

Schlussbericht DZHK „Standardized ECG processing pipeline for AI/ML-based classification of cardiovascular diseases“ [Greifswald: 81X3400110]

Zuwendungsempfänger: *Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Bioinformatik*

Projektleiter: *Dr. rer. nat. Marcus Vollmer*

Projekttitle: *DZHK-Excellence Grant on advancing digital aspects (Postdoc-Startup): Standardized ECG processing pipeline for AI/ML-based classification of cardiovascular diseases*

Förderkennzeichen: *81X3400110*

Laufzeit des Projektes: *01.10.2021 – 30.09.2023*

Teil I. Kurzbericht zu:

1. der ursprünglichen Aufgabenstellung

Dieses Projekt sollte Grundlagen dafür schaffen, dass große Mengen digitaler EKGs mit neuen und innovativen Methoden aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz automatisiert und standardisiert verarbeitet und analysiert werden können. Dies umfasst zum Beispiel neue Vorhersagemodelle für kardiovaskuläre Krankheiten, wie Herzinfarkt, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz. Dazu sollten einheitliche und erweiterbare Verarbeitungsschritte etabliert werden, die auf Daten großer Kohortenstudien, wie die "Hamburg City Health Study", "Gutenberg Health Study", "Study of Health in Pomerania" (SHIP), "Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg" und dem "Translationales Register für Kardiomyopathien" angewendet werden können. Studienergebnisse verschiedener Quellen sollen so vergleichbarer werden und die Durchführung standortübergreifender maschineller Projekte an einheitlich und überlegt verarbeiteten EKG-Datensätzen ermöglichen.

2. dem wissenschaftlichen und technischen Stand, an den angeknüpft wurde

Methoden der künstlichen Intelligenz haben sich bei der Automatisierung und Unterstützung von Krankheitsdiagnosen als vielversprechend erwiesen. Zu den Haupttreibern der digitalen Verarbeitung im kardiovaskulären Bereich gehören derzeit internationale Wettbewerbe zur Signalverarbeitung, wie die PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge oder die China Physiological Signal Challenge. Fortschritte an denen angeknüpft wurde, sind Methoden zur automatisierten Erkennung/Klassifizierung von Herzschlägen, der Prädiktion von Vorhofflimmern und der Klassifizierung von Herzerkrankungen. Da im DZHK immer mehr EKG-Daten generiert werden, wird der Einsatz modernster Methoden der künstlichen Intelligenz (AI) und des maschinellen Lernens (ML) für die Erkennung neuer Signalmuster und die Entwicklung neuer Diagnose-/Prognosewerkzeuge von entscheidender Bedeutung sein. Bisherige AI/ML-Herausforderungen haben jedoch auch gezeigt, dass die meisten der generierten Modelle nicht sehr generalisierbar sind, was bedeutet, dass die Modelle bei der Anwendung auf neue Daten versagen.

3. dem Ablauf des Vorhabens

Um einheitlichen Verfahren für die EKG-Verarbeitung zu etablieren, wurden im ersten Schritt maschinelle Vorverarbeitungsmethoden und klassischen Filtermethoden gesammelt und systematisch an Ruhe-EKGs einer gesunden und erkrankten Kohorte evaluiert. Dazu wurden Vorverarbeitungsmethoden in Kombination mit diversen Herzschlagdetektoren getestet. Die gewonnen Annotationen/ Lage von R-Zacken wurden anschließend mit einer berechneten Referenz verglichen, um die Genauigkeit der Methoden zu beurteilen. Als essentieller Vorverarbeitungsschritte zur Berechnung üblicher EKG-basierte Merkmale, wie beispielsweise QRS-Dauer, QT-Intervall und Herzfrequenz ist dies ein wesentlicher Schritt zur Standardisierung.

Es wurden Möglichkeiten zur Erstellung einer graphischen Benutzeroberfläche (GUI) zum EKG-Import, der Anwendung der erarbeiteten Methoden bis zur Ergebnispräsentation in den Programmierumgebungen R, Python und Angular erprobt. Zur Erstellung und Speicherung von menschlichen EKG-Segmentierungen und der Klassifikation von Herzschlägen wurde ebenfalls eine GUI erstellt, die es ermöglicht, möglichst zeiteffizient eine Referenzannotation für ein EKG zu erstellen.

4. den wesentlichen Ergebnissen des Vorhabens

Aus der systematischen Suche nach einer optimalen Kombination von Vorverarbeitungsmethoden zur Annotation von R-Zacken, konnten erste Empfehlungen zum Einsatz von Vorverarbeitungsmethoden und Algorithmen gegeben werden. So hat sich ergeben, dass der Einsatz von Eplimited sowohl bei EKGs von Gesunden als auch bei Erkrankten die höchste Genauigkeit lieferte. Die Neurokit2-Methode von Kalidas 2017 sollte mit einer Vorverarbeitung von biosppy oder neurokit erfolgen. Höchste Genauigkeit erzielten die Brustwandableitungen V3, V5 und V6. Die Ergebnisse wurden als Poster/Vortrag vorgestellt und als Konferenzpaper veröffentlicht. Es wurde eine Rohfassung einer quelloffenen Segmentierungssoftware und eines Python-basierten Screeningtools geschaffen, die entsprechend verfügbare Methoden aufruft und Ergebnisse visuell darstellt. Zur Validierung von Methoden und zum zukünftigen Training von neuen Modellen, wurden mit SHIP-Daten menschliche Referenzannotationen zur EKG-Segmentierung und der Klassifikation von Herzschlägen erstellt.

5. der Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Aus der Mitwirkung in der DZHK-Projektgruppe AI/ML und aus dem Austausch der „Task force“ zum EKG-Qualitätsstandard für die DZHK-Herzbank, flossen Erkenntnisse zu den Erfordernissen des EKG-Formates und den Zielsetzungen der Federated-Learning-Initiativen (FLOTO/ EKG-FLO) in die weitere Planung/Ausgestaltung dieses Projektes ein.

Teil II. Eingehende Darstellung zu:

1. der Verwendung der Zuwendung und den erzielten wissenschaftlich-techn. Ergebnissen im Einzelnen, mit Gegenüberstellung zu den ursprünglichen Zielen:

Ein promovierter wissenschaftlicher Mitarbeiter mit Programmierkenntnissen und Erfahrungen in der Signalverarbeitung (insbesondere EKGs) wurde Ende Februar 2022 zur Bearbeitung des Arbeitsprogramms über die Projektmittel angestellt und eingearbeitet. Zudem wurde eine Software zur Video- und Bildschirmaufzeichnung und -bearbeitung angeschafft, welches zum Video-Kurzbeitrag der hybrid-stattfindenden Konferenz „Computing in Cardiology“ eingesetzt wurde und über das Projektende hinaus zur Verbreitung der Ergebnisse dienen wird.

WP1 (Implementierung von Open-Source-Methoden für eine Pipeline der EKG-Verarbeitung)

Es wurde intensiv zu WP1 nach möglichen AI/ML Tools der EKG-Verarbeitung und Methoden zur Vorverarbeitung von 12-Kanal EKGs recherchiert. In einem ersten Schritt wurde systematisch Vorverarbeitungsmethoden in Kombination mit Herzschlagdetektoren zur Annotation von R-Zacken validiert und Ergebnisse als Poster/Vortrag/Konferenzpaper veröffentlicht (siehe 3.). Aus der systematischen Suche nach jener optimalen Kombination aus Vorverarbeitungs- und Annotationsmethodik, konnten so erste Empfehlungen zum Einsatz der Methoden und Algorithmen gegeben werden. Dabei umfasste die Analyse 14 verschiedene Vorverarbeitungsmethoden (Filter-basierende Methoden [aus Corcodan, Neurokit2, Scipy.signal], Wavelet-basierende [aus pywt, skimage.restoration] und neuronale Netze [CycleGAN]) sowie 34 Methoden zur Annotation der R-Zacke von Herzschlägen (überwiegend klassische Filter-basierende und Wavelet-basierende Methoden aus Neurokit2, Py-ecg-detectors, WFDB for Python, Eplimited, ECG2RR, C-LABPL und WTdelineator).

Zur Validierung kamen 10-sekündige 12-Kanal-Ruhe-EKGs von überwiegend gesunden Probanden der Study of Health in Pomerania (SHiP) der Start- und Trend-Kohorte und Philips-EKGs verschiedener Pathologie von Greifswalder Patienten der SFB/TR19-Studie zur dilatativen Kardiomyopathie zum Einsatz. Da bisher keine Referenzannotation der EKGs aus SHiP zur Verfügung standen, wurde basierend auf allen resultierenden Annotationen eingesetzten Methoden ein sogenannter „Silber“-Standard erstellt, der als Vergleichsreferenz diente. Anschließend wurden die Annotationen mit kleiner Toleranz verglichen und der positive Vorhersagewert und die Sensitivität für jegliche Kombination eingesetzter Methoden bestimmt und nach allen 12 EKG-Kanälen aufgeschlüsselt zusammengefasst. Aus dieser Analyse hat sich ergeben, dass der Einsatz von Eplimited sowohl bei EKGs von Gesunden als auch bei Erkrankten die höchste Genauigkeit lieferte. Die Neurokit2-Methode von Kalidas 2017 sollte mit einer Vorverarbeitung von biosppy oder neurokit erfolgen. Höchste Genauigkeit ließ sich durch die Anwendung auf die Brustwandableitungen V3, V5 und V6 erzielen.

Zur Delinearisierung/Segmentierung der EKGs kam anschließend das Neuronale Netz Corcodan zum Einsatz und es wurden übliche Intervallzeiten bestimmt und die

einzelnen Herzschläge klassifiziert. Ein Medizindoktorand hat die Neuberechnungen mit den beantragten und hinterlegten Variablen der SHiP-Studie Probandenweise verglichen und teils deutliche Unterschiede, auch bei der Herzfrequenz entdeckt. Stichprobenweise wurden aus allen Abweichungsperzentilen EKGs zur manuellen Segmentierung gezogen, um die Richtigkeit der Neuberechnung zu validieren. Es zeigte sich, dass die Abweichungen von der hinterlegten Variablen auf Ungenauigkeiten älterer Methoden zur Erstellung dieser Variablen beruhen und der Einsatz von Corcodan bessere Segmentierungen weniger fehleranfällig ist. Somit zeigt sich in einer Anwendung an Kohortendaten, dass eine Neuberechnung dieser Variablen sinnvoll und für kohortenübergreifende Studien möglicherweise unerlässlich ist. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse steht noch aus und die Bereitstellung des Quellcodes wird bei Paperveröffentlichung vollzogen.

WP2 (Generierung und Test einer geschlossenen Softwareumgebung)

In WP2 war es geplant, Docker-Container zu erstellen, um einen einfachen Zugriff der Methoden bei den Projektpartnern zu ermöglichen. Da die Arbeit an WP1 mehr Zeit als geplant in Anspruch genommen hatte, wurde dieses Arbeitspaket zurückgestellt. Es ist vorgesehen über das Projektende hinaus Quellcode mit der Veröffentlichung der Segmentierungsmethodik zur Verfügung zu stellen.

WP3 (Datenscreening und Verfeinerung der Krankheitsklassifizierung)

Im Zuge der Bearbeitung von WP3 wurde an einer Segmentierungssoftware und eines Python-basierten Screeningtools mit intuitiver und interaktiver grafischen Benutzeroberfläche gearbeitet, die das Screening der Original- und vorverarbeiteten Daten ermöglicht. Dieses war für die (Wieder-)Nutzung der bereitgestellten Methoden von AP1 geplant. Im Rahmen der Projektlaufzeit konnte eine Rohfassung einer quelloffenen Segmentierungssoftware und eines Python-basierten Screeningtools fertig gestellt werden, die entsprechend verfügbare Methoden aufruft und Ergebnisse visuell darstellt.

Dabei wurden Möglichkeiten zur Erstellung einer graphischen Benutzeroberfläche (GUI) zum EKG-Import, der Anwendung der erarbeiteten Methoden bis zur Ergebnispräsentation in den Programmierumgebungen R, Python und Angular erprobt. Zur Erstellung und Speicherung von menschlichen EKG-Segmentierungen und der Klassifikation von Herzschlägen wurde ebenfalls eine GUI erstellt, die es ermöglicht, möglichst zeiteffizient eine Referenzannotation für ein EKG zu erstellen.

Die Integration von Krankheitshierarchien und Methoden der automatisierte Krankheitsklassifizierung konnte aus Zeitgründen bis zum Ende der Projektlaufzeit nicht realisiert werden. Ebenso wurde bislang der Import von Variablen aus den Studiendatenbanken noch nicht integriert.

WP4 (Kommunikation des digitalen Fortschritts/Wissenstransfer)

Es war ursprünglich geplant, Video-Tutorials für die Benutzung der programmierten Tools zu erstellen und es waren diesbezüglich Schulungen an den beteiligten Standorten vorgesehen. Da zum Projektende nur eine Rohfassung der Tools fertiggestellt worden ist, wurde diese Arbeitspaket nicht vollständig umgesetzt.

Ergebnisse des Projekts wurden auf der internationalen Konferenz Computing in Cardiology 2022 und national auf dem Young-DZHK-Retreat 2022 vorgestellt.

2. den wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises,

Die beantragte Förderung des Zuwendungsempfängers belief sich auf 79.521,56€. Davon waren 3.000€ für Inlands- und Auslandsreisen vorgesehen, 180€ für Software, der verbleibende Teil für Personal. Insgesamt wurden von den bewilligten Mitteln 76.575,04€ verausgabt. Davon wurden 71.363,23€ für einen akademisch Beschäftigten, 2658,72€ für studentische Hilfskräfte, 186.96€ für Software und 2.366,13€ Reisemittel verausgabt. Die bewilligten Mittel wurden für die erfolgreiche Bearbeitung wirtschaftlich, sparsam und nach Maßgabe der Förderrichtlinien eingesetzt. Die entstandenen Ausgaben sind nachweislich korrekt und überschreiten nicht die bewilligte Zuwendung.

3. der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit,

Durch bestehende Datennutzungsverträge und vorhergehende Arbeiten und Erfahrungen im Umgang mit den Studiendaten, EKGs und Programmierkenntnissen, konnte trotz der begrenzten Dauer und Mittel des Kooperationsprojektes konstruktiv und produktiv zum Arbeitspaket 1 gearbeitet werden. Die im Bericht dargestellten Arbeiten waren notwendig, um die Studienziele zu erreichen und wurden dem Umfang und Verzögerungen angemessen durchgeführt. Neben den Arbeiten am AP1 wurden auch die notwendigen Maßnahmen an den APs 2-4 verzögert, wobei ebenfalls komplexe methodische Aspekte eine Rolle spielten. Insgesamt war der Bearbeitungsprozess länger und komplexer als erwartet, was dazu führte, dass einige Ziele nicht vollständig erreicht werden konnten, wie in II.1 dargelegt. Ohne die Nutzung des *DZHK-Excellence Grant on advancing digital aspects*, hätten die zugrundeliegenden wissenschaftlichen Fragestellungen und Arbeiten zur Datenverarbeitung und -Präsentation nicht durchgeführt werden können.

4. dem voraussichtlichen Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans mit Zeithorizont,

Das Hauptziel dieses Projektes war es, eine standardisierte EKG-Verarbeitungspipeline für die AI/ML-basierte Klassifizierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bereitzustellen. Zu diesem Zweck konnten neue Erkenntnisse zu Verarbeitungsmethoden gewonnen werden, die zu einer Vereinheitlichung und optimalen Verarbeitung von EKGs aus verschiedenen Datenquellen nützlich sein wird. Es hat sich zudem gezeigt, dass die Qualität der bisherig gespeicherten EKG-Variablen durch den Einsatz neuer Methoden der Segmentierung erhöht werden kann und der studienübergreifende Einsatz zur Vergleichbarkeit von EKG-bezogener Studienergebnissen beitragen kann. Die im Rahmen des Projektes erstellte menschlich Segmentierungen können für weitere AI/ML-Projekte zum Beispiel zur Kontrolle und Bias automatisierter Algorithmen weiterverwendet werden. Der Ausbau der Benutzeroberfläche und Tools für zur Nutzung auf EKGs anderer Kohortenstudien wird über das Projektende angestrebt.

5. dem während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen,

Während der Arbeiten zu diesem Projekt wurden mehrere weitere Arbeiten zum Einsatz von KI auf EKGs veröffentlicht. Besonders nennenswert sind hierbei prospektive Studien, die den Nutzen von Modellen gezeigt haben, die zuvor auf Grundlage von Kohorten entwickelt worden sind (DOIs: 10.1016/S0140-6736(22)01637-3, 10.1038/s41591-022-02053-1). Diese Studien zeigen, dass Kohortengenerierte Modelle ebenfalls prospektiv validiert werden könnten. Weitere KI-Modelle sind auch zur EKG-Segmentierung veröffentlicht worden (z.B. DOI: 10.1038/s41598-023-37773-y). Insgesamt ist dies ein sich rasch entwickelndes Feld, das voraussichtlich Einzug in den klinischen Alltag erhalten wird. Aufgrund des verstärkten Einsatzes von KI-Methoden zur Erstellung von EKG-Variablen ist zu erwarten, dass der Vergleich von Studiendaten in Zukunft schwieriger wird.

6. den erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses.

Bereits erfolgte Veröffentlichung und Präsentation

- Orale Präsentation von Jader Giraldo Guzmán auf dem YDZHK Retreat 2022, Potsdam, 28-30 September 2022: Giraldo Guzmán, Vollmer. *Predicting NT-proBNP as a marker for chronic heart failure from the ECG using deep learning*
- Posterpräsentation von Jader Giraldo Guzmán und Marcus Vollmer auf der Computing in Cardiology 2022, Tampere, 28-30 September 2022: Vollmer, Giraldo Guzmán. *Efficiency of different heartbeat detection methods by using alternative noise reduction algorithms*
- Short Videopräsentation von Marcus Vollmer zum Poster auf der Computing in Cardiology 2022 als Hybridbeitrag, Tampere, 28-30 September 2022: Vollmer, Giraldo Guzmán. *Efficiency of different heartbeat detection methods by using alternative noise reduction algorithms*. <https://grypstube.uni-greifswald.de/videos/embed/48c15325-c79a-4d46-a637-fa8c8677c95a>
- Konferenzpaper der Computing in Cardiology. Vollmer, Giraldo Guzmán (2022). *Efficiency of different heartbeat detection methods by using alternative noise reduction algorithms*. Preprint: https://cinc.org/2022/Program/accepted/34_Preprint.pdf

Weitere Veröffentlichungen sind für das Jahr 2024/2025 geplant. U.a.:

- Peer-Reviewed Paper zum Segmentierungstool Corcodan im Vergleich mit alternativen Methoden
- Peer-Reviewed Paper zum Vergleich von Methoden der Klassifikation von Herzschlägen und des Grundrhythmus' zum menschlichen Goldstandard.

14.03.2024

Datum, Unterschrift Projektleiter*in