

ECG-ENET: Red neuronal convolucional explicable para la ayuda en el diagnóstico de la apnea del sueño infantil

C. García Vicente¹, G. C. Gutiérrez Tobal^{1,2}, J. Jiménez García^{1,2}, A. Martín Montero^{1,2}, D. Gozal³, y R. Hornero^{1,2}

¹Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, clara.garciav@uva.es

²CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Instituto de Salud Carlos III, Valladolid, España.

³Office of The Dean, Joan C. Edwards School of Medicine, Marshall University, 1600 Medical Center Dr, Huntington, WV 25701, gozald@health.missouri.edu

Resumen

La apnea obstructiva del sueño (AOS) consiste en un trastorno respiratorio, que en niños se ha vinculado con el sistema cardíaco y un aumento del riesgo cardiovascular. El diagnóstico estándar es la polisomnografía (PSG), pero su coste, complejidad e incomodidad, especialmente en niños, limitan su disponibilidad y contribuyen a un infra diagnóstico de la enfermedad. Para abordar esta situación, se propone por primera vez una alternativa simplificada utilizando el electrocardiograma (ECG) nocturno y una red neuronal convolucional (CNN) que estima la severidad de la AOS pediátrica. Además, se plantea el método Gradient-weighted Class Activation Mapping (GradCAM) para interpretar los resultados de la CNN. Para ello, se han analizado 1610 registros de ECG de niños. El rendimiento de nuestro enfoque superó los mejores resultados de estudios previos (Cohen's kappa de 4 clases 0,359 vs. 0,166 y precisión de 4 clases 56,52% vs. 41,89%). Además, GradCAM identificó patrones bradicardia-taquicardia en las zonas de transición desde un evento de apnea a zonas post-apnea, destacando las regiones entre ondas T y P. Nuestros resultados muestran que la implementación de una CNN explicable mediante el ECG puede ser útil en el diagnóstico de la AOS pediátrica y ayudaría a los facultativos a mejorar la confianza en sistemas automatizados e identificar patrones cardíacos asociados con la enfermedad. Todo ello convierte nuestra propuesta en una alternativa prometedora a la PSG, con el potencial de facilitar un diagnóstico objetivo, rápido, de menor coste y preciso de la AOS.

1. Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) pediátrica es un trastorno respiratorio caracterizado por la presencia de múltiples eventos de apnea e hipopnea debido a la obstrucción de las vías aéreas superiores durante el sueño. Actualmente, su prevalencia oscila entre el 1% y el 5% [1]. La AOS está relacionada estrechamente con el sistema cardiovascular, provocando una respuesta fisiopatológica con cambios en la frecuencia cardíaca (FC) en forma de patrones característicos de bradicardia-taquicardia [2]. Además, esta condición se relaciona con la alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo, hipertrofia ventricular e hipertensión arterial, aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en niños, principalmente en casos de AOS severa [2].

El método de diagnóstico estándar es la polisomnografía (PSG) nocturna, mediante la cual se monitorizan múltiples señales biomédicas, como el electroencefalograma, el electrocardiograma (ECG), el flujo aéreo o la saturación de oxígeno en sangre [1]. Estas señales se utilizan para

calcular el índice de apnea-hipopnea (IAH), que estima el número de eventos apneicos por hora y sirve para establecer la gravedad de la enfermedad [3]. A pesar de su eficacia, la PSG es una prueba costosa, incómoda y de disponibilidad limitada, especialmente en el caso de los niños, lo que resulta en largas listas de espera y un marcado infra diagnóstico de la enfermedad [1]. Para hacer frente a estas complicaciones, diversos estudios han desarrollado estrategias simplificadas que utilizan un número reducido de señales de la PSG junto con técnicas de inteligencia artificial [4]. Sin embargo, ninguno de los enfoques ha utilizado la señal en crudo de ECG para el diagnóstico de AOS en niños. Esta señal contiene información que podría ser de utilidad en el diagnóstico de la AOS, como el acoplamiento cardiorrespiratorio y el ya mencionado patrón de bradicardia-taquicardia [2]. Estos fenómenos, junto con el aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, hacen que pueda resultar especialmente interesante el análisis de la señal de ECG.

Existen estudios de AOS en adultos en los que se han propuesto métodos automáticos de *deep learning* (DL) utilizando la señal de ECG, resultando las redes neuronales convolucionales (CNNs) especialmente útiles [5]. Sin embargo, si nos centramos en la AOS pediátrica, existe una carencia demostrada en la aplicación de métodos de DL a la información cardíaca en general, y al ECG en particular [6]. En este grupo de población únicamente se han desarrollado alternativas de diagnóstico automático mediante técnicas de *feature-engineering* y utilizando información cardíaca, como la señal de fotopletimografía o la variabilidad de la frecuencia cardíaca (*heart rate variability*, HRV), pero no se ha utilizado la señal de ECG en crudo [7], [8]. Estas técnicas requieren mucho tiempo debido al preprocesado y a la extracción de características, y aunque producen resultados de interés, tienden a omitir información crucial del ECG potencialmente útil para un diagnóstico preciso. Además, otra importante limitación en toda la literatura previa relacionada es la falta de interpretabilidad de los modelos utilizados [6], obstaculizando así una mejor aceptación de los modelos automáticos en entornos clínicos reales.

Por estos motivos, en este trabajo se propone la implementación y evaluación de métodos de DL junto con técnicas de *eXplainable Artificial Intelligence* (XAI) [9]. Por una parte, los métodos de DL permiten utilizar una

gran cantidad de datos en crudo y extraer automáticamente características relevantes para un buen rendimiento del modelo [10]. Por otro lado, para aumentar la confianza en los métodos de DL es esencial entender en qué se basan sus predicciones automáticas. En este sentido, el uso de técnicas de XAI podría ayudar a extraer los patrones específicos del ECG que usan los algoritmos de DL para determinar la severidad de la AOS pediátrica. Además, también podría ayudar a establecer relaciones entre los hallazgos fisiopatológicos del ECG y la enfermedad.

Así pues, este estudio parte de una hipótesis doble. En primer lugar, que una arquitectura basada en CNN puede simplificar el diagnóstico de la AOS pediátrica utilizando toda la información relevante de la señal de ECG para estimar la gravedad de la enfermedad. En segundo lugar, que la aplicación de XAI mediante *Gradient-weighted Class Activation Mapping* (GradCAM) puede ayudar en la interpretación clínica de los resultados del modelo y a extraer nuevos conocimientos de la enfermedad asociados con el sistema cardíaco [9]. En consecuencia, el objetivo principal del estudio es evaluar un modelo interpretable basado en CNN con la señal de ECG para estimar el IAH y establecer la severidad de la AOS pediátrica.

2. Material y métodos

2.1. Sujetos y señales

En este estudio se utilizó la base de datos *Childhood Adenotonsillectomy Trial* (CHAT) disponible en el *National Sleep Research Resource* (<https://sleepdata.org/datasets/chat>) [11]. CHAT cuenta con 1610 registros de PSG nocturna realizados a pacientes pediátricos con edades entre los 5 y 9.9 años. Para este estudio, se han analizado los registros de ECG incluidos en dichas PSGs. Los sujetos se dividieron en tres subconjuntos independientes: entrenamiento (60%), validación (20%) y test (20%). La información clínica y sociodemográfica sobre los sujetos incluidos en el estudio se muestra en la Tabla 1.

Los registros de una única derivación de ECG se remuestrearon a una frecuencia de muestreo común de 100 Hz. También se realizó una corrección de la componente continua eliminando el valor medio de la señal mediante ventanas de 30 segundos. Además, se utilizó un filtro paso bajo utilizando una ventana de Hamming y frecuencia de corte de 25 Hz para reducir el ruido. Por último, dividimos las señales ECG en segmentos de 10 minutos, utilizando un solapamiento del 50%, para aumentar el número de datos, y se normalizó cada segmento individualmente restándole su valor medio y dividiéndolo por su desviación típica.

Variables	Entrenamiento	Validación	Test
Sujetos	988	323	299
Edad (años)	7,00 [2,00]	7,00 [2,00]	6,90 [2,00]
Mujeres (%)	48,28%	50,77%	53,85%
IMC (kg/m ²)	17,31 [5,92]	17,12 [6,25]	17,43 [6,04]
IAH (e/h)	2,64 [4,77]	2,45 [4,77]	2,32 [5,11]
IAH _{≥1} (e/h)	488	167	144
IAH _{≥5} (e/h)	159	44	49
IAH _{≥10} (e/h)	129	45	41

Tabla 1: Información demográfica y clínica de los sujetos de CHAT. Los datos se presentan como n (%) o mediana [rango intercuartil].

2.2. Arquitectura CNN

La Figura 1 muestra la arquitectura CNN implementada en este estudio, compuesta por tres bloques convolucionales (b_1 , b_2 y b_3) repetidos n_{sb} veces. Las capas de cada bloque se seleccionaron en base a arquitecturas CNN propuestas en trabajos previos [12]. La capa de salida se implementó con activación lineal para abordar una regresión y obtener como salida de la CNN la estimación de eventos de apnea por segmento (\hat{y}_{est}).

2.3. Estimación IAH

Posteriormente a la estimación de eventos con la CNN, se calculó el IAH por sujeto sumando los eventos estimados en todos los segmentos de un mismo sujeto y dividiendo entre el tiempo total de registro. Es importante destacar que el valor de esta tasa infraestima el valor del IAH de la PSG original, ya que para nuestra estimación utilizamos el tiempo total de registro, que es mayor que el tiempo total de sueño. Para minimizar este desajuste, re-estimamos el IAH final implementando un modelo de regresión de vectores soporte (SVR) obtenido en el grupo de entrenamiento para corregir este sesgo [12].

2.4. Interpretabilidad del modelo CNN

En este estudio se ha aplicado XAI mediante el método GradCAM con el fin de interpretar y comprender los procesos internos de la CNN en relación con la detección de eventos apneicos e identificar patrones cardíacos asociados con la AOS pediátrica [9]. El cálculo de GradCAM se realizó utilizando los gradientes obtenidos de cada capa convolucional para calcular un mapa de calor específico por capa. El mapa de calor final se obtuvo mediante el promedio de todos los mapas de calor generados en cada capa convolucional resaltando así las regiones más relevantes [13].

2.5. Análisis estadístico

La capacidad diagnóstica de la AOS pediátrica se evaluó mediante matrices de confusión, el valor de precisión de 4 clases (Acc_4) y el coeficiente Cohen's kappa de 4 clases (k) siguiendo los 4 grupos de severidad típicos: no AOS ($IAH < 1$ e/h), AOS leve ($1 \leq IAH < 5$ e/h), AOS moderada ($5 \leq IAH < 10$ e/h) y AOS severa ($IAH \geq 10$ e/h). Además, calculamos la precisión (Acc), sensibilidad (Se), especificidad (Sp), valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN) y razón de verosimilitud positiva y negativa (LR^+ y LR^-) para los umbrales de severidad IAH 1, 5 y 10 e/h.

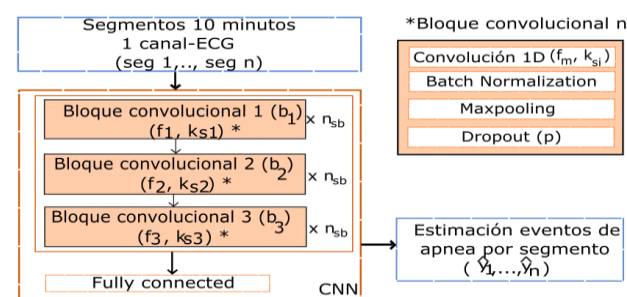


Figura 1: Arquitectura CNN propuesta. N_{sb} : repeticiones de cada bloque convolucional; f_m : filtros; k_{si} : tamaño del kernel; p : probabilidad.

3. Resultados

3.1. Configuraciones óptimas para CNN y SVR

La configuración óptima de hiperparámetros del algoritmo se obtuvo de manera heurística entrenando el modelo en el grupo de entrenamiento y evaluándose el rendimiento de cada configuración en el grupo de validación. Para ello, se utilizó el valor de k aplicado a la matriz de confusión resultante de comparar el grado de severidad real de la AOS con el derivado de la estimación con nuestro IAH. El modelo CNN con el que se alcanzó el mayor k en validación (0.3857) se obtuvo con los valores de $n_{sb}=5$, $f_1=16$ y $k_{s1}=17$ para b_1 , $f_2=32$ y $k_{s2}=9$ para b_2 y $f_3=64$ y $k_{s3}=7$ para b_3 . Además, se obtuvo un dropout ($p=0$). Los hiperparámetros óptimos en la SVR fueron $C=1,54$, $\epsilon=0,10$ y $\gamma=0,02$.

3.2. Evaluación del rendimiento diagnóstico

La Figura 2 muestra la matriz de confusión tras la clasificación del grado de severidad de AOS pediátrica. En términos globales, se obtuvo un valor de $Acc_4=56,52\%$ y un $k=0.3586$ en el grupo de test. Además, en la Tabla 2 se puede observar como a medida que aumenta la severidad de la enfermedad, la precisión del algoritmo es mayor.

3.3. Identificación de patrones ECG

La Figura 3 muestra los mapas de calor obtenidos con el método GradCAM en segmentos de ECG de 10 minutos. Las Figuras 3 (a.1), 3 (a.2) y 3 (a.3) y 3 (b.1), 3 (b.2) y 3 (b.3) representan los mapas de calor asociados a segmentos en los que la red ha hecho una buena estimación del número de eventos de apnea. En este caso, GradCAM destaca las regiones donde la FC muestra fases de bradicardia y taquicardia en las zonas de transición de un evento de apnea a regiones post-apnea. Además, en las Figuras 3 (a.3) y 3 (b.3) se observa como GradCAM destaca las regiones que abarcan la onda T y el inicio de la siguiente onda P de diferentes latidos. Por otro lado, en las Figuras 3 (c.1) y 3 (c.2) se representa el mapa de calor asociado a un segmento de ECG en el que el modelo ha hecho una predicción poco precisa. A pesar de que GradCAM destaca las regiones entre las que se encuentran

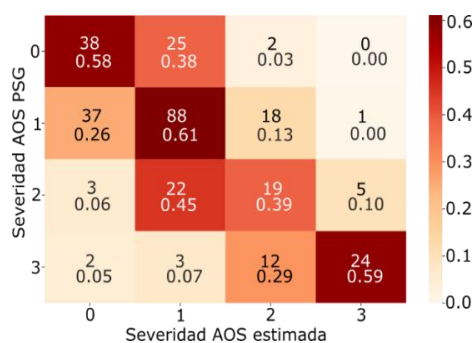


Figura 2: Matriz de confusión para las 4 severidades en el grupo de test. 1: Sin AOS, 2: AOS leve, 3: AOS moderada, 4: AOS severa.

	Se	Sp	VPP	VPN	LR ⁺	LR ⁻	Acc
1 e/h	82,1	58,5	87,7	47,5	2,0	0,3	76,9
5 e/h	66,7	90,0	74,1	86,2	6,6	0,4	82,9
10 e/h	58,5	97,7	80,0	93,7	25,2	0,4	92,3

Tabla 2: Figuras de mérito (%) de la clasificación binaria de la CNN.

contenidos todos los eventos, el modelo no encuentra patrones distintivos del ECG para discriminar entre las zonas con evento y sin él.

4. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha desarrollado un modelo DL interpretable basado en CNN y el ECG que ha alcanzado un alto rendimiento diagnóstico en la AOS pediátrica. Al igual que en la literatura existente, el rendimiento fue superior conforme aumenta el grado de severidad de la enfermedad [6]. Además, puesto que $LR^+>10$ es un indicador robusto para determinar la presencia de una enfermedad, el valor de esta métrica para 10 e/h ($LR^+=25,2$) indica que nuestro modelo presenta una fiabilidad elevada para detectar AOS severa [14]. Por otro lado, GradCAM ha mostrado su utilidad como herramienta de apoyo en la comprensión del comportamiento del ECG en episodios pre/post-apneicos destacando la importancia en las regiones de la onda T y el inicio de la onda P del latido posterior. Estos hallazgos preliminares abren la puerta para investigar en profundidad el comportamiento de estas ondas y evaluar la relación entre la AOS infantil y la aparición de arritmias cardíacas.

Analizando la explicación de los resultados realizada con GradCAM, el uso que hace el modelo CNN de la información de los patrones bradicardia-taquicardia parece una consecuencia natural de lo que se conoce de la respuesta fisiológica del corazón ante los eventos apneicos [2]. Del mismo modo, el uso de la información procedente de las ondas T y P coincide con las evidencias en la dispersión de la onda P y el intervalo QT en AOS pediátrica, principalmente en los casos más severos [15]. En concreto, la duración prolongada de la onda P podría indicar un retardo en la conducción auricular relacionado con los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de fibrilación auricular en AOS adulta [15]. En relación con la onda T, ésta presenta una propiedad de contracción asociada al aumento de la FC; sin embargo, anomalías en esta onda y cambios en el segmento ST podrían sugerir posibles alteraciones cardíacas [16]. Asimismo, intervalos QT muy prolongados están vinculados con una mayor probabilidad de muerte súbita y este hecho también ha sido evidenciado en AOS pediátrica severa [16], [17].

Estudios previos analizaron características derivadas de la señal HRV mediante técnicas convencionales de *machine learning* con el propósito de detectar la AOS pediátrica utilizando los mismos umbrales de corte que en este estudio [8]. Con sus metodologías alcanzaron valores de Acc entre 63,40% y 80,07% para 1 e/h, entre 81,00% y 84,95% para 5 e/h y entre 89,30% y 91,64% para 10 e/h. Nuestra propuesta logró un rendimiento diagnóstico más elevado en 5 y 10 e/h, indicando una mayor aplicabilidad clínica en el diagnóstico de los casos más graves de AOS pediátrica. Estos resultados son especialmente prometedores, ya que son precisamente estos pacientes quienes obtendrán mayor beneficio de un diagnóstico y tratamientos tempranos. Además, en términos generales, nuestra propuesta también obtuvo un valor más alto de k (0,359 vs. 0,166) y Acc_4 (56,52% vs. 41,89%).

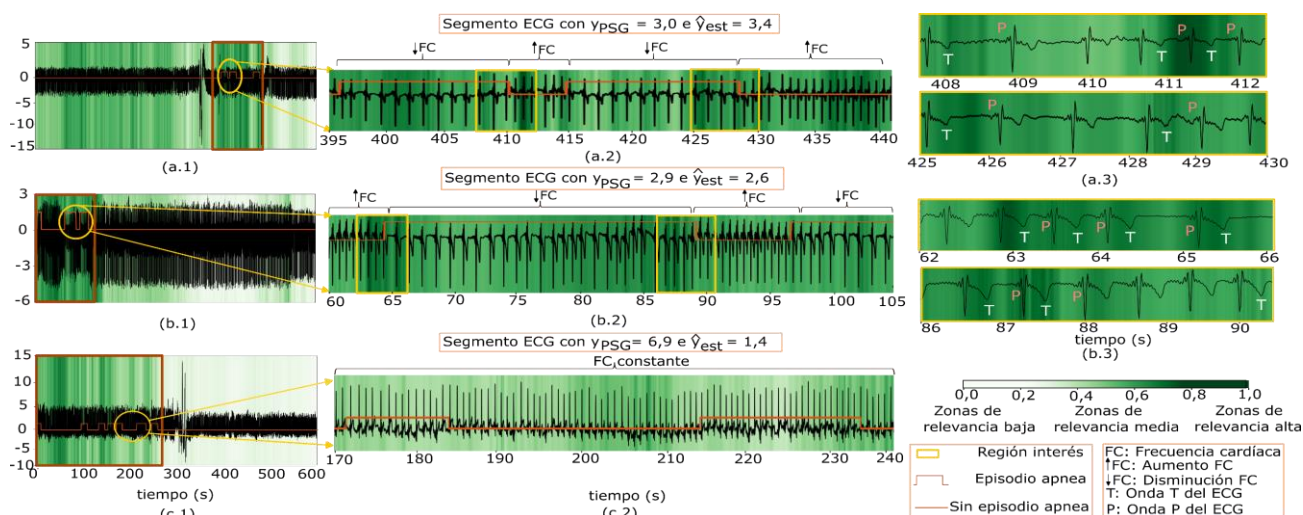


Figura 3: Visualización GradCAM de segmentos de ECG. Las Figuras 3 (a.1), 3 (b.1) y 3 (c.1) muestran la visualización GradCAM de segmentos de 10 minutos. Las Figuras 3 (a.2), 3 (b.2) y 3 (c.2) son ampliaciones de las zonas indicadas con un círculo en las Figuras 3 (a.1), 3 (b.1) y 3 (c.1). En ellas se destacan las regiones más relevantes de episodios pre-post apneicos (verde oscuro) con cuadros amarillos y aparecen indicadas entre llaves las zonas de cambio en el aumento y disminución de la FC (↑FC y ↓FC). Las Figuras 3 (a.3) y 3 (b.3) corresponden a imágenes aumentadas de las regiones de interés indicadas con rectángulos en amarillos en las Figuras 3 (a.2) y 3 (b.2). En ellas aparecen indicadas las ondas P y T de las regiones más destacadas por GradCAM. y_{PSG} : número de eventos reales marcados en la PSG; \hat{y}_{est} : número de eventos estimados por la CNN.

Entre las limitaciones del estudio cabe mencionar que se ha utilizado una sola base de datos, por lo que sería necesario evaluar la capacidad de generalización del modelo propuesto en otras bases de datos de AOS pediátrica. Además, GradCAM fue creado inicialmente para su aplicación en imágenes, por lo que la aplicabilidad en el ámbito de señales fisiológicas y, en concreto la interpretación en el ECG, es más compleja. De este modo, una línea futura de investigación podría centrarse en evaluar el modelo con otros enfoques de XAI.

Como conclusión, la implementación de un modelo CNN interpretable utilizando el ECG de un solo canal puede ser útil para la ayuda en el diagnóstico de AOS pediátrica, así como para identificar patrones específicos en el ECG relacionados con la enfermedad. Por consiguiente, este enfoque plantea una prometedora alternativa a la PSG con un gran potencial para reducir las listas de espera hospitalarias y permitir un diagnóstico y tratamiento rápido, objetivo y preciso de la AOS.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el MCIN/AEI10.13039/501100011033, ERDF, y 'NextGenerationEU/PRTR' (PID2020-115468RB-I00 y PDC2021-120775-I00), por el CIBER-BBN (CB19/01/00012) y el proyecto TinyHeart (Early Stage 2022). El NSRR fue financiado por el NHLBI (R24 HL114473, 75N92019R002). C. García-Vicente cuenta con un contrato "Ayudas para contratos predoctorales para la Formación de Doctores" del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (PRE2021-100792).

Referencias

- [1] H. L. Tan *et al.*, "Obstructive sleep apnea in children: A critical update," *Nat. Sci. Sleep*, vol. 5, pp. 109–123, Sep. 2013.
- [2] C. Guilleminault *et al.*, "Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and Usefulness of 24 h Electrocardiography as a Screening Technique," *Lancet*, vol. 323, no. 8369, pp. 126–131, Jan. 1984.
- [3] C. L. Marcus *et al.*, "Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome," *Pediatrics*, vol. 130, no. 3, pp. e714–e755.
- [4] P. Moridian *et al.*, "Automatic diagnosis of sleep apnea from biomedical signals using artificial intelligence techniques: Methods, challenges, and future works," *WIREs Data Min. Knowl. Discov.*, vol. 12, no. 6, Nov. 2022.
- [5] C. Sun *et al.*, "A systematic review of deep learning methods for modeling electrocardiograms during sleep," *Physiol. Meas.*, vol. 43, no. 8, p. 08TR02, Aug. 2022.
- [6] G. C. Gutiérrez-Tobal *et al.*, "Reliability of machine learning to diagnose pediatric obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis," *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 57, no. 8, pp. 1931–1943, Aug. 2022.
- [7] E. Gil *et al.*, "PTT Variability for Discrimination of Sleep Apnea Related Decreases in the Amplitude Fluctuations of PPG Signal in Children," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 5, pp. 1079–1088, May 2010.
- [8] A. Martín-Montero *et al.*, "Pediatric sleep apnea: Characterization of apneic events and sleep stages using heart rate variability," *Comput. Biol. Med.*, vol. 154, p. 106549, Mar. 2023.
- [9] R. R. Selvaraju *et al.*, "Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization," *Int. J. Comput. Vis.*, vol. 128, no. 2, pp. 336–359, Feb. 2020.
- [10] I. Goodfellow *et al.*, *Deep learning*. MIT Press, 2016.
- [11] C. L. Marcus *et al.*, "A Randomized Trial of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea," *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 25, pp. 2366–2376, Jun. 2013.
- [12] J. Jiménez-García *et al.*, "A 2D convolutional neural network to detect sleep apnea in children using airflow and oximetry," *Comput. Biol. Med.*, vol. 147, no. April, 2022.
- [13] F. Vaquerizo-Villar *et al.*, "An explainable deep-learning model to stage sleep states in children and propose novel EEG-related patterns in sleep apnea," *Comput. Biol. Med.*, vol. 2, no. 2, p. 107419, Aug. 2023.
- [14] J. J. Deeks *et al.*, "Diagnostic tests 4: likelihood ratios," *BMJ*, vol. 329, no. 7458, pp. 168–169, Jul. 2004.
- [15] C. Kraikriangsri *et al.*, "P-wave dispersion as a simple tool for screening childhood obstructive sleep apnea syndrome," *Sleep Med.*, vol. 54, pp. 159–163, Feb. 2019.
- [16] L. Sörnmo *et al.*, "The Electrocardiogram—A Brief Background," in *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*, L. Sörnmo and P. B. T.-B. S. P. in C. and N. A. Laguna, Eds. Burlington: Elsevier, 2005, pp. 411–452.
- [17] C. L. Marcus, "Sleep-disordered Breathing in Children," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, no. 1, pp. 16–30, Jul. 2001.