzo o estudios del sueño. Por tanto, es de gran interés desarrollar técnicas de bajo costo para la extracción indirecta de la información respiratoria, que puedan ser utilizadas durante periodos largos de tiempo sin causar molestias al paciente. Tales técnicas son de especial valor para el diagnóstico de la apnea del sueño, teniendo en cuenta que este es un trastorno común (afecta aproximadamente al 5 % de la población) que se diagnostica hoy en día mediante costosos estudios en el laboratorio del sueño.

Es bien sabido que la actividad respiratoria modula la frecuencia cardiaca, observándose un aumento y disminución de esa frecuencia en relación, respectivamente, con la inspiración y la espiración. Sin embargo, esta modulación se vuelve menos pronunciada conforme aumenta la edad, y puede estar completamente ausente en los pacientes de mayor edad. Por otro lado, durante el ciclo respiratorio, los movimientos del tórax y los cambios en la distribución de su impedancia debidos al llenado y vaciado de los pulmones causan una variación del eje eléctrico del corazón que de este modo afecta a la morfología de los latidos en el ECG. Dado que la variación en la orientación del eje eléctrico es en gran medida independiente de la edad, decidimos explorar esta variación con el propósito de desarrollar una técnica que permitiese extraer información del sistema respiratorio a partir de la morfología del ECG.

Un objetivo importante de nuestro trabajo fue el desarrollo de un método robusto, que funcionase correctamente también cuando la relación señal a ruido es baja, por ejemplo, durante la última parte de una prueba de esfuerzo. Mediante el alineamiento óptimo de bucles vectorcardiográficos se pudo determinar una serie temporal de ángulos de rotación que, después de ser sometidos a

un análisis espectral de potencia, permitieron estimar de forma robusta la frecuencia respiratoria [5] (véase también [6]). Usando la señal de flujo de aire como *patrón de oro*, nuestros resultados mostraron que el método basado en el ECG realmente podía seguir con precisión los cambios intermitentes en la frecuencia respiratoria. El rendimiento resultó ser también preciso en los instantes de máximo ejercicio, en los que una gran cantidad de ruido, debido a la actividad muscular, está presente en la señal (fig. 2). El error en la estimación de la frecuencia respiratoria fue del mismo orden de magnitud que la

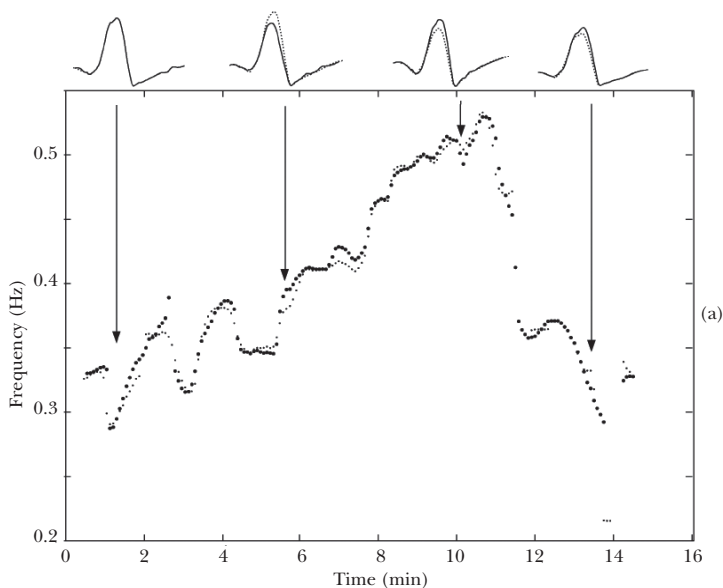


FIGURA 2. Frecuencia respiratoria estimada a partir del ECG (puntos grandes) y desde la señal respiratoria (puntos pequeños) durante una prueba de esfuerzo. Los primeros 11 minutos corresponden al ejercicio, mientras que el resto es el periodo de recuperación (Bailón et al., 2006).

variabilidad a corto plazo de la propia frecuencia, y, por tanto, el método propuesto es apropiado para su uso en aplicaciones clínicas.

Turbulencia del ritmo cardiaco

Con el término *turbulencia del ritmo cardiaco* nos referimos a una fluctuación de corta duración de la frecuencia cardiaca, que se activa cuando se produce un latido ectópico ventricular. La relevancia de este fenómeno fue destacada por primera vez en 1999, por un grupo de investigación clínica de Múnich. La turbulencia se considera que es un mecanismo de regulación de la presión sanguínea que en sujetos sanos compensa la caída de la presión sanguínea inducida por el latido ectópico por medio de una aceleración de la frecuencia sinusal. Posteriormente, se produce una desaceleración del ritmo cardiaco hasta su nivel básico, regresando la presión arterial a su nivel preextrasistólico. En sujetos sanos, la presencia de la turbulencia del ritmo cardiaco puede ser detectada y caracterizada aplicando procesado de señales a la serie de intervalos RR, de manera que se mejore previamente la baja relación señal a ruido.

Los estudios clínicos han demostrado que la ausencia o atenuación de esta turbulencia constituye un potente predictor de riesgo de la mortalidad y la muerte cardiaca súbita después de un infarto de miocardio agudo. La turbulencia del ritmo cardiaco también se ha encontrado útil para otros grupos de pacientes, como aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, y los pacientes de diálisis, que son propensos a sufrir hipotensión.

El grupo clínico que informó por primera vez sobre la turbulencia del ritmo cardiaco propuso dos parámetros

para su caracterización: el inicio de la turbulencia o *turbulence onset*, que mide el cambio que se produce en la longitud del intervalo RR inmediatamente después del latido ectópico, y la pendiente de turbulencia o *turbulence slope*: la cuantificación de la velocidad del alargamiento del intervalo RR que sigue al acortamiento inicial. Aunque estos parámetros han sido ampliamente adoptados por la comunidad clínica, son de naturaleza *ad hoc* y no tienen una base en la teoría de la señal.

Por tanto, decidimos seguir un enfoque basado en modelos para diseñar parámetros que permitieran caracterizar la turbulencia: el trabajo dio lugar a una serie de artículos que mostraron claramente que el enfoque basado en modelos era superior a los parámetros *ad hoc* existentes [7-10].

En mi opinión, la belleza de este proyecto radica en el entrelazado de las respectivas *paletas* de métodos de los grupos de Zaragoza y Lund. Uno de los *colores* de la paleta fue un modelo matemático que modificamos de manera que representase tanto la variabilidad de la frecuencia cardíaca como la respuesta específica debido a un latido ectópico. Otro *color* fue el uso de una expansión en funciones base dependiente de los datos, para modelar linealmente la turbulencia. Un *color* más fue el abordaje estadístico empleado para detectar la turbulencia del ritmo cardíaco mediante un test de cociente de verosimilitudes generalizado (*generalized likelihood ratio test*). Los resultados mostraron que los nuevos parámetros propuestos superaron a los parámetros *ad hoc* cuando se evaluó en datos de pacientes, así como en datos simulados (fig. 3). De hecho, los resultados mostraron que uno de los nuevos parámetros tenía una asociación mucho más fuerte con el riesgo de muerte cardíaca, e incluso se mantuvo la capacidad predictiva de muerte cardíaca acortando el tiempo de registro del ECG ambulatorio desde las 24 horas típicas a solo 4 horas.

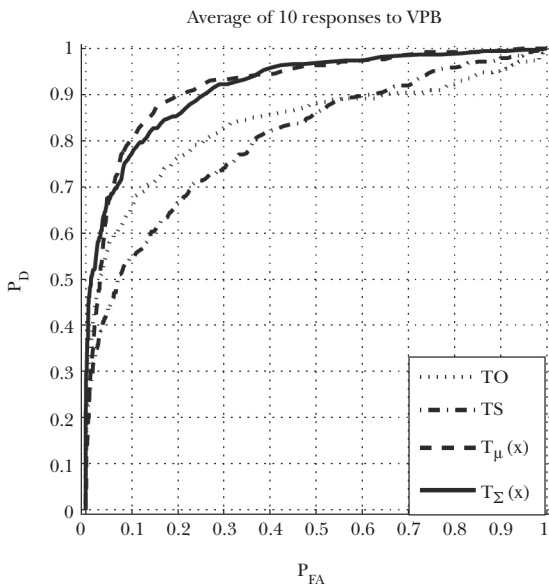


FIGURA 3. Curva ROC (receiver operating characteristics) para la detección de turbulencia del ritmo cardiaco usando los parámetros propuestos basados en modelos ($T_\mu(x)$ and $T_\Sigma(x)$) y los parámetros ad hoc convencionales (TO and TS). Los resultados muestran las mejores prestaciones que ofrecen los parámetros basados en modelos. Los datos fueron tomados de la Long-Term ST database (Martínez et al., 2010).

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia más comúnmente encontrada en la práctica clínica, con una prevalencia de alrededor del 1 % en la población general, que llega a ser de un 10 % en la población de más de 80 años. La principal característica de esta arritmia es que el marcapasos natural del corazón, que es el nodo sinusal, se sustituye por otros «marcapasos» que producen impulsos eléctricos que causan un ritmo cardiaco irregular. En los últimos años, se han introducido diferentes terapias en

la práctica clínica, como la ablación con catéter, la cardioversión eléctrica y los fármacos antiarrítmicos. Sin embargo, las directrices para el manejo de la fibrilación auricular, que se acaban de publicar este año, no proporcionan aún recomendaciones de tratamiento que tengan en cuenta los patrones de la fibrilación auricular en el ECG, a pesar de que el ECG se registra en prácticamente todos los pacientes.

Mi investigación en esta área se inició a mediados de 1990, desarrollando métodos basados en el ECG para la caracterización detallada de las formas de onda de auriculares (ondas f). Los objetivos clínicos eran el desarrollo de herramientas para el seguimiento de las intervenciones terapéuticas y la predicción de sus efectos, así como el guiado del tratamiento de la fibrilación auricular.

La estimación de la frecuencia de fibrilación auricular, que es la tasa a la que las ondas auriculares se repiten, ha sido hasta ahora el principal reto de procesado de señales, ya que la actividad auricular se extraerá en medio de una actividad eléctrica ventricular mucho mayor. Tal extracción requiere el uso del procesado no lineal de señales, puesto que las actividades auriculares y ventriculares se superponen espectralmente y, por tanto, no se puede separar por técnicas lineales. El diseño de una técnica de extracción debe estar basada en ciertas observaciones fisiológicas, tales como: 1) las actividades auricular y ventricular están desacopladas durante la fibrilación auricular, y 2) las actividades auricular y ventricular son originadas por fuentes eléctricas independientes. Nuestro primer método fue una técnica espacio-temporal para la separación de estas dos actividades, un método que desde entonces se ha convertido en el más utilizado en estudios clínicos [11]. Este método ofrece la ventaja de ser insensible a los cambios antes mencionados en el

eje eléctrico del corazón debidos a la respiración (nótese cómo estos cambios, que no son deseados en el contexto de la fibrilación auricular, ¡son altamente valiosos para derivar información respiratoria a partir del ECG!). Más recientemente, hemos propuesto un nuevo método que se basa en un tipo de red neuronal artificial (las redes de estados de eco o *echo state networks*) para la extracción de la actividad auricular [12]. Los resultados obtenidos con este método son particularmente prometedores en situaciones en las que la morfología de los latidos posteriores cambia rápidamente, tal como se ilustra en el ejemplo, donde el método existente tiene prestaciones inferiores (fig. 4).

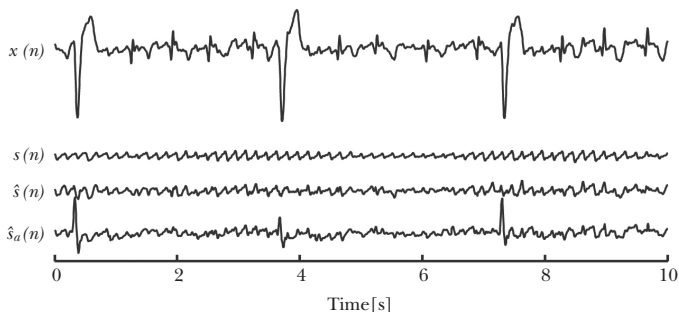


FIGURA 4. Un ejemplo de extracción de actividad auricular en un ECG con latidos ectópicos de gran amplitud (arriba), al cual se añadió actividad auricular (segunda fila). La salida del método basado en echo state networks y el método estándar basado en la substracción de un latido promedio se muestran en las filas tercera y cuarta, respectivamente. Nótese que el nuevo método genera una estimación mucho mejor de la actividad auricular, que tiene un gran parecido con la segunda fila (Petrenas et al., 2012).

Típicamente, suele someterse a la señal auricular a un análisis espectral que permite determinar con facilidad la frecuencia de fibrilación auricular. Sin embargo, también hemos investigado la importancia de las propiedades espectrales dependientes del tiempo (fig. 5) [13,14],

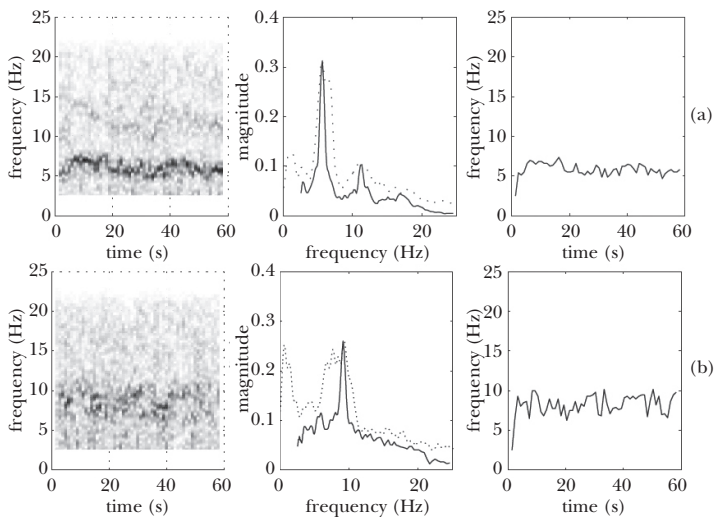


FIGURA 5. Análisis de 60 s de señales con fibrilación auricular (FA) mediante la transformada de Fourier localizada en una escala logarítmica (izquierda), el perfil espectral (línea continua) y el espectro de magnitud convencional (línea punteada) (centro), y la evolución de la serie de frecuencias de FA (derecha). (a) El perfil espectral tiene un primer armónico relativamente grande y una variación temporal reducida de la frecuencia de FA. (b) Alta frecuencia de FA acoplada con una gran variación temporal (Stridh et al., 2004).

así como la relevancia de parámetros que caracterizan la complejidad de la señal, tales como la entropía de la muestra [15]. Ambas propiedades reflejan los complejos patrones que caracterizan los frentes de onda de la activación eléctrica. La robustez de los métodos de análisis es otro aspecto al que hemos prestado una atención considerable [16,17]. De acuerdo con nuestros métodos, los cardiólogos del Hospital Universitario de Lund han llevado a cabo numerosos estudios clínicos, demostrando que la fibrilación auricular de baja frecuencia es más probable que termine de forma espontánea y responde mejor a

los fármacos antiarrítmicos o a la cardioversión, mientras que la fibrilación auricular de alta frecuencia es más a menudo persistente y refractaria a la terapia (fig. 6) [18-20].

La frecuencia de fibrilación auricular es una característica prometedor, fácilmente disponible, que puede derivarse del ECG de superficie convencional. Esta información habrá de proporcionar mejores explicaciones a los fenómenos electrofisiológicos, así como mejorar el diagnóstico y el tratamiento. Una mejor selección de candidatos para la cardioversión y otros procedimientos intervencionista es uno de los objetivos importante en el desarrollo de estos métodos.

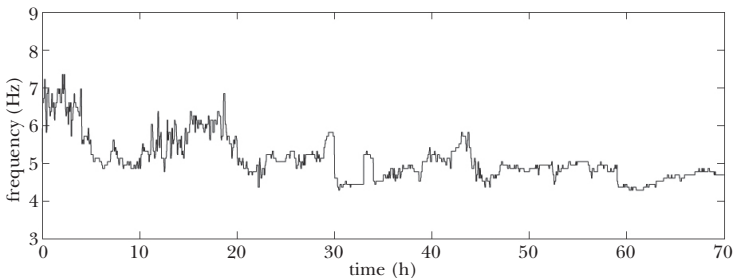


FIGURA 6. Respuesta de la frecuencia fibrilatoria a un fármaco antiarrítmico (flecainida). El fármaco se suministró al inicio del registro y después de 16, 27, 42, 52 y 66 horas (Sörnmo et al., 2009).

El profesor Pablo Laguna y yo nos conocimos en una conferencia en Florida, en 1995, donde tuvimos una estimulante conversación en torno a la necesidad de publicar un libro de texto sobre el procesado de señales bioeléctricas —un libro que ambos echábamos en falta para nuestra docencia. Unos años más tarde, nos embarcamos en la aventura de escribir el primer libro de texto sobre este tema (por suerte, poco sabíamos sobre el trabajo que nos

esperaba). Al principio, he de admitir que gran parte del contenido estaba envuelto en el misterio, así que comenzamos centrándonos en las partes más cercanas a nuestros corazones. Tras innumerables correos electrónicos, costosas facturas de teléfono y más de alguna incursión exploratoria en la alta gastronomía de Aragón, acompañados de un estimulante debate y servilletas de papel completamente llenas de ecuaciones, los contenidos del libro fueron tomando forma gradualmente, hasta llegar a una etapa de iluminación, que fue muy gratificante. Muchos proyectos de investigación se han beneficiado, de una u otra manera, de la escritura de este libro de texto [21], y ¡también lo ha hecho nuestra amistad! Me complace especialmente mencionar que partes importantes del libro fueron concebidas en el valle de Tena, un lugar donde la belleza asombrosa y el aire perfectamente oxigenado se ofrecen con generosidad. Una buena parte de la inspiración llegó recorriendo las calles de pueblos con nombres que suenan exóticos: Sallent de Gállego, El Pueyo, Panticosa, Sandiniés y Hoz de Jaca, destacándose entre ellos este último como la joya de la Corona.

El proyecto de libro fue el resultado de la experiencia que el profesor Pablo Laguna y yo compartíamos desde la docencia del procesado de señales biomédicas en el plan de estudios de Ingeniería Eléctrica o Ingeniería de Telecomunicación, donde los estudiantes tenían escasos conocimientos sobre fisiología. Por tanto, nuestro libro fue diseñado de tal manera que contuviese los principios básicos de electrofisiología. Hoy en día, la situación ha cambiado, ya que en muchas universidades de todo el mundo se han creado departamentos de Ingeniería Biomédica, que ofrecen planes de estudio que abarcan no solo cursos de Fisiología, sino también otros cursos esenciales de Ingeniería Biomédica, que no se encuentran en

los planes de estudios de Ingeniería de Telecomunicación. La creación de estos departamentos indica que nos estamos moviendo hacia una era en que los estudiantes de Ingeniería y, por tanto, los investigadores del futuro tendrán una mayor comprensión del cuerpo humano. En la Universidad de Lund, se ha creado a principios de este año el Departamento de Ingeniería Biomédica, que ahora alberga la investigación en biomateriales, biomecánica, e-salud, nanotecnología, procesado de señales y ultrasonidos.

Permítanme cerrar esta alocución volviendo a expresar mi gratitud para con la Universidad de Zaragoza por hacer recaer en mí este honor. Espero con muchas ganas la continuación de la colaboración y los retos futuros. ¡Muchas gracias a todos por venir!

Referencias

- [1] P. O. Börjesson, O. Pahlm, L. Sörnmo, M. E. Nygård. Adaptive QRS detection based on maximum a posteriori estimation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 29, 341-351 (1982).
- [2] L. Sörnmo, O. Pahlm, M. E. Nygård. Adaptive QRS detection: A study of performance. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 32, 392-401 (1985).
- [3] M. E. Nygård, L. Sörnmo. Delineation of the QRS complex using the envelope of the ECG. *Medical and Biological Engineering & Computing* 21, 538-547 (1983).
- [4] M. Åström, S. Olmos, L. Sörnmo. Wavelet-based event detection in implantable cardiac rhythm management devices. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, 478-484 (2006).
- [5] R. Bailón, L. Sörnmo, P. Laguna. A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, 1273-1285 (2006).

- [6] R. Bailón, L. T. Mainardi, M. Orini, L. Sörnmo, P. Laguna. Analysis of heart rate variability during stress testing using information on respiratory frequency. *Biomedical Signal Processing and Control* 5, 299-310 (2010).
- [7] K. Solem, P. Laguna, J. P. Martínez, L. Sörnmo. Model-based detection of heart rate turbulence. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55, 2712-2722 (2008).
- [8] D. Smith, K. Solem, P. Laguna, J. P. Martínez, L. Sörnmo. Model-based detection of heart rate turbulence using mean shape information. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57, 334-342 (2010).
- [9] J. P. Martínez, I. Cygankiewicz, D. Smith, A. Bayés de Luna, P. Laguna, L. Sörnmo. Detection performance and risk stratification using model-based heart rate turbulence analysis. *Annals of Biomedical Engineering* 38, 3173-3184 (2010).
- [10] E. Gil, P. Laguna, J. P. Martínez, Ó. Barquero-Pérez, A. García-Alberola, L. Sörnmo. Heart rate turbulence analysis using photoplethysmography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 60, 3149-3155 (2013).
- [11] M. Stridh, L. Sörnmo. Spatiotemporal QRST cancellation techniques for analysis of atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48, 105-111 (2001).
- [12] A. Petrenas, V. Marozas, L. Sörnmo, A. Lukosevičius. An echo state neural network for QRST cancellation during atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59, 2950-2957 (2012).
- [13] M. Stridh, L. Sörnmo, C. J. Meurling, S. B. Olsson. Characterization of atrial fibrillation using the surface ECG: Time-dependent spectral properties. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48, 19-27 (2001).
- [14] M. Stridh, L. Sörnmo, C. J. Meurling, S. B. Olsson. Sequential characterization of atrial tachyarrhythmias based on ECG time-frequency analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51, 100-114 (2004).

- [15] R. Alcaraz, F. Sandberg, L. Sörnmo, J. J. Rieta. Classification of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in ambulatory ECG recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 58, 1441-1449 (2011).
- [16] F. Sandberg, M. Stridh, L. Sörnmo. Frequency tracking of atrial fibrillation using Hidden Markov Models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55, 502-511 (2008).
- [17] V. D. A. Corino, L. T. Mainardi, M. Stridh, L. Sörnmo. Improved time-frequency analysis during atrial fibrillation using spectral modeling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56, 2723-2730 (2008).
- [18] L. Sörnmo, M. Stridh, D. Husser, A. Bollmann, S. B. Olsson. Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences* 367, 235-253 (2009).
- [19] M. Aunes-Jansson, K. Egstrup, L. Frison, A. Berggren, M. Stridh, L. Sörnmo, N. Edvardsson. Rapid slowing of the atrial fibrillatory rate after administration of AZD7009 predicts conversion of atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology* 47, 316-323 (2014).
- [20] A. Bollmann, D. Husser, L. T. Mainardi, F. Lombardi, P. Langley, A. Murray, J. J. Rieta, J. Millet Roig, S. B. Olsson, M. Stridh, L. Sörnmo. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: Techniques, research, and clinical applications. *Europace* 8, 911-926 (2006).
- [21] L. Sörnmo, P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Academic Press Series in Biomedical Engineering. Elsevier. Amsterdam (2005) (ISBN 0124375529).

BIOMEDICAL SIGNAL PROCESSING AND CARDIAC ARRHYTHMIAS

LEIF SÖRNMO

Rector Magnífico of the University of Zaragoza
Academic Authorities
Distinguished Doctors
Ladies and Gentlemen

It is with much gratitude I receive an honorary doctorate from University of Zaragoza. During the last 20 years, I have had the great opportunity to collaborate closely with many of the researchers of the internationally well-known group in biomedical signal processing at University of Zaragoza. This collaboration has scientifically been very rewarding, and has created strong and fruitful ties between the two universities. The output of our joint scientific work has grown into a substantial body of knowledge concerning the analysis of biomedical signals. This collaboration has been equally rewarding from a personal viewpoint: today I think of Zaragoza as my second home town where many dear friends live who have inspired me to discover the many different corners of Aragón.

The title of my address is “Biomedical Signal Processing and Cardiac Arrhythmias”, with the aim to illustrate the

role biomedical signal processing has played in our research for diagnosing heart disease. Before going further into my address, I would like to provide a definition of the research area “signal processing”. Signal processing can be viewed as a “hidden” technique which is used in any application where there is a need to process and interpret signals or other types of information. Signal processing is highly application-driven where new demands, whether they come from industrial or scientific sources, call for new mathematical theories and methods. Since its beginning some 50 years ago, a common toolbox has evolved for solving similar problems in diverse applications. Thus, the common toolbox may serve as a definition of signal processing.

One of the areas where signal processing is extensively applied is medicine, thus known as “biomedical signal processing”. An important goal of the early research in this area was to automate the interpretation of signals which doctors did manually, and automated interpretation of the electrocardiogram (ECG) was one of the most major challenges. It is obvious that manual interpretation of long-term, ambulatory ECG recordings (often with a duration of 24 hours) is very costly and rather subjective due to tiring work, and therefore algorithms were needed for automatically detecting arrhythmic events of clinical significance. Considering the limited computational resources available at the time, much effort had to be spent on designing algorithms which were efficient.

During the early 1980s, my own research took off by addressing the fundamental problem of how to detect heartbeats. This type of detector represents a basic building block in any type of ECG analysis. Obviously, the detector should ideally have performance which ensures that every single heartbeat is detected, while not

producing any false detections (Fig. 1). In contrast to the existing detectors which were based on ad hoc design, we advocated a model-based approach which took its starting point in a statistical signal model, and then we applied estimation techniques such as maximum likelihood estimation to find the optimal detector [1,2]. Since the proposed heartbeat detector had a rather complex structure, the simplified envelope-based detector was also developed which required much less computations [3], see also [4]. Although the envelope-based detector was proposed more than 30 years ago, it continues to raise interest in year 2014, but now with the goal to be implemented in a wearable, battery-operated, and wireless ECG system. Starting with the work on heartbeat detection, the model-based approach is one of the recurrent themes in my research as it represents a systematic approach to methodological development.

The early goal of automating ECG interpretation has changed into today's goal which is much more oriented towards better understanding of the physiological

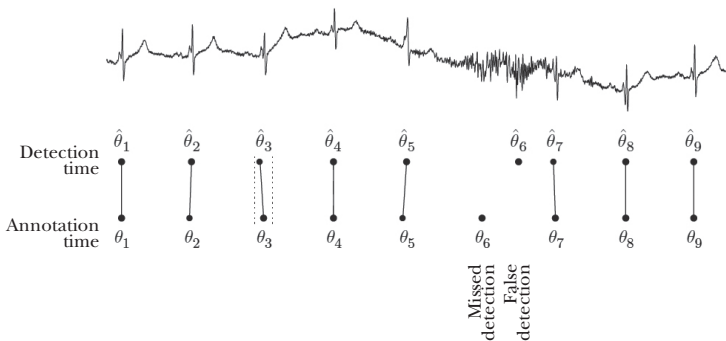


FIGURE 1. Comparison of the heartbeat detector output to manual annotations. In this example, all beats are correctly detected except one beat which is missed, and one beat is falsely detected due to the noisy episode (Sörnmo and Laguna, 2005).

phenomena that underlie the signals recorded on the body surface. Different signal processing techniques are developed which can uncover information that is otherwise not possible to discern by the naked eye. Often the analysis of the physiological activity is rendered difficult by a low signal-to-noise ratio —the term “noise” here signifying activity of both technical and physiological origin. Accurate extraction physiological information at low signal-to-noise ratios is one of the hallmarks of the collaboration between Zaragoza and Lund, and therefore I will in the following take a closer look at three research topics which all concern the extraction of physiological information at low signal-to-noise ratios, namely,

- ECG-derived respiratory information,
- heart rate turbulence, and
- atrial fibrillation.

ECG-derived Respiratory Information

Respiratory information is usually recorded with a dedicated, cumbersome device such as the spirometer which is unsuitable for ambulatory monitoring, stress testing, or sleep studies. It is therefore of great interest to develop inexpensive techniques for indirect extraction of respiratory information which can be used during long time periods without causing the patient inconvenience. Such techniques are of particular value for diagnosis of sleep apnea considering that this is a common disorder (about 5 % of the population) which today is diagnosed using expensive studies in the sleep laboratory.

It is well-known that the respiratory activity modulates heart rate with increase and decrease in rate related to inspiration and expiration, respectively. However, this modulation becomes less and less pronounced with

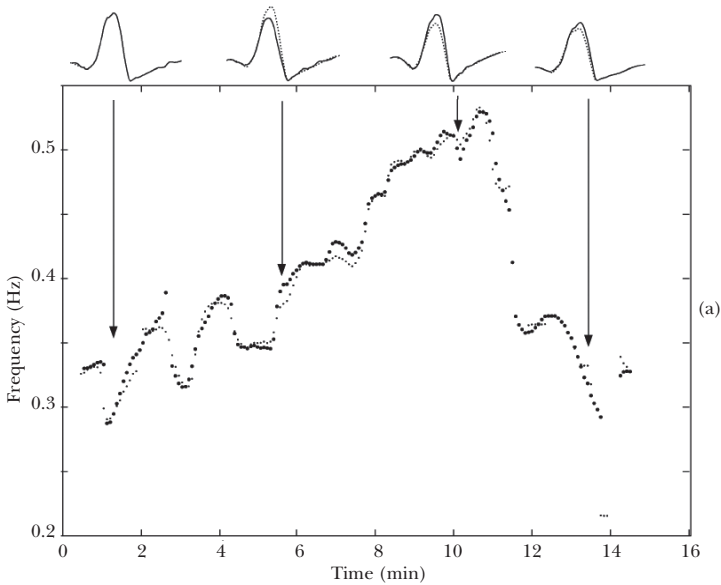


FIGURE 2. Respiratory frequency estimated from the ECG (big dots) and from the respiratory signal (small dots) during an exercise stress test. The first 11 minutes relate to exercise, whereas the remaining time is recovery (Bailón et al., 2006).

increasing age, and may be completely absent in older patients. On the other hand, during the respiratory cycle, chest movements and changes in the thorax impedance distribution due to filling and emptying of the lungs cause a variation of the heart's electrical axis which thus affects the heartbeat morphology. Since the variation in orientation of the electrical axis is largely independent of age, we decided to explore this variation for the purpose of developing a technique for extracting ECG-derived respiratory information.

One important aim of our work was to develop a robust method which performs well also at low signal-to-noise

ratios, for example during the latter part of an exercise stress test. A series of rotation angles was determined by optimal alignment of vectorcardiographic loops, and then subjected to power spectral analysis from which the respiratory frequency could be robustly estimated [5], see also [6]. Using the airflow signal as gold standard, our results showed that the ECG-based method could actually track intermittent changes in respiratory frequency accurately. The performance turned out to be accurate also during peak exercise when much noise due to muscular activity was present in the signal (Fig. 2). The error in estimating the respiratory frequency was of the same order of magnitude as the short-term variability of the respiratory frequency itself, and therefore the proposed method should be well-suited for use in clinical applications.

Heart Rate Turbulence

Heart rate turbulence refers to a short-term fluctuation in heart rate which is triggered by a ventricular ectopic beat. The significance of this phenomenon was first reported on by a clinical research group in Munich in 1999. The turbulence is considered to be a blood-pressure-regulating mechanism which, in normal subjects, compensates for the ectopic beat-induced drop in blood pressure by an accelerated sinus rate. The heart rate then decelerates to its baseline level and the blood pressure returns to its preextrasystolic level. In normal subjects, the presence of heart rate turbulence can be detected and characterized provided that signal processing is applied to the RR interval series so that the low signal-to-noise ratio is first improved. Clinical studies have established that blunted or missing turbulence is a

powerful risk predictor of mortality and sudden cardiac death following acute myocardial infarction. Heart rate turbulence has also been found useful for other groups of patients such as those with congestive heart failure, diabetes mellitus, and dialysis patients who are prone to hypotension.

The clinical group who first reported on heart rate turbulence proposed two parameters for its characterization: turbulence onset, measuring the change in RR interval length immediately after the ectopic beat, and turbulence slope, quantifying the speed of RR interval increase following the initial shortening. While these parameters have been widely adopted by the clinical community, they are ad hoc in nature and do not have a signal-theoretical basis. Therefore, we decided to pursue a model-based approach to designing parameters for characterizing turbulence —the work led to a series of articles which clearly showed that the model-based approach outperformed the existing ad hoc parameters [7-10].

In my opinion, the beauty of this project was the interlacing of the respective methods palettes of the groups in Zaragoza and Lund. One color of the palette was a mathematical model which was modified so that it accounted for both heart rate variability and the specific response due to an ectopic beat. Another color was the use of a data-dependent basis function expansion for linear modeling of the turbulence. Yet another color was the statistical approach taken to detect heart rate turbulence using a generalized likelihood ratio test. The results showed that our novel model-based parameters outperformed the ad hoc parameters when evaluated on patient data as well as on simulated data (Fig. 3). Indeed, the results showed that one of the novel parameter had a

much stronger association with risk of cardiac death, and it remained predictive of cardiac death also when the recording time of the ambulatory ECG was shortened from the clinical default of 24 hours to just 4 hours.

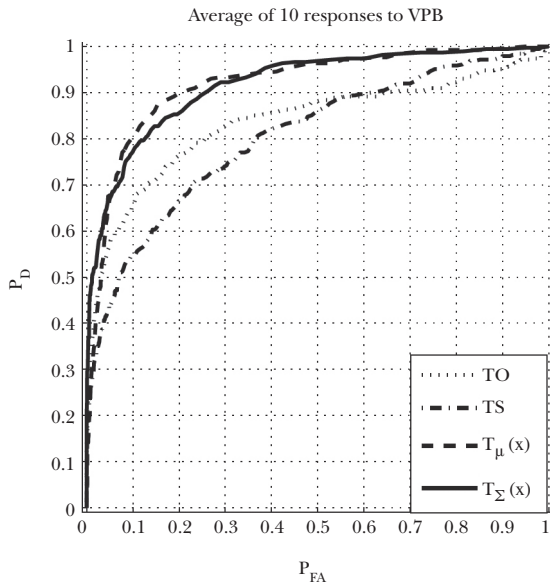


FIGURE 3. Receiver operating characteristics for heart rate turbulence detectors using the proposed model-based parameters ($T_\mu(x)$ and $T_\Sigma(x)$) and the conventional ad hoc parameters (TO and TS). The results show that the model-based parameters offer superior performance. The dataset was taken from the Long-Term ST database (Martínez et al., 2010).

Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation is the most commonly encountered arrhythmia in clinical practice with a prevalence of about 1% in the general population which then progresses to about 10% for those who are 80 years or older. The main

characteristic of this arrhythmia is that the natural pacemaker of the heart, that is the sinus node, is replaced by other “pacemakers” producing electrical impulses that causes an irregular heart rhythm. In recent years, different therapies have been introduced into clinical practice such as catheter ablation, electrical cardioversion, and antiarrhythmic drugs. However, the guidelines for management of atrial fibrillation, published this year, still provide no treatment recommendations that take the ECG patterns of atrial fibrillation into account, despite the fact that the ECG is recorded in virtually every patient. My research in this area began in the mid 1990s by the developing ECG-based methods for detailed characterization of the atrial waveforms (f-waves). Clinical goals were to develop tools for monitoring therapeutic interventions and predicting their effect as well as to guide the management of atrial fibrillation.

The estimation of the atrial fibrillatory frequency, that is the rate with which the atrial waves repeat themselves, has so far been the main signal processing challenge since the atrial activity is to be extracted in the midst of the much larger ventricular activity. Such extraction requires that nonlinear signal processing is employed since the atrial and ventricular activities overlap spectrally and therefore cannot be separated by linear techniques. The design of an extraction technique should be based on certain physiological observations such as that 1. atrial and ventricular activities are uncoupled during atrial fibrillation, and that 2. atrial and ventricular activities originate from independent electrical sources. Our very first method was a spatiotemporal technique for separating these two activities, a method which since then has become the most commonly used in clinical studies [11]. This method offers the advantage of being insensitive

to the above-mentioned changes in the electrical axis of the heart due to respiration (note: while these changes are undesired in the context of atrial fibrillation, they are highly valuable when deriving respiratory information from the ECG!). Recently, we proposed a new method which is based on a certain type of artificial neural network (the echo state network) for extraction of atrial activity [12]. The results obtained with this method offer particular promise in situations when the morphology of subsequent heartbeats changes rapidly such as illustrated in this example where the existing method has inferior performance (Fig. 4).

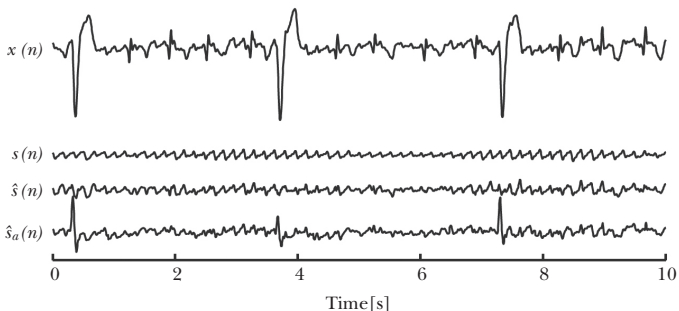


FIGURE 4. An example of atrial activity extraction for an ECG with large-amplitude ectopic beats (top) to which atrial activity has been added (2nd row). The output of the method based on the echo state network and the standard method based on average beat subtraction are shown at the 3rd and 4th row, respectively. It is noted that the new method produces a much better estimate of the atrial activity which closely resembles the 2nd row (Petrenas et al., 2012).

Typically, the atrial signal is subjected to spectral analysis since the atrial fibrillatory frequency is then easily determined. However, we have also investigated the significance of time-dependent spectral properties (Fig. 5) [13,14] as well as the significance of signal complexity

such as the sample entropy [15]. Both these properties reflect the complex patterns of electrical activation wavefronts. Robust analysis is another aspect to which we have paid considerable attention [16,17]. Based on our methods, numerous clinical studies have been performed by the cardiologists at the university hospital in Lund, showing that low-rate atrial fibrillation is more likely to terminate spontaneously and responds better to antiarrhythmic drugs or cardioversion, whereas high-rate atrial fibrillation is more often persistent and refractory to therapy (Fig. 6) [18-20].

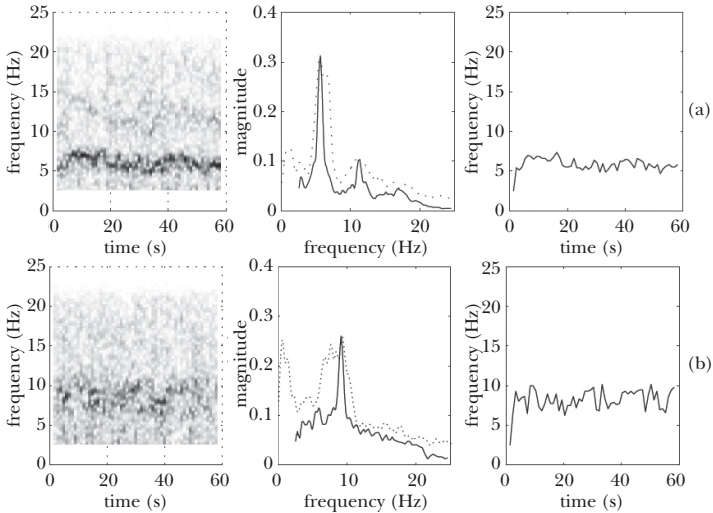


FIGURE 5. Analysis of 60-s signals with atrial fibrillation (AF) producing the short-term Fourier transform with logarithmic frequency scale (left panel), the spectral profile (solid line) and the conventional magnitude spectrum (dotted line) (middle panel), and the AF frequency trend (right panel). (a) The spectral profile has a relatively large first harmonic and a rather small variation in AF frequency. (b) A high AF frequency coupled to a large variation (Stridh et al., 2004).

The atrial fibrillatory rate is a promising, easily available characteristic that can be derived from the conventional surface ECG. This information should provide better explanations to the electrophysiological phenomena as well as improve diagnosis and treatment. Improved selection of candidates for cardioversion and other interventional procedures is one important goal with the development of such methods.

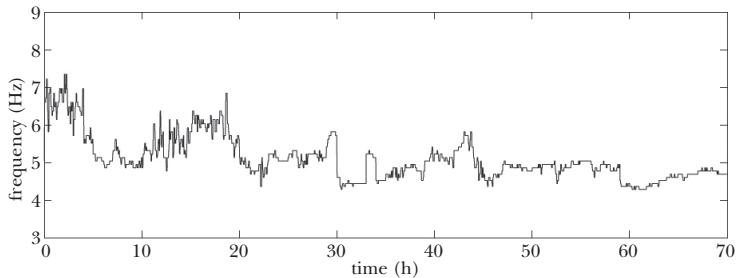


FIGURE 6. Atrial fibrillatory rate response to an antiarrhythmic drug (flecainide). The drug was given at the onset of the recording and after 16, 27, 42, 52 and 66 hours (Sörnmo *et al.*, 2009).

Biomedical Signal Processing in Teaching

Professor Pablo Laguna and I met at a conference in Florida in 1995 and had a stimulating discussion about the creation of a textbook on the processing of bioelectrical signals—a book which both of us wanted for our teaching. A few years later, we embarked on the voyage to write the very first textbook on this topic, fortunately we knew little about the work that awaited us. At first, I have to admit that much of the content was shrouded in mystery, so we began by focusing on those parts which were closest to our hearts. Following

innumerable emails, expensive phone bills, and, admittedly, more than one exploration into the *alta gastronomía* of Aragón, with accompanying stimulating discussion and napkins fully loaded with equations, the contents of the book gradually took shape to finally reach a stage of enlightenment which was gratifying. Many research projects have, in one way or another, benefited from the writing of this textbook [21], and so has our friendship! I am particularly delighted to mention that important parts of the book were conceived in Valle de Tena where breathtaking beauty and perfectly oxygenated air is offered generously. Much inspiration was gathered by walking the streets of the villages with the exotic sounding names: Sallent de Gállego, El Pueyo, Panticosa, Sandiniés, and Hoz de Jaca, the last village standing out as the crown jewel of them all.

The book project was the outcome of a shared experience Professor Pablo Laguna and I had from teaching biomedical signal processing within the electrical engineering curriculum where the students had scarce knowledge about physiology. Therefore, our book was designed such that it contained the basics of electrophysiology. Today, the situation has changed since departments of biomedical engineering have been established in many universities around the world, offering curricula which embrace not only courses in physiology but other essential Biomedical Engineering courses which are not to be found in the electrical engineering curriculum. The creation of such departments signals that we are moving into an era where engineering students, and thus the researchers of the future, will have much better understanding of the human body. At Lund University, the department of biomedical engineering was established earlier this year,

and now houses research in biomaterial, biomechanics, e-health, nanotechnology, signal processing, and ultrasound.

Let me close this address by again expressing my gratitude to the University of Zaragoza for bestowing this honor on me. I very much look forward to continued collaboration and new challenges. Thank you all for coming!

References

- [1] P. O. Börjesson, O. Pahlm, L. Sörnmo, M. E. Nygård. Adaptive QRS detection based on maximum a posteriori estimation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 29, 341-351 (1982).
- [2] L. Sörnmo, O. Pahlm, M. E. Nygård. Adaptive QRS detection: A study of performance. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 32, 392-401 (1985).
- [3] M. E. Nygård, L. Sörnmo. Delineation of the QRS complex using the envelope of the ECG. *Medical and Biological Engineering & Computing* 21, 538-547 (1983).
- [4] M. Åström, S. Olmos, L. Sörnmo. Wavelet-based event detection in implantable cardiac rhythm management devices. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, 478-484 (2006).
- [5] R. Bailón, L. Sörnmo, P. Laguna. A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53, 1273-1285 (2006).
- [6] R. Bailón, L. T. Mainardi, M. Orini, L. Sörnmo, P. Laguna. Analysis of heart rate variability during stress testing using information on respiratory frequency. *Biomedical Signal Processing and Control* 5, 299-310 (2010).
- [7] K. Solem, P. Laguna, J. P. Martínez, L. Sörnmo. Model-based detection of heart rate turbulence. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55, 2712-2722 (2008).
- [8] D. Smith, K. Solem, P. Laguna, J. P. Martínez, L. Sörnmo. Model-based detection of heart rate turbulence using

- mean shape information. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 57, 334-342 (2010).
- [9] J. P. Martínez, I. Cygankiewicz, D. Smith, A. Bayés de Luna, P. Laguna, L. Sörnmo. Detection performance and risk stratification using model-based heart rate turbulence analysis. *Annals of Biomedical Engineering* 38, 3173-3184 (2010).
- [10] E. Gil, P. Laguna, J. P. Martínez, Ó. Barquero-Pérez, A. García-Alberola, L. Sörnmo. Heart rate turbulence analysis using photoplethysmography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 60, 3149-3155 (2013).
- [11] M. Stridh, L. Sörnmo. Spatiotemporal QRST cancellation techniques for analysis of atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48, 105-111 (2001).
- [12] A. Petrenas, V. Marozas, L. Sörnmo, A. Lukosevičius. An echo state neural network for QRST cancellation during atrial fibrillation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59, 2950-2957 (2012).
- [13] M. Stridh, L. Sörnmo, C. J. Meurling, S. B. Olsson. Characterization of atrial fibrillation using the surface ECG: Time-dependent spectral properties. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 48, 19-27 (2001).
- [14] M. Stridh, L. Sörnmo, C. J. Meurling, S. B. Olsson. Sequential characterization of atrial tachyarrhythmias based on ECG time-frequency analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 51, 100-114 (2004).
- [15] R. Alcaraz, F. Sandberg, L. Sörnmo, J. J. Rieta. Classification of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in ambulatory ECG recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 58, 1441-1449 (2011).
- [16] F. Sandberg, M. Stridh, L. Sörnmo. Frequency tracking of atrial fibrillation using Hidden Markov Models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 55, 502-511 (2008).

- [17] V. D. A. Corino, L. T. Mainardi, M. Stridh, L. Sörnmo. Improved time–frequency analysis during atrial fibrillation using spectral modeling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56, 2723-2730 (2008).
- [18] L. Sörnmo, M. Stridh, D. Husser, A. Bollmann, S. B. Olsson. Analysis of atrial fibrillation: from electrocardiogram signal processing to clinical management. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences* 367, 235-253 (2009).
- [19] M. Aunes-Jansson, K. Egstrup, L. Frison, A. Berggren, M. Stridh, L. Sörnmo, N. Edvardsson. Rapid slowing of the atrial fibrillatory rate after administration of AZD7009 predicts conversion of atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology* 47, 316-323 (2014).
- [20] A. Bollmann, D. Husser, L. T. Mainardi, F. Lombardi, P. Langley, A. Murray, J. J. Rieta, J. Millet Roig, S. B. Olsson, M. Stridh, L. Sörnmo. Analysis of surface electrocardiograms in atrial fibrillation: Techniques, research, and clinical applications. *Europace* 8, 911-926 (2006).
- [21] L. Sörnmo, P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Academic Press Series in Biomedical Engineering. Elsevier. Amsterdam (2005) (ISBN 0124375529).