

# Berechnung von Herzratenvariabilitätsmarkern aus Wearable-Herzraten zur Vorhersage von Infektionen durch Machine Learning

Joschka Deters

Hochschule Darmstadt, Fachbereich Mathematik & Naturwissenschaften

## Forschungsfrage und Motivation

Die Herzratenvariabilität (HRV) ist eine nicht-invasive und aufschlussreiche Methode um mittels der Quantifizierung von Herzraten Aussagen über den Gesundheitszustand einer Person zu treffen. Grundlage dieser Berechnungen sind sogenannte RR-Intervalle eines Elektrokardiogramms (EKG), die die zeitlichen Abstände zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen bzw. R-Zacken bezeichnen. Da es sich bei diesen Abständen um Zeiträume im Millisekundenbereich handelt, bedarf es genauer Messtechnologie und einer akkuraten Identifikation der Herzschlagzeitpunkte. Das Aufkommen von Wearable-Technologie zur täglichen Aufzeichnung von physiologischen Daten ermöglicht eine ausgeweitete Überwachung der persönlichen HRV. Allerdings unterscheiden sich Wearable-Herzraten von RR-Intervall-Reihen.

Ziel dieser Thesis ist die Untersuchung der Reproduzierbarkeit von ausgewählten HRV-Markern bei Wearable-Herzraten.

## Die Herzratenvariabilität

Die HRV und ihre Assoziation mit dem Gesundheitszustand wird seit Mitte des 20. Jahrhunderts untersucht. Camm et al. [1] haben die Berechnungsmethoden und die Nomenklaturen festgelegt. Seitdem haben sich noch weitere Betrachtungsweisen der HRV etabliert. Insgesamt teilt sich die HRV, also die Quantifizierung von RR-Intervallen, in drei Domänen: die Zeit-Domäne, die Frequenz-Domäne und die Nicht-Lineare-Domäne. Dabei führt jede Domäne seine eigenen Methoden.

Die Zeit-Domäne bewertet die Variabilität der RR-Intervalle mit statistischen Methoden wie dem Mittelwert  $MeanRR$  und den Standardabweichungen  $SDRR$ ,  $SDNNI$  und  $SDANN$ . Die Marker  $NN50$ ,  $pNN50$  und  $rMSSD$  gehen auf die Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden RR-Intervallen zurück. Mit den geometrischen Methoden der Zeit-Domäne wird aus einer RR-Intervall-Reihe ein geometrisches Muster erzeugt, dessen Eigenschaften quantifiziert werden können. Dazu gehören der  $TINN$  und der  $HRV-TIN$ .

Die Frequenz-Domäne ist die Analyse der Spektralen Leistungsdichte (engl. Power Spectral Density, PSD) einer RR-Intervall-Reihe und beschreibt dabei, wie sich die Variabilität der Herzrate als Funktion der Frequenz darstellen lässt. Das Spektrum der Frequenzen wird für die Berechnung der HRV-Marker bei Ganztagesmessungen in vier Frequenzbänder zerlegt. Zu den HRV-Markern der Frequenz-Domäne gehören die  $AbsolutePower$ , i.e. die Fläche der PSD der einzelnen Frequenzbänder, die  $Peaks$ , i.e. die Frequenzen mit maximaler PSD der einzelnen Frequenzbänder, und die  $NormalPower$ , i.e. die relativen Flächen zwischen dem LF- und dem HF-Band. Außerdem werden die  $TotalPower$ , i.e. die Gesamte Fläche der PSD, und die  $LF-HF-Ratio$ , i.e. die Ratio zwischen der AbsolutePower des LF- und HF-Bandes, berechnet.

Die Nicht-Lineare-Domäne umfasst komplexere Berechnungsmethoden der Chaostheorie, die das nicht-lineare Verhalten der RR-Intervalle beschreiben sollen. In unseren Untersuchungen betrachten wir die HRV-Marker aus einem Poincaré-Plot, i.e. der  $SD1$ , der  $SD2$ , die  $SD1-SD2-Ratio$  und der  $SD$ , und die HRV-Marker der Rekurrenz-Analyse, i.e. der  $RPLMean$ , der  $RPLMax$ , der  $REC$  und der  $DET$ .

## Wearable-Herzraten

Während zur HRV-Quantifizierung RR-Intervalle genutzt werden, liefern Wearables Herzraten eines abweichenden Datentyps. Wearable-Herzraten sind gleitende Mittelwerte der Herzfrequenz zu Beobachtungsfrequenzen, die sich je nach Voreinstellung und Gerät unterscheiden können. Dabei lässt sich die Herzfrequenz, die in Herzschlägen pro Minute (Beats per Minute, BPM) angegeben ist, direkt in die mittleren RR-Intervalle mit

$$RR_{\text{moment}} = \frac{60000}{BPM_{\text{moment}}} \quad (1)$$

übersetzen, wobei  $RR_{\text{moment}}$  das mittlere RR-Intervall und  $BPM_{\text{moment}}$  die mittlere Herzfrequenz bezeichnet. Den Unterschied zwischen RR-Intervall-Reihen und Wearable-Herzraten kann wie folgt visualisiert werden:

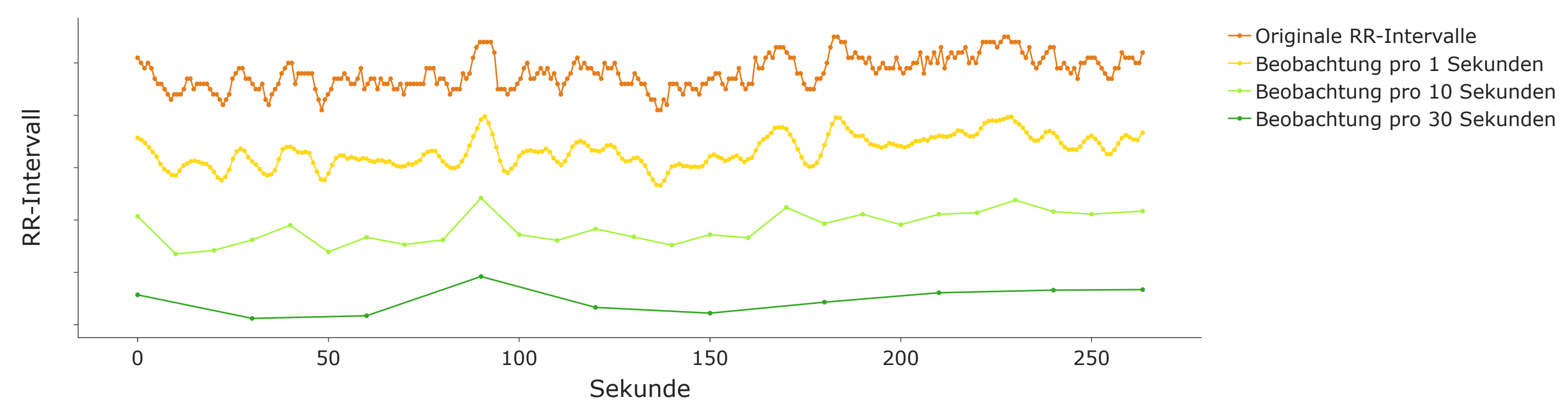


Abbildung 1: Vergleich von RR-Intervall-Reihen mit interpolierten synthetischen Wearable-Herzraten. Die Punkte in der Grafik weisen je auf die Beobachtungen hin.

## Datensätze

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit von HRV-Markern bei Wearable-Herzraten werden 250 Ganztages-EKG-Messungen und deren entsprechenden RR-Intervall-Reihen aus der Studie CAST-RR von Stein et al. [4] genutzt. In der Studie wurde untersucht, ob eine Unterdrückung ventrikulärer Frühkomplexe die Sterblichkeit bei Patienten mit Myokardinfarkt reduziert.

Im Abschnitt der Infektionserkennung auf Basis von Wearable-Herzraten nutzen wir Daten aus der Studie von Mishra et al. [3]. Ziel der Studie war die frühzeitige Detektion von Covid-Infektionen. Uns stehen Wearable-Herzraten von 30 Probanden mit insgesamt 2504 Personentagen, wovon 197 Infektionstage sind, zur Verfügung. Die Beobachtungsfrequenz dieser Wearable-Herzraten liegen meist bei  $\frac{1}{15}$  Hz.

## Korrelationsuntersuchung: Methode

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit von HRV-Markern bei Wearable-Herzraten nutzen wir 250 ganztägige RR-Intervall-Reihen des Datensatzes CAST-RR, deren Menge wir mit  $\mathcal{RR}$  bezeichnen. Durch Interpolation erzeugen wir für jede RR-Intervall-Reihe  $RR \in \mathcal{RR}$  synthetische Wearable-Herzraten  $RR^f$  zu einer Beobachtungsfrequenzen  $\frac{1}{f}$ , die wir in der Menge  $\mathcal{RR}^f$  zusammenfassen.

Eine synthetische Wearable-Herzrate  $RR^1 \in \mathcal{RR}^1$  gibt in rund 86400 Beobachtungen die gemittelten RR-Intervalle für jede Sekunde wieder. Für  $f = 60$  wird die Herzrate alle 60 Sekunden beobachtet, sodass ein  $RR^{60} \in \mathcal{RR}^{60}$  etwa 1440 Beobachtungen führt, vgl. siehe Abbildung 1.

Sei  $D$  ein HRV-Marker und  $D(RR)$  der Wert des HRV-Markers für eine RR-Intervall-Reihe  $RR$ . Sei  $v$  der Vektor, der den HRV-Marker jedes  $RR \in \mathcal{RR}$  beinhaltet, und  $v^f$  der entsprechende Vektor für die synthetischen Wearable-Herzraten  $\mathcal{RR}^f$ . Wir bestimmen die Pearson Korrelation der Vektoren  $v$  und  $v^f$

$$\text{Corr}(v, v^f) = \frac{\text{Cov}(v, v^f)}{\sigma(v)\sigma(v^f)} \quad (2)$$

und leiten anhand dieser die Reproduzierbarkeit des HRV-Markers  $D$  bei Wearable-Herzraten der Beobachtungsfrequenz  $\frac{1}{f}$  ab. Dabei wird durch die Untersuchung der Korrelation bestimmt, ob eine lineare Beziehung zwischen den originalen HRV-Markern und deren Reproduktionen aus Wearable-Herzraten herrscht. Dies führt dazu, dass die Lagemaße der Reproduktionen nicht mit den Originalen übereinstimmen muss. Insgesamt untersuchen wir die Beobachtungsfrequenzen 1, 3, 5, 10, 15, 30 und 60.

## Korrelationsuntersuchung: Ergebnisse

Die HRV-Marker der Zeit-Domäne sind zu weiten Teilen sehr gut bei Wearable-Herzraten reproduzierbar. Dabei haben die HRV-Marker, die auf die eigentlichen RR-Intervalle zurück gehen, i.e. der MeanRR, der SDRR, der SDNNI, der SDANN, der TINN und der HRV-TIN, die höchsten Korrelationen. Die HRV-Marker, die die Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle quantifizieren, i.e. der rMSSD, der NN50 und der pNN50, weisen Defizite in der Reproduzierbarkeit auf.

Die Reproduzierbarkeit der Frequenz-Domäne ist hingegen stärker mit Problemen behaftet. Da die gleitenden Mittelwerte die Anzahl der Beobachtungen verringern und die RR-Intervalle glätten, unterscheidet sich die frequentistischen Muster der Wearable-Herzraten. Wir sehen, dass die Korrelationen der AbsolutePower der Frequenzbänder und die TotalPower gute Reproduktionen und die Korrelationen der Peaks der Frequenzbänder keine Reproduzierbarkeit implizieren. Die NormalPower des LF-Bandes und des HF-Bandes, die je die relativen Anteile der AbsolutePower der entsprechenden Frequenzbänder darstellen, zeigen auf, dass die Reproduktionen der AbsolutePower Schwächen haben, da nur bei einer zutreffenden Reproduktion der AbsolutePower auch die NormalPower korrekt reproduziert wird. Entsprechende Ergebnisse weisen die Korrelationen der LF-HF-Ratio auf. Die synthetischen Wearable-Herzraten mit  $f = 1$  stellen sich von den anderen Beobachtungsfrequenzen mit signifikant hohen Korrelationen heraus, denn bei der Betrachtung einer Wearable-Herzrate, bei der die Herzfrequenz jede Sekunde angegeben wird, treten ähnlich viele Beobachtungen wie bei der RR-Intervall-Reihe auf, falls das mittlere RR-Intervall bei 1000 ms liegt.

Die HRV-Marker der Rekurrenz-Analyse sind bedingt reproduzierbar, sodass die HRV-Marker RPLMean und der DET Korrelationen von über 50% aufweisen und die Korrelationen der HRV-Marker RPLMax und REC eine geringere Reproduzierbarkeit implizieren. Die Wearable-Herzraten mit  $f = 60$  haben hierbei signifikant niedrigere Korrelationen, was daran liegt, dass bei den gleitenden Mittelwerten der Herzfrequenz die Anzahl der Beobachtungen verringert wird und beim RPLMean und RPLMax die durchschnittliche/-maximale Länge der Diagonalen im Rekurrenzplot in absoluten Zahlen ermittelt wird. Bei der Analyse einer RR-Intervall-Reihe mit dem Poincaré-Plot sind die HRV-Marker SD1 und SD2 grundlegend. Dabei korreliert der SD1 stark mit dem rMSSD und der SD2 stark mit dem SDRR, dementsprechend sind die Korrelationen der Reproduktionen ähnlich. Die SD1-SD2-Ratio hat für Beobachtungsfrequenzen von  $f > 5$  Korrelationen unter 50%, was auf die mäßige Reproduzierbarkeit des SD1 zurückzuführen ist. Der SD hat hingegen für alle Beobachtungsfrequenzen Korrelationen von über 84%.

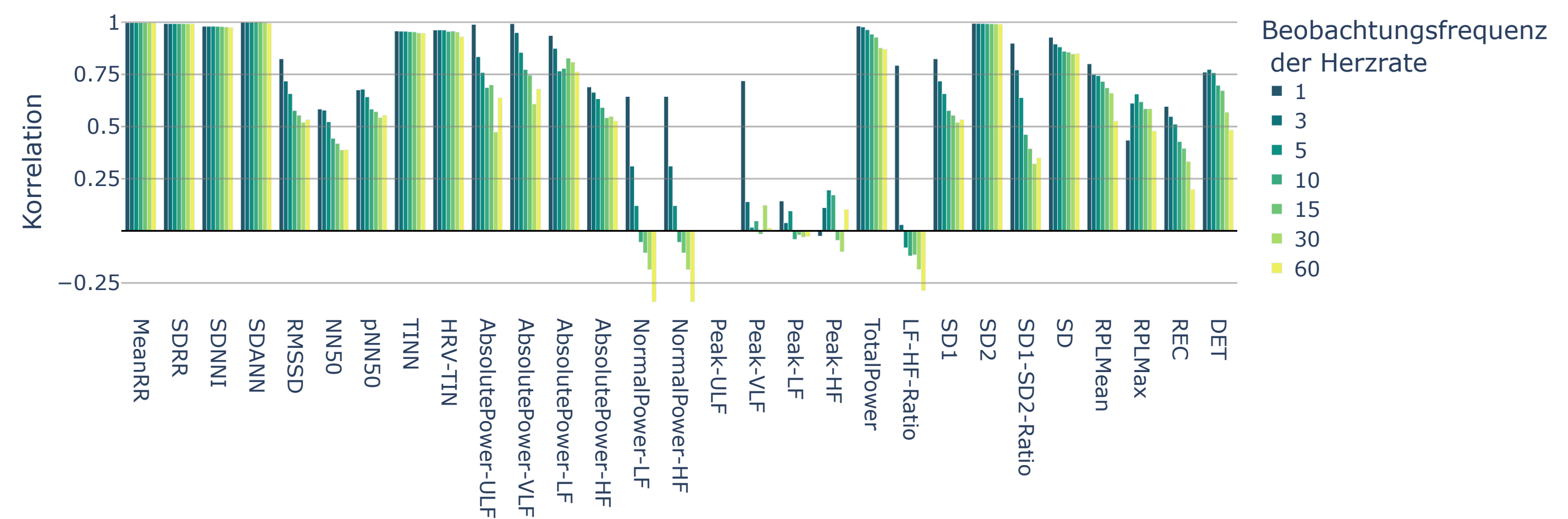


Abbildung 2: Die Korrelationen der HRV-Marker der RR-Intervall-Reihen mit den Reproduktionen aus den synthetischen Wearable-Herzraten zu den ausgewählten Beobachtungsfrequenzen.

Wir konnten außerdem zeigen, dass eine Anpassung der Berechnungsweisen der HRV-Marker auf Wearable-Herzraten einen Beitrag zur verbesserten Reproduzierbarkeit liefern. Dabei haben wir die Parameter der HRV-Marker NN50 und pNN50, den Frequenz-Markern und den Rekurrenz-Markern untersucht.

## Infektionserkennung: Methode

In der Infektionserkennung nutzen wir die Wearable-Herzraten der Studie von Mishra et al. [3] um festzustellen, ob die unter Anpassung auf Wearable-Herzraten berechneten HRV-Marker eine Signifikanz bei der Vorhersage von Covid-Infektionstagen haben. Dabei ist unsere Methode der Modellierung wie folgt:

- Die täglichen Wearable-Herzraten werden von Unterbrechungen der Aufzeichnung und uneinheitlichen Beobachtungsfrequenzen bereinigt.
- Die HRV-Marker jedes Tages und Probanden werden z.T. unter Anpassung der Berechnung entsprechend der Beobachtungsfrequenz berechnet.
- Die Infektionstage jedes Probanden werden bestimmt. Dabei bezeichnen wir den ersten Tag der berichteten Symptome mit den zehn folgenden Tagen als Infektionstage.
- Die täglichen HRV-Marker und Infektionstage der Probanden werden in Trainings- (60%), Validierungs- (20%) und Testdaten (20%) unterteilt.
- Die täglichen HRV-Marker werden abhängig von den Trainingsdaten für jeden Probanden standardisiert.
- Ein Gradient-Boosted-Trees-Modell (GBT) wird auf den Trainingsdaten trainiert. Anschließend nutzen wir die Validierungsdaten, um den Schwellwert der Klassifikationssicherheit des GBTs zu senken, bis die Richtig-Positiv-Rate auf den Validierungsdaten auf über 75% gehoben wird. Anschließend testen wir den GBT mit angepasstem Schwellwert der Klassifikation mit den Testdaten.

Ein ähnliches Vorgehen zur Infektionserkennung haben Hirten et al. [2] verfolgt, mit denen wir unsere Ergebnisse vergleichen.

## Infektionserkennung: Ergebnisse

Wir erkennen, dass die HRV-Marker aus Wearable-Herzraten einen Beitrag bei der Vorhersage von Infektionstagen haben. Durch die Reduzierung der Klassifikationssicherheit des GBTs erhöhen wir die Anzahl an detektierten Infektionstagen und erreichen so eine Richtig-Positiv-Rate von 72.9%. Dadurch wird allerdings auch die Richtig-Negativ-Rate auf 62.6% reduziert, was bedeutet, dass wir zwar nur jeden vierten Infektionstag nicht erkennen, dafür aber etwa jeden dritten gesunden Tag fälschlich als Infektionstag vorhersagen. Damit kommen wir insgesamt auf eine Accuracy von 63.6%, was auf die Unausgeglichenheit der beiden Klassen der gesunden Tage und Infektionstage zurückzuführen ist.

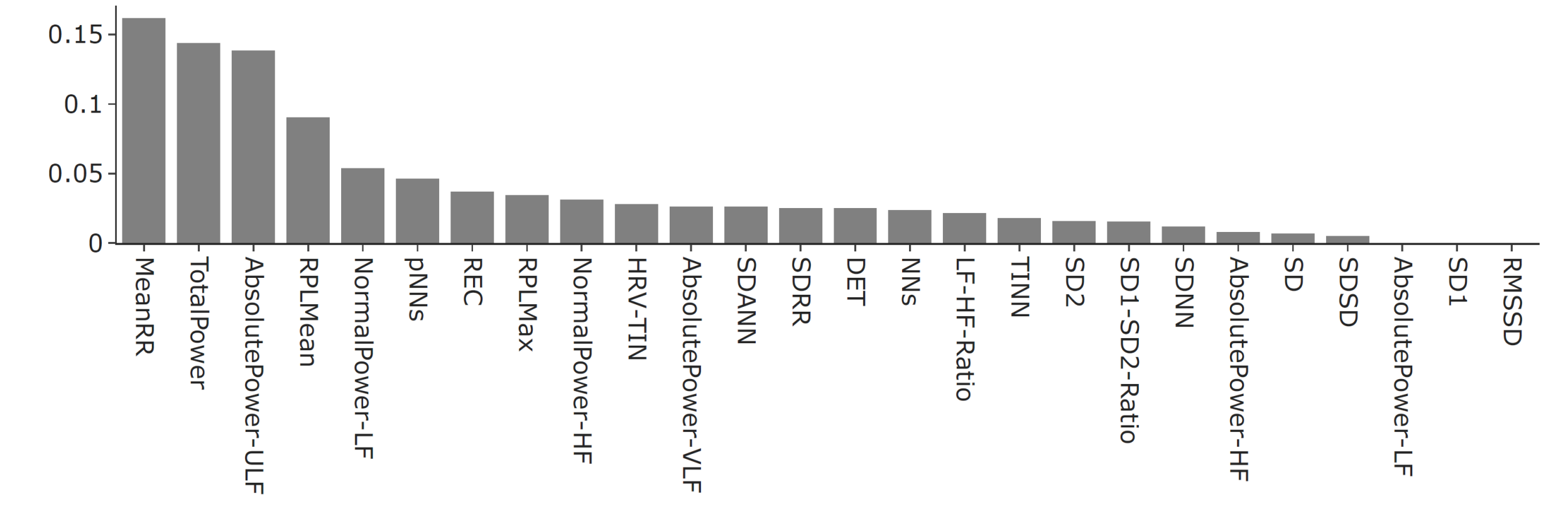


Abbildung 3: Feature Importance der reproduzierten HRV-Marker in der Vorhersage von Covid-Infektionstagen in einem GBT.

## Fazit und Ausblick

Die Reproduktion von HRV-Markern durch Wearable-Herzraten sind zum Teil gut durchführbar. Da unsere Untersuchung der Reproduzierbarkeit auf synthetischen Wearable-Herzraten basiert, kann eine ähnliche Untersuchung bei echten Wearable-Herzraten, die parallel zu den RR-Intervall-Reihen aufgezeichnet werden, unsere Ergebnisse validieren. Wir haben gesehen, dass die Wearable-Herzraten der Beobachtungsfrequenz  $f = 1$  die besten Ergebnisse liefert, sodass sich eine zukünftige Untersuchung auf solche konzentrieren sollte.

Die Anwendung der HRV-Marker in der Infektionserkennung hat gezeigt, dass diese eine statistische Signifikanz bei der Vorhersage von Covid-Infektionstagen haben. Da wir uns bei der Modellierung auf die Nutzung von HRV-Markern eingeschränkt haben, kann eine Hinzunahme weiterer täglicher Informationen über den Probanden die Ergebnisse des Modells verbessern.

## Quellen

- A John Camm, Marek Malik, J Thomas Bigger, Günter Breithardt, Sergio Cerutti, Richard J Cohen, Philippe Coumel, Ernest L Fallen, Harold L Kennedy, Robert E Kleiger, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. 1996.
- Robert P Hirten, Lewis Tomalin, Matteo Danieletto, Eddy Golden, Micol Zweig, Sparshdeep Kaur, Drew Helmus, Anthony Biello, Renata Pyzik, Erwin P Bottinger, et al. Evaluation of a machine learning approach utilizing wearable data for prediction of sars-cov-2 infection in healthcare workers. *JAMIA open*, 5(2):ooac041, 2022.
- Tejaswini Mishra, Meng Wang, Ahmed A Metwally, Gireesh K Bogu, Andrew W Brooks, Amir Bahmani, Arash Alavi, Alessandra Celli, Emily Higgs, Orit Dagan-Rosenfeld, et al. Pre-symptomatic detection of covid-19 from smartwatch data. *Nature biomedical engineering*, 4(12):1208–1220, 2020.
- Phyllis K Stein, Robert E Kleiger, Peter P Domitrovich, Kenneth B Schechtman, and Jeffrey N Rottman. Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction: insights from the cardiac arrhythmia suppression trial (cast). *Clinical cardiology*, 23(3):187–194, 2000.