Analyse non linéaire des fluctuations du rythme cardiaque par la méthode DFA

P.A. Absil‡, R. Sepulchre‡, A. Bilge†, P. Gérard∗

‡*Institut d'électricité Montefiore B28,* †*CHU de Liège,* ∗*Institut de Mathématique.*
Université de Liège, 4000 Liège Sart Tilman, Belgium.
email : absil@montefiore.ulg.ac.be. Fax : +32-4-366 29 89

Résumé

Après un bref tour d'horizon des techniques classiquement utilisées pour étudier la variabilité du rythme cardiaque, nous montrons comment le traitement du signal RR par la méthode DFA permet d'aider à diagnostiquer la décompensation cardiaque.

I. Introduction

L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque (ou HRV, Heart Rate Variability) a déjà une longue histoire. La technique de l'électrocardiographie est devenue réellement opérationnelle en 1903 avec l'apparition du galvanomètre à corde, mais il n'a pas fallu attendre ce moment pour que l'homme prenne conscience de la variabilité de son rythme cardiaque. Par exemple, la corrélation entre la fréquence cardiaque et la respiration est observable par une simple prise de pouls.

L'ECG (électrocardiogramme) s'est aisément imposé comme outil de base pour la mesure du rythme cardiaque, et ce essentiellement pour deux raisons. D'une part, l'ECG est un signal facile à acquérir — il suffit de placer quelques électrodes sur la peau du patient et d'enregistrer le signal électrique obtenu. D'autre part, le tracé ECG d'une révolution cardiaque présente un pic marqué, appelé pic R. Ce pic haut et étroit, qui correspond à la contraction des ventricules, est aisément localisable avec grande précision. L'intervalle de temps RR entre deux pics R (Figure 1) donne accès au *temps de révolution cardiaque* et la suite des temps RR, ou *série RR* (appelée aussi *tachogramme*), permet de connaître l'évolution du rythme cardiaque d'un patient.

Malgré la banalisation des enregistrements ECG, l'étude du HRV a connu un intérêt plutôt limité jusqu'en 1987. Cette année-là, des chercheurs américains, Klieger et collaborateurs, ont montré que la réduction de l'écart-type des temps de révolution cardiaque est un signe qui permet de pronostiquer une propension à la maladie cardiaque [Klieger 1987]. Depuis, on a vu fleurir un nombre impressionnant de méthodes destinées à mesurer la variabilité du rythme cardiaque. L'enjeu est de taille car la maladie cardio-vasculaire est la première cause de mortalité dans le monde.

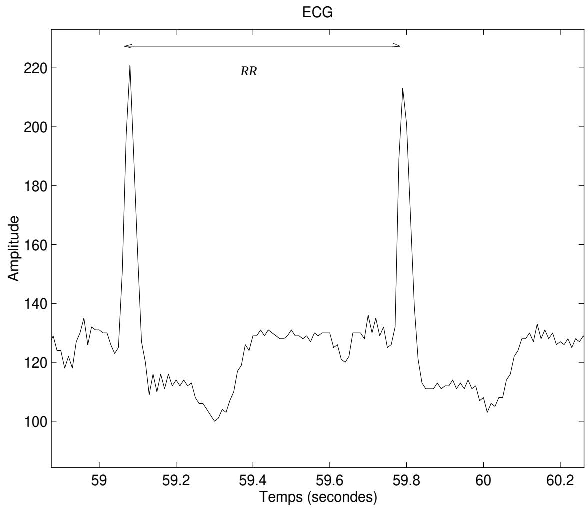

Fig. 1: Espace RR.

Pour l'ingénieur ou le physicien, la série RR est un signal discret $RR[n]$ volumineux (environ 100 000 valeurs pour un ECG de 24h) que l'on peut soumettre à des méthodes de traitement du signal dans le but de dégager des différences entre les séries RR de patients sains et celles de patients malades.

Si les battements du cœur étaient parfaitement réguliers, la série RR donnerait lieu à un signal constant. La Figure 2 révèle qu'il n'en est pas ainsi et que la série RR est, à l'image d'un indice boursier ou d'un signal aléatoire, soumise à des fluctuations importantes.

Les premières méthodes utilisées par les cardiologues furent les méthodes classiques de traitement du signal, tantôt "temporelles" (calcul de différents paramètres statistiques de position et de dispersion sur la série RR, tels l'écart-type popularisé par Klieger), tantôt "fréquentielles" (distribution spectrale de l'énergie dans les basses et hautes fréquences) [Task Force 1996, Bilge 1997].

Par la suite, le développement de la théorie du chaos a introduit une série de nouveaux tests essentiellement destinés à déceler le déterminisme d'un signal et à en évaluer la complexité. Citons la reconstruction du portrait de phase, les sections de Poincaré, les exposants de Liapounov et l'entropie de Kolmogorov [Babloyantz 1988].

Le présent article étudie la loi qui gouverne l'évolution des corrélations à long terme dans les fluctuations de la série RR. Des études récentes ont en effet montré un comportement en loi de puissance dans de nombreux signaux biologiques [Peng 1996]. Comme nous le verrons, un tel comportement traduit une absence de temps caractéristique (ou une invariance d'échelle) qui peut être interprétée comme un indice favorable à la survie de l'organisme vivant dans la mesure où elle traduit une robustesse du système par rapport à son environnement.

Notre étude s'appuie sur la fonction DFA (Detrended Fluctuation Analysis) proposée dans [Peng 1994] et appliquée au rythme cardiaque dans [Peng 1996, Goldberger 1997]. Dans cet article, les fonctions DFA de différentes séries RR sont approximées par des lois de puissance n^α et des différences sont observées entre les indices α de patients sains et ceux de patients malades.

Des conclusions similaires sont observées dans notre étude. En outre, nous définissons un paramètre `residu`, destiné à mesurer l'écart entre une fonction DFA donnée et son approximation en loi de puissance. En extrapolant l'interprétation physiologique suggérée plus haut, un résidu important traduirait en effet une adaptabilité réduite du cœur à des perturbations extérieures.

Après avoir défini la fonction DFA et les indices qui y sont attachés, nous l'appliquons dans un premier temps à différents bruits pour en déduire l'interprétation évoquée ci-dessus. Ensuite, nous appliquons le calcul de ces indices à 38 patients décompensés cardiaques. L'étude statistique permet de mettre en évidence le pouvoir discriminant des indices DFA. En particulier, un résidu élevé est obtenu chez des patients décédés ou greffés par la suite, confirmant un lien possible entre la sévérité de la maladie et présence de temps caractéristiques.

II. Définition de la DFA

La méthode de calcul de la *Fonction DFA* (que nous noterons F-DFA ou simplement $F[n]$) et de ses coefficients caractéristiques (que nous noterons α-DFA), est présentée dans un article de Peng et collaborateurs [Peng 1996]. Nous la détaillons ci-dessous.

A. La Fonction DFA (F-DFA)

Considérons une série $B[i], i = 1, \ldots, N$, dont nous voulons calculer la F-DFA. Cette série peut être la série des intervalles de temps RR entre les contractions ventriculaires d'un cœur, ou tout autre chose (voir par

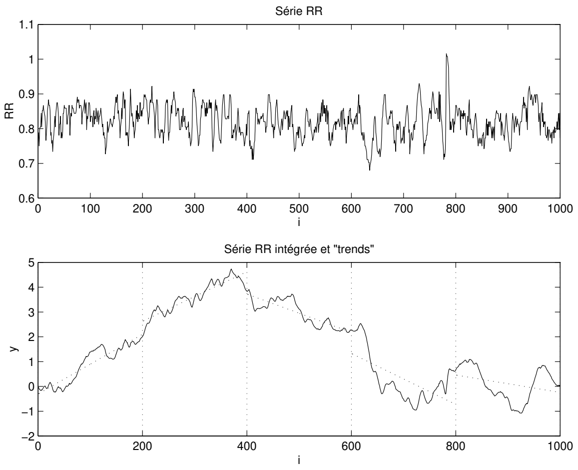

FIG. 2: Calcul de la fonction DFA

exemple [Vandewalle 1997] pour son utilisation dans l'analyse de fluctuations boursières).

On commence par calculer l'intégrale indéfinie de B selon

$$y[k] = \sum_{i=1}^{k} [B(i) - \bar{B}] \qquad (1)$$

où $\bar{B}$ est la moyenne de B évaluée sur la série. Notons que la présence de $\bar{B}$ dans la formule n'a aucune influence sur la valeur finale de $F[n]$. On l'introduit pour des raisons numériques. Il s'agit d'une part de limiter les risques d'overflow, et d'autre part d'éviter d'être amené à la longue à additionner de petits nombres à un très grand nombre.

Ensuite, on divise $y[k]$ en fenêtres d'égale longueur, n. En général, il n'est pas possible de répartir exactement les N points de la série en fenêtres de longeur n. Pour chaque valeur de n, nous noterons par $\tilde{N}$ le plus grand multiple de n inférieur ou égal à N.

Dans chaque fenêtre, un segment de droite est adapté aux données $y[k]$ au sens des moindres carrés, et on appelle $y_n[k], k = 1, \ldots, \tilde{N}$, le signal formé par l'ensemble de ces segments successifs (voir Figure 2, où $n = 200$). On peut alors, dans chaque fenêtre, retirer la tendance linéaire locale de la série ("to detrend"), en soustrayant $y_n[k]$ de la série $y[k]$.

A chaque valeur de n, on associe la valeur de F-DFA, calculée par

$$F[n] = \sqrt{\frac{1}{\tilde{N}} \sum_{k=1}^{\tilde{N}} \left(y[k] - y_n[k]\right)^2} \qquad (2)$$

Elle caractérise la fluctuation (au sens de la racine de la valeur quadratique moyenne) de l'intégrale indéfinie de $B[i]$, corrigée de sa tendance ("detrended").

B. Les α-DFA

L'étape suivante consiste à rechercher la loi en puissance γn^α qui approxime le mieux la fonction $F[n]$. Pour cela, on recherche la droite qui approxime, au sens des moindres carrés, le graphe de $\log F$ en fonction de $\log n$. La pente de cette droite fournit le coefficient α-DFA.

C. Les résidus

La démarche conduisant à la définition des α-DFA partait du principe que la fonction DFA liée à une série RR suit assez fidèlement une loi en puissance.

Les lois en puissance, de forme générale $F(n) = \gamma n^\alpha$, jouissent de la propriété suivante [Stanley 1993]. Elles restent inchangées (à une constante multiplicative près) lorsqu'on dilate leur variable indépendante n :

$$F(\lambda n) = \gamma \lambda^\alpha n^\alpha = \text{Cte } F(\alpha).$$

Les lois en puissance sont en outre les seules lois à vérifier cette propriété.

Ceci signifie que les lois en puissance n'ont pas de longueur caractéristique qui permettrait de détecter les opérations de dilatation. Or, l'absence de temps caractéristique est un atout dans les systèmes biologiques, car elle permet d'éviter le phénomène de "mode-locking" de nature à restreindre les capacités de réponse fonctionnelle des organismes [Peng 1996].

Dès lors, il paraît opportun de chercher à quantifier la rigueur avec laquelle la fonction DFA suit une loi en puissance. C'est dans cette optique que nous définissons un nouveau paramètre, le `residu`, comme l'écart-type résiduel de l'approximation au sens des moindres carrés à laquelle on se livre pour obtenir le coefficient α-DFA :

$$\texttt{residu} = \sqrt{\sum_n (\log F[n] - \alpha \log n - \log \gamma)^2}$$

L'idée est la suivante : un grand résidu caractérise une fonction DFA qui s'éloigne fort d'une loi de puissance, révélant la présence de temps caractéristiques et une mauvaise adaptabilité de la fonction cardiaque.

III. Application à des bruits colorés

Avant de tester la fonction DFA sur de véritables séries RR, nous allons tenter de cerner sa signification en la calculant pour quelques signaux aléatoires que nous supposerons toujours, pour une question de simplicité, stationnaires au sens large[1] [Karlin 1975] et d'espérance mathématique nulle.

La terminologie *"bruit coloré"* fait référence aux dénominations suivantes. Un *bruit blanc* est un signal aléatoire non corrélé : $R[s] = 0$, $\forall s \neq 0$. On l'appelle blanc parce que sa densité spectrale de puissance (PSD, notée $S(f)$), définie comme la transformée de Fourier de $R[s]$, est constante. Toutes les fréquences sont donc présentes avec un poids équivalent dans un bruit blanc, de même que toutes les fréquences sont présentes de manière équivalente dans une lumière blanche. Un *bruit brun* est l'intégrale indéfinie d'un bruit blanc. C'est un mouvement brownien (l'adjectif "brun" est la traduction de l'anglais "brown"). La PSD d'un bruit brun est proportionnelle à f^{-2} dans le cas d'un signal en temps continu. Si le signal aléatoire est en temps discret, la PSD se comporte en f^{-2} dans le domaine des basses fréquences, car $S(f) \div 1/f^2(1+O(f^2))$. On appelle *bruit rose* tout signal aléatoire dont la PSD évolue comme $1/f$.

Les bruits roses, ou presque roses, sont extrêmement fréquents dans la nature [Milotti 1998, Schroeder 1991]. Citons les résistances des semi-conducteurs, l'activité solaire, le débit du Nil, et le rythme cardiaque dans une certaine mesure (comparer les Figures 3 et 4).

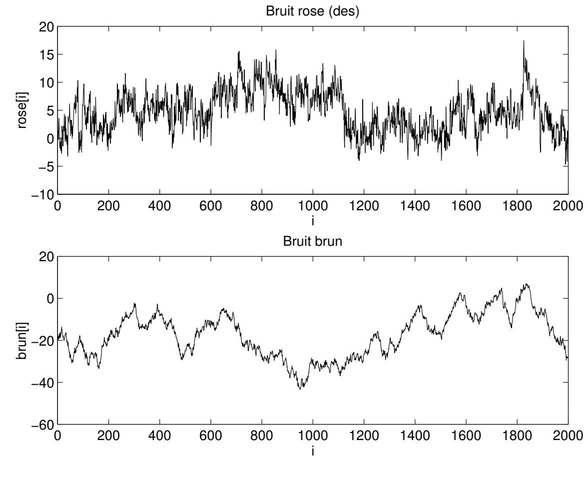

FIG. 3: Echantillons de bruits rose (obtenu par la méthode des dés) et brun (obtenu par intégration d'un bruit blanc gaussien).

L'article de Peng [Peng 1996] annonce que l'α-DFA respectivement d'un bruit blanc, rose et brun, vaut 0.5, 1 et 1.5. Nous l'avons testé numériquement et vérifié analytiquement [Absil 1998]. Le Tableau 1 résume ces résultats.

IV. DFA et décompensation cardiaque

A. Prétraitement

Dans le cas où $B[i]$ est une série RR, il est préférable de lui appliquer un prétraitement pour

[1] Le processus aléatoire $X[t]$ est dit *stationnaire au sens large*, ou encore *stationnaire du second ordre*, lorsque $E(X[t])$ est fini et indépendant de t, et que $R[s] \triangleq E(X[t]X[t+s])$ est fini et ne dépend pas de t. Dans le cas d'une série RR de 24 heures, il s'agit inévitablement d'une hypothèse simplificatrice, à cause notamment des rythmes circadiens. Peng [Peng 1996] signale en outre que le rythme cardiaque est souvent hautement instationnaire.

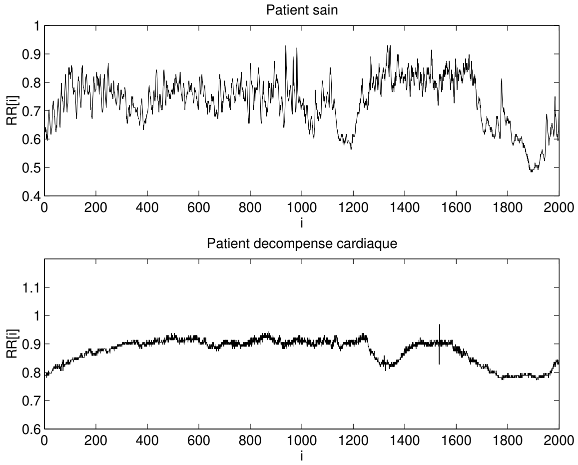

FIG. 4: Au-dessus : portion de la série RR d'un patient sain. En dessous, portion de la série RR d'un patient décompensé cardiaque.

Type de bruit	PSD	α-DFA
"Transparent"	f^2	0
Blanc	f^0	0.5
Rose	f^{-1}	1
Brun	f^{-2}	1.5

TAB. 1: DFA appliquée à des bruits colorés.

éliminer les artefacts tels que les extrasystoles ou la non-détection d'un pic R. Avant de soumettre nos séries RR à la DFA, nous leur avons appliqué le prétraitement suivant, proposé par Goldberger et son équipe [Goldberger 1997].

1. Pour chaque ensemble de cinq intervalles RR consécutifs, on calcule une moyenne locale qui exclut l'intervalle médian : $RR\text{mean}[i] = (RR[i-2]+RR[i-1]+RR[i+1]+RR[i+2])/4$.

2. L'intervalle central, $RR[i]$, est considéré comme un "outlier" sauf s'il se situe dans un intervalle de 20% autour de $RR\text{mean}[i]$, c'est-à-dire, sauf si $0.8 \times RR\text{mean}[i] < RR[i] < 1.2 \times RR\text{mean}[i]$. Tous les intervalles identifiés comme outliers sont rejetés, et on reconstruit une nouvelle série RR avec les intervalles restants.

B. L'état de la question

Des études antérieures ont montré [Peng 1993, Peng 1996] que les patients souffrant de décompensation cardiaque, ou Congestive Heart Failure (CHF), ont des α_1 anormalement petits et des α_2 anormalement grands (le paramètre α_1 est calculé sur $F[n]$ pour $n \leq 15$, et α_2 pour $n \geq 16$).

Nous référant à la section consacrée aux bruits colorés, cela signifie qu'ils ont une dynamique cardiaque anormalement "claire" à court terme (la PSD de leur série RR est en $1/f^\gamma$ avec γ anormalement petit sur les grandes valeurs de f, soit $f > 0.1$ environ) et anormalement "sombre" à long terme (la PSD de leur série RR est en $1/f^\gamma$ avec γ anormalement élevé pour les petites valeurs de f).

C. Etude clinique

Nous avons appliqué la DFA à un groupe de décompensés cardiaques dans un double but : vérifier la corrélation observée par [Peng 1996] entre les indices DFA et la décompensation cardiaque, et tenter de dégager une corrélation entre les indices tirés de la DFA et la mortalité des patients, avec une attention particulière portée au paramètre `residu`.

La base de données utilisée présentait les caractéristiques suivantes :

- Le groupe d'étude comporte 38 patients.
- Les patients sont répartis par classes de Weber, sur une échelle allant de 0 (patient sain) à 4 (patient gravement décompensé). Le test de Weber se base sur la mesure de la consommation d'oxygène pendant l'effort.
- Un suivi de 4 ans a été effectué pour les patients décompensés. Ils ont été classés dans un des trois groupes de pronostic suivants : décès ou greffe – accident cardiaque – bonne santé.
- Pour chaque patient, nous disposons d'un enregistrement Holter de 24 heures, sur lequel nous avons effectué des analyses classiques et l'analyse DFA.

La Figure 5 montre comment les patients des différentes classes de Weber se répartissent selon leurs valeurs de α_1 et α_2. On voit clairement se dessiner des zones de peuplement, ce qui montre que les α ont une valeur discriminante pour la décompensation cardiaque. Cette observation confirme les résultats obtenus par Peng.

V. Analyse statistique des résultats

A. Présentation

Grâce au suivi de 4 ans du groupe de patients décompensés cardiaques, chaque sujet peut être placé dans un des trois groupes de pronostic (`prognos`) suivants :

G1. Décès ou greffe (10 patients)
G2. Accident cardiaque (10 patients)
G3. Suivi normal (18 patients)

Nous avons étudié les corrélations entre ces trois groupes et les paramètres de variabilité suivants :

1. Paramètres physiologiques
   - `weber` : classe de Weber du patient. Ce paramètre mesure la consommation d'oxygène à l'effort, sur une échelle allant de 0 (patient

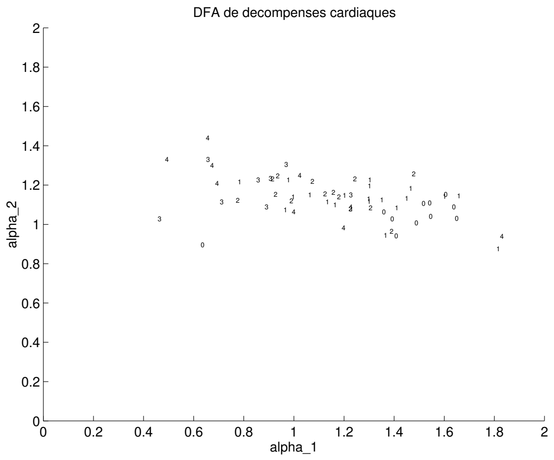

FIG. 5: Carte de répartition des groupes de décompensés cardiaques selon les valeurs des coefficients DFA α_1 et α_2. A chaque patient du test correspond un point du graphe. Les numéros correspondent aux classes de Weber.

sain) à 4 (patient gravement décompensé cardiaque).

– FE : fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG). C'est la fraction éjectée du sang contenu dans le ventricule gauche lors de chaque battement du cœur.

2. Paramètres classiques déduits de l'ECG.
   – SDNN : écart-type de la série RR.
   – HF : poids des hautes fréquences dans la décomposition spectrale.
   – LF : poids des basses fréquences dans la décomposition spectrale.
3. Paramètres DFA déduits de l'ECG.
   – `alpha1` : coefficient α_1-DFA.
   – `alpha2` : coefficient α_2-DFA.
   – `resid1` : residu1 de la DFA ($n \leq 15$).
   – `resid2` : residu2 de la DFA ($n \geq 16$).

L'indice FE est en relation directe avec l'insuffisance cardiaque puisqu'il renseigne sur la capacité du ventricule gauche à pomper le sang à travers l'aorte afin de l'acheminer aux différentes parties du corps. Une diminution de FE se traduit par une diminution de la performance cardiaque et s'accompagne d'une mortalité importante. En outre, la procédure de mesure de FE est plus rigoureuse que celle de `weber` dont le succès repose en partie sur la bonne coopération du patient lors du test d'effort.

Cependant, c'est `weber` qui est le "gold standard" actuel pour l'évaluation de la décompensation cardiaque car il reflète bien l'état physiologique général du patient : la consommation d'oxygène diminue en fonction de la sévérité de l'altération de la fonction cardiaque. On considère aujourd'hui que les patients qui ont une consommation d'oxygène inférieure à 15 ml/kg/min sont candidats à une greffe cardiaque.

Les autres indices mesurent la variabilité du rythme cardiaque. Les SDNN, HF et LF sont des indices dits "classiques" dont la valeur pronostique est bien établie. Le paramètre SDNN représente l'écart-type de la série RR, tandis que les paramètres HF et LF fournissent la pondération fréquentielle de la série RR, respectivement dans les intervalles $0,15\text{Hz} < f < 0,40\text{Hz}$ et $0,04\text{Hz} < f < 0,15\text{Hz}$ [Task Force 1996].

B. Conclusions

Voici les enseignements saillants de l'étude statistique [Absil 1998] :

– Les paramètres tirés de la DFA se révèlent utiles en complément des paramètres physiologiques `weber` et FE pour reclasser les patients dans les trois groupes de pronostic. En cela, il sont souvent plus efficaces que les paramètres classiques de quantification de la variabilité du rythme cardiaque, tels SDNN et LF.

– Parmi les 38 patients étudiés, trois d'entre eux possèdent un `resid2` particulièrement élevé : 0.45, 0.40 et 0.12, alors que les autres se situent sous 0.04 et que la moyenne est de l'ordre de 0.01. Les trois patients en question sont décédés ou ont été greffés (groupe G1). Cela veut donc dire que tous les patients chez qui on a mesuré un grand résidu ont dû être greffés ou sont décédés ultérieurement.

  Cette constatation conforte l'interprétation physique suggérée dans l'introduction. Un grand résidu traduit un comportement F-DFA éloigné d'une loi de puissance, et serait signe d'une adaptabilité cardiaque réduite. A notre connaissance, c'est la première fois qu'une étude met ce comportement aussi clairement en évidence, même si les trois cas ne peuvent pas être considérés comme statistiquement significatifs.

– Parmi les paramètres tirés de la DFA, aucun ne permet à lui seul de réaliser un bon reclassement des patients dans les trois groupes de pronostic. Cependant, on assiste à une séparation significative des valeurs des α-DFA entre les trois groupes.

– Lorsqu'on fait seulement la distinction entre les décédés et les non-décédés, le paramètre α_1-DFA a une valeur pronostique pratiquement équivalente au classique indice de Weber. Sous réserve de confirmation par une étude à plus grande échelle, cette découverte devrait avoir un retentissement non négligeable dans la communauté des cardiologues.

Références

[Absil 1998] P.A. Absil. *Analyse non linéaire de signaux cardiologiques en vue d'applications cliniques.* Travail de fin d'études, Université de Liège (1998).

[Babloyantz 1988] A. Babloyantz and A. Destexhe. *Is the normal heart a periodic oscillator ?* Biol. Cybern. **58**, 203-211 (1988).

[Bilge 1997] A. Bilge, P. Gérard, L. Piérard. *L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque.* Cardioscopie, 45, 1997.

[Goldberger 1997] KKL Ho, GB Moody, C-K Peng, JE Mietus, MG Larson, D Levy, AL Goldberger *Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics.* Circulation, Vol 96, No 3, 842-848, 5 August 1997.

[Karlin 1975] S. Karlin and H. Taylor. *A first course in stochastic processes. Second edition.* Academic Press, 1975.

[Klieger 1987] Klieger GM, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.* Am. J. Cardiol. (1987), 59 : 256-262.

[Milotti 1998] Edoardo Milotti. *Le bruit en 1/f.* Pour la Science, No 246, avril 1998.

[Peng 1993] Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. *Long-range anticorrelations and non-gaussian behavior of the heartbeat.* Physical Review Letters, 70 :1343-1346, 1 March 1993.

[Peng 1994] Peng CK, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE and Goldberger AL. *Mosaic organization of DNA nucleotides.* Physical Review E, 49,2 :1685-1689, February 1994.

[Peng 1996] Peng CK, Havlin S, Hausdorff JM, Mietus J, Stanley HE, Goldberger AL. *Fractal mechanisms and heart rate dynamics : long-range correlations and their breakdown with disease.* J. Electrocardiology 1996 ; 28 :59-65.

[Schroeder 1991] Manfred Schroeder. *Fractals, chaos, power laws : minutes from an intinite paradise.* W. H. Freeman and Company, New York, 1991.

[Stanley 1993] H.E. Stanley, S.V. Buldyrev, A.L. Goldberger, S. Havlin, C.-K. Peng and M. Simons. *Long-range power-law correlations in condensed matter physics and biophysics.* Physica A 200 (1993) 4-24.

[Task Force 1996] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart Rate Variability – Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.* Circulation, Vol 93, No 5, 1043-1065, 1 March 1996.

[Vandewalle 1997] N. Vandewalle, M. Ausloos. *Coherent and random sequences in financial fluctuations.* Physica A 246 (1997) 454-459.