

Evaluation de la maturation des bébés prématurés par graphe de visibilité

NADINE KHODOR^{1,2}, GUY CARRAULT^{1,2}, HUGUES PATORAL³, ALAIN BEUCHEE⁴, PATRICK PLADYS⁴

¹ INSERM, U1099, Rennes, France

² Université de Rennes 1, LTSI, Rennes, France

Campus de Beaulieu, Université de Rennes 1, 35042 Rennes, France

³ CHU Saint Etienne, Service de Néonatalogie Saint Etienne, France

Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-jarez, France

⁴ CHU Rennes, Service de Néonatalogie Rennes, France

16 Boulevard de Bulgarie, 35200 Rennes

^{1,2} nadine.khodor@univ-rennes1.fr, guy.carrault@univ-rennes1.fr,

³ hugues.patural@chu-st-etienne.fr,

⁴ alain.beuchee@chu-rennes.fr, patrick.pladys@chu-rennes.fr.

Résumé – Dans cette étude l’algorithme de la visibilité, qui convertit une série temporelle en un graphe dit de visibilité d’une façon simple et rapide, a été adapté pour caractériser le comportement complexe de la variabilité cardiaque chez des bébés prématurés dans le but d’évaluer leur maturation. Sur le plan des méthodes, on montre que des paramètres extraits du graphe de visibilité apportent des nouvelles informations et qu’ils sont très corrélés avec des paramètres non linéaires existant de la littérature (*sample entropy*, *entropie approximée*, *detrended fluctuation analysis*). Sur le plan clinique, l’association d’un ensemble des paramètres linéaires et non linéaires de la variabilité cardiaque avec les paramètres de la visibilité montre une bonne séparation entre un groupe de 25 bébés nés à terme et un autre de 16 bébés prématurés d’âge gestationnel inférieur à 32 semaines. Ces constats témoignent que les bébés prématurés ont une activité sympathique plus élevée et une modification du comportement de la fréquence cardiaque par rapport aux bébés nés à terme. De plus, la variabilité cardiaque chez les prématurés crée un réseau complexe moins dynamique que celui des bébés nés à terme.

Abstract - In this study, the visibility algorithm, which is a fast and simple method that converts a temporal series into a graph, was used to characterize the complex behavior of cardiac variability for the evaluation of the maturation of premature babies. In terms of methods, it is shown that some of the parameters extracted from the visibility graph provide new information and others are highly correlated with existing nonlinear parameters of the literature (entropy sample, approximate entropy, fluctuation analysis values). Clinically, the association of a set of linear and non-linear parameters of cardiac variability with the visualization parameters shows a good separation between a group of 25 babies born at term and another of 16 preterm babies with less than 32 weeks of gestational age. These findings indicate that premature babies have a higher sympathetic activity and a reduction in the overall change in heart rate compared to babies born at term. In addition, cardiac variability in preterm infants creates a complex network less dynamic than that of full term babies.

1 Introduction

La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est un processus dynamique complexe, caractérisé par des comportements irréguliers et non linéaires. L’exploitation de ces caractéristiques permet de mieux comprendre les mécanismes de régulation de la fonction cardiaque. Des méthodes qui transforment des séries temporelles en réseaux complexes ont retenu une attention particulière récemment dans l’étude de la VFC. Marwan *et al* ont analysé la variabilité cardiaque en utilisant le réseau de récurrence pour prédire la pré-éclampsie chez les femmes enceintes [1], Sun *et al* ont réalisé des analyses sur les intervalles RR des patients souffrant d’une fibrillation auriculaire par la méthode de réseau du cycle [2]. Récemment [3], l’algorithme de visibilité a été introduit comme une nouvelle méthode pour analyser les séries temporelles en les convertissant en un graphe qui hérite différentes propriétés des séries temporelles. Cette méthode est caractérisée par sa simplicité et sa rapidité de calcul. Elle a fourni des

résultats pertinents comme ceux obtenus par Shao *et al* qui a montré une différence significative dans l’indice dit d’assortivité, qui quantifie la préférence d’un nœud à s’attacher à un autre avec un nombre de liens comparable ou différent, entre des patients souffrant d’insuffisance cardiaque congestive et un groupe normal [4]. De même, Li *et al* a montré l’intérêt de l’algorithme de visibilité pour la détection et la prédiction de l’apparition de fibrillation ventriculaire [5].

Cette étude a pour objectif d’évaluer l’importance de l’algorithme de visibilité et ses paramètres pour évaluer la maturation de la variabilité cardiaque chez les bébés prématurés. Il s’agit aussi d’étudier la corrélation entre ces paramètres et les paramètres plus usuels (linéaires et non linéaires) estimés de la variabilité cardiaque afin d’extraire également des interprétations physiologiques des variables résultants de la transformation en réseau complexe.

2 Matériels et méthodes

2.1 Population

Les données de la VFC ont été enregistrées à partir de bébés inclus dans deux études antérieures, [6] où les accords éthiques ont été obtenus pour utiliser ces ensembles de données. Différents paramètres de la VFC ont été analysés chez 16 bébés très prématurés (groupe PM) d'âge gestationnel (GA) inférieur à 32 semaines. Ces nouveau-nés ont été étudiés aux alentours de la date du terme théorique et ont été comparés avec 25 nouveau-nés à terme (groupe « AT »), d'âge gestationnel supérieur à 37 semaines et enregistrés aux premiers jours de vie. Les bébés prématurés (groupe « PM », N=16) ont été séparés en deux sous-groupes en fonction de leur prématurité: le groupe très prématuré (TP, N=11) né entre les semaines 28+0 et 31+6 jours et le groupe de prématuré extrême (EP, N=11) né entre les semaines 24+0 et 27+6 jours. L'information sur les stades du sommeil n'était pas connue. Au moment de la mesure, les bébés n'étaient pas soutenus par un support respiratoire.

2.2 Prétraitement des signaux

Les ECG du groupe AT initialement échantillonné à 1000 Hz ont été ré-échantillonnés à 500 Hz afin d'avoir une fréquence d'échantillonnage équivalente pour les deux groupes. Les intervalles RR ont été extraits à l'aide d'une version modifiée de l'algorithme Pan et Tompkins, pour la détection du complexe QRS, y compris les coefficients de filtrage spécifiquement adaptés aux nouveau-nés. Une fenêtre glissante de 5 minutes avec chevauchement de 50% a été utilisée pour le calcul des paramètres de la variabilité cardiaque. Les intervalles RR ont été vérifiés visuellement et le filtre de Kaplan [7] a été appliqué si besoin pour éliminer certains artefacts de la série. Ensuite, toutes les 30 minutes, le segment le plus stationnaire de 5 minutes, en exploitant l'approche proposée par [8], a été retenue.

2.3 Mesure de la VFC

2.3.1 Indices linéaires

Les paramètres linéaires comprennent la moyenne moyRR et l'écart type de l'intervalle RR, le RMSSD (La moyenne quadratique des différences successives de la fréquence cardiaque), le 'skewness' et le 'kurtosis'. Les indices spectraux ont été calculés sur les séries ré-échantillonnées à 10 Hz en utilisant l'interpolation spline : La bande des basses fréquences LF (0.04-0.15 Hz) et la bande des hautes fréquences HF (0.15-0.4 Hz) adaptés aux prématurés et le rapport normalisé de ces indices spectraux LFnu, HFnu et le rapport LF/HF ont été calculés.

2.3.2 Indices non-linéaires

Les indices non linéaires incluent les paramètres : i) de la *Sample Entropy (SampEn)*, calculée en utilisant $m=3$ et $r=0.2$; ii) les coefficients du *Detrended Fluctuation Analysis (DFA)* : DFA1 et DFA2 qui représentent la corrélation à court et à long terme respectivement. Ces exposants ont été évalués avec des fenêtres de longueur allant de 4 échantillons jusqu'à un point de rupture (PR)

optimisé sur la dérivée de la DFA pour DFA1 et du PR jusqu'à la moitié de la longueur de la série pour DFA2.

2.3.3 Le graphe de la visibilité

Dans un graphe de visibilité (GV), chaque point de la série temporelle est transformé en un nœud et la connectivité entre ces nœuds est définie par le critère de visibilité suivant: deux points quelconques (t_i, y_i) et (t_j, y_j) ont une visibilité et deviennent connectés si un autre point (t_k, y_k) tel que $t_i < t_k < t_j$ a [3]:

$$y_k < y_j + (y_i - y_j) \frac{t_j - t_k}{t_j - t_i} \quad (1)$$

Le nombre des liens de y_i est représenté par le degré $k(i)$. Une série temporelle se caractérise par sa séquence de degré, la moyenne de la séquence (MD_V) et la répartition du degré.

Luque et al. [9] ont introduit la visibilité horizontale (VH), qui est un sous-ensemble du GV, dans laquelle (t_i, y_i) et (t_j, y_j) sont connectés si :

$$\forall t_k \in t_i, t_j: y_i > y_k \text{ et } y_j > y_k \quad (2)$$

Par conséquent, un nouveau graphe de visibilité (VD) peut être obtenu en effectuant la différence entre les liens de GV et VH. Ainsi, la moyenne de la séquence de VD est égale à:

$$MD_D = MD_V - MD_H \quad (3)$$

Le graphe de visibilité d'une série temporelle est un graphe non orienté qui reste invariant sous plusieurs transformations de séries (décalage temporel, mise à l'échelle). Plusieurs études ont montré que le graphe hérite des propriétés de la série telles que par exemple la périodicité. L'assortativité (*Assor*) est une propriété importante qui caractérise les réseaux. C'est une mesure globale équivalente à la corrélation de Pearson entre les degrés de chaque couple de nœuds. Un réseau est considéré *assortatif* si les nœuds connectés ont des degrés comparables ($Assor > 0$) [10], sinon le réseau est *disassortatif* ($Assor < 0$).

2.4 Analyse des données

Premièrement, la valeur médiane de chaque paramètre des segments a été calculée pour chaque bébé. Une comparaison statistique a été faite entre les groupes AT et PM en utilisant le test non paramétrique *Mann-Whitney*. Les *p-values* ont été ajustées avec la méthode de *Holm-Bonferroni* en raison de comparaisons multiples. Deuxièmement, une étude de corrélation a été réalisée en utilisant la corrélation de *Pearson* entre les différents paramètres afin d'évaluer la relation linéaire ou non entre les paramètres du GV et les paramètres classiques de la VFC. Enfin, une analyse en composantes principales (ACP) a été effectuée pour étudier la distribution des sujets. Seulement les données des bébés nés à terme (groupe AT) sont utilisées pour calculer les composantes principales et les bébés prématurés sont projetés comme des individus supplémentaires. Afin de montrer l'intérêt des paramètres venant du GV, l'ACP est tout d'abord calculée en utilisant les seuls paramètres classiques linéaires et non linéaires de la VFC et en projetant les paramètres du GV comme variables supplémentaires.

Ceci permet d'étudier dans les premiers plans les liens entre les variables. Puis une nouvelle ACP est effectuée avec cette fois l'intervention des paramètres du GV dans les composantes principales. Les centres de gravité de chaque groupe AT, TP et EP sont ensuite calculés et représentés.

3 Résultats

Le Tab 1 montre la moyenne et l'écart type des valeurs médianes de toutes les fenêtres de 5 min pour chaque paramètre dans les groupes AT et PM ainsi que les *p-values* ajustées résultant de la comparaison entre le groupe AT et le groupe PM qui regroupe les deux sous-groupes TP et EP de bébés prématurés. Il montre une différence significative entre le groupe AT et PM même après ajustement des *p-value* par la méthode de *Bonforreni*, pour moyRR, RMSSD, LFnu, LFHF et Assor. Si la *SampEn* et le DFA1 étaient significativement différents avant l'ajustement des *p-values*, ces derniers perdent légèrement de leur significativité après ajustement.

Tab 1 : Moyenne et écart type des valeurs médianes des segments du groupe AT et PM. Les *p-values* résultants du Mann-Whitney après ajustement

	AT N=25	PM N=16	<i>p-val</i> ajus.
LFHF	4.85±2.14	10.28±6.14	0.014
LFnu	0.58±0.08	0.69±0.07	0.002
HFnu	0.14±0.07	0.087±0.05	0.044
moyRR	490.5±30.8	416.08±31	<0.001
RMSSD	13.95±5.15	7.95±4.71	0.01
Skew	1.06±0.18	0.85±0.23	0.05
SampEn	0.21±0.21	0.45±0.29	0.07
DFA1	1.23±0.11	1.31±0.12	0.09
Assor	0.24±0.03	0.18±0.05	0.007
MD_H	3.92±0.02	3.91±0.02	>0.1
MD_D	21.65±3.85	20.9±4.17	>0.1

L'évolution des paramètres en fonction de l'âge gestationnel est représentée sous la forme de boîte à moustache par catégorie d'âge. Ces dernières (Figure 1) montrent une croissance linéaire de LFnu, du kurtosis, et du skewness et une diminution, également linéaire de MD_H en fonction de l'AG. Ceci illustre que plus l'AG est proche du terme plus les valeurs des paramètres sont proches de celles du groupe AT.

La matrice de corrélation entre les paramètres est représentée sur la Figure 2. Nous avons volontairement représenté ici la corrélation des paramètres du GV avec les paramètres temporels et non linéaires. La figure montre une forte corrélation du MD_H avec la *SampEn* ($r=0.74$ avec $p<0.01$) et le DFA1 ($r=-0.74$ et $p<0.01$) et souligne que les paramètres liés au graphe de visibilité sont directement liés à la complexité.

La Figure 3(a) montre la projection des bébés AT dans le premier plan factoriel lorsque seulement les paramètres classiques linéaires et non-linéaires sont

utilisés pour construire les composantes principales. La contribution de ces paramètres dans la construction des facteurs principaux est représentée dans la figure 3(b) où la 1^{ère} et la 2^{ème} composantes expliquent 42.2% et 14.5% respectivement de la variance. Le premier facteur est très lié à la *SampEn* et au RMSDD et marque ainsi une variabilité court terme accrue et une plus grande complexité.

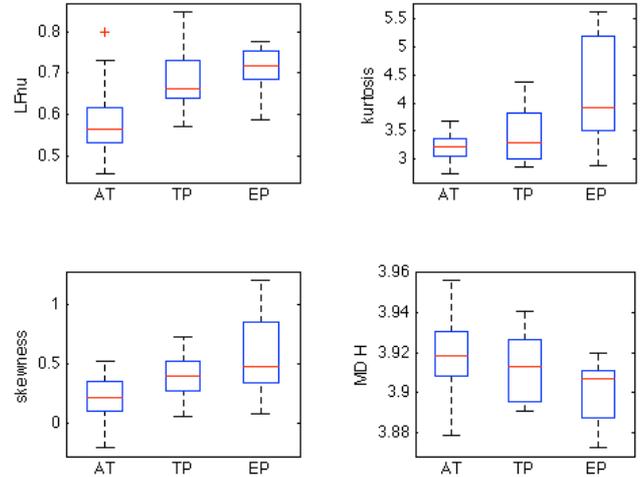


Figure 1 : boîtes à moustaches des différents paramètres en fonction de l'AG

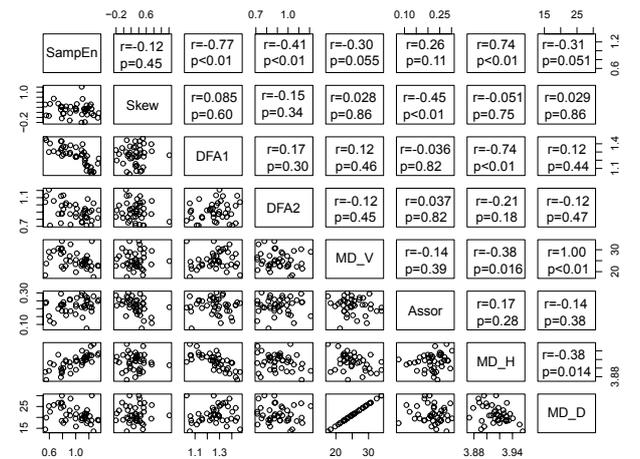


Figure 2 : Matrice de corrélation des paramètres du GV avec les paramètres de la VFC

Il signe aussi la balance sympato-vagale (rapport LFHF). Le deuxième facteur semble plus lié à la distribution du RR et à la composante sympathique (LF) de la régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome (SNA). La projection des bébés prématurés vers la gauche du plan souligne les diminutions de la complexité des signaux et de la variabilité court terme.

L'ajout des paramètres du GV comme variables supplémentaires montrent que ces paramètres, surtout MD_H et MD_V, peuvent jouer un rôle important dans la représentation des informations et semblent apporter une information complémentaire. Ainsi, l'objectif a été d'étudier comment les bébés prématurés sont présentés dans les premiers plans factoriels du groupe AT en tenant compte des paramètres GV.

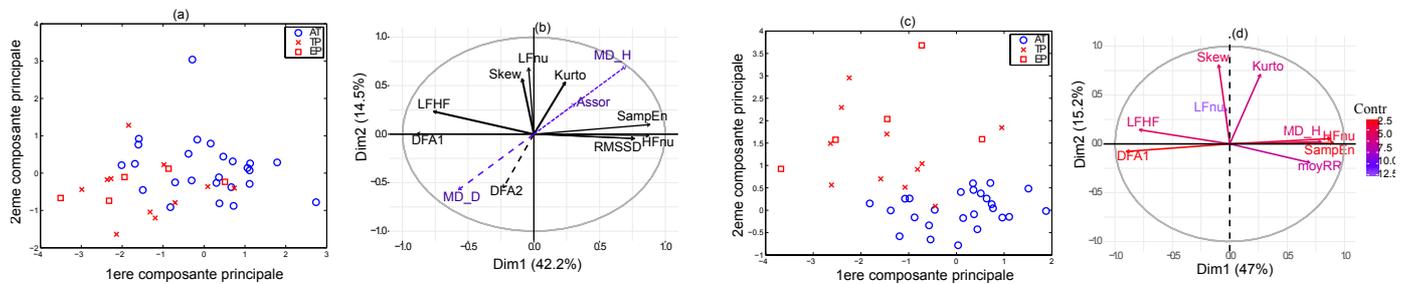


Figure 3 : Premier plan factoriel de l'analyse en composantes principale des bébés nés à terme a) et b) sans les paramètres des graphes de visibilité c) et d) avec les paramètres des graphes de visibilité. Les bébés prématurés sont projetés en individus supplémentaires

La Figure 3(c) montre qu'en utilisant un sous ensemble des paramètres de la VFC et du GV, une séparation claire peut être obtenue entre le groupe AT et tous les bébés PM (à l'exception d'un bébé). Dans ce cas, le premier facteur est spécialement dominé par LFHF, HFnu, DFA1, *SampEn* et MD_H et représente 47% de la variance (figure 3(d)). Cette composante semble décrire la balance sympathovagale et la plus grande complexité de la régulation du système cardiovasculaire par le SNA. Par contre le 2^{ème} facteur qui représente 15.2% de la variance est dominé par les Skewness, kurtosis et LFnu comme précédemment et de fait une activité sympathique plus marquée. L'examen des projections des bébés montre que les bébés à terme semblent présenter des boucles de régulation plus dominantes conduisant à une projection vers le plan inférieur droit. Les groupes TP et EP, non séparables entre eux, sont clairement identifiables par contre du groupe des bébés à terme. Ils se projettent dans le coin gauche supérieur du plan qui signe une augmentation du tonus sympathique et une diminution de la complexité de la variabilité cardiaque. Il importe aussi de souligner que la distinction bébés nés à terme et bébés prématurés est également beaucoup plus net en introduisant les paramètres déduits des graphes de visibilité.

4 Conclusion

Cette étude montre que l'analyse de la variabilité cardiaque par une approche fondée sur la théorie des graphes est intéressante pour une meilleure interprétation du comportement dynamique de la VFC. Le groupe PM a une assortivité plus faible par rapport au groupe AT et suggère que la variabilité cardiaque chez les PM s'interprète comme un réseau avec une modularité d'organisation [11] et une dynamique [12] plus faible que les bébés nés à terme.

Les paramètres extraits du graphe de visibilité, comme l'indice d'assortivité, apportent donc des nouvelles informations concernant la complexité de la VFC.

D'un point de vue traitement du signal, le calcul des paramètres extraits des GV requiert seulement l'ajustement de l'horizon. Ceci représente un intérêt certain lorsque l'on compare aux indices non linéaires

tels que la DFA ou la *SampEn* qui nécessitent une optimisation de plusieurs paramètres.

Remerciements

Ce travail est financé grâce au soutien de la communauté européenne et est réalisé dans le contexte du projet européen H2020 DigiNewB.

Références

- [1] N. Marwan et al, « Recurrence based complex network analysis of cardiovascular variability data to predict pre-eclampsia », *Proc. Biosignal*, p. 1–4, 2010.
- [2] X. Sun et al, « Analyzing spatial characters of the ECG signal via complex network method », in *2011 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI)*, 2011, vol. 3, p. 1650-1653.
- [3] L. Lacasa et al, « From time series to complex networks: The visibility graph », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, n° 13, p. 4972-4975, janv. 2008.
- [4] Z. Shao, « Network analysis of human heartbeat dynamics », *Appl. Phys. Lett.*, vol. 96, n° 7, p. 73703, févr. 2010.
- [5] X. Li et al, « Detection and prediction of the onset of human ventricular fibrillation: An approach based on complex network theory », *Phys. Rev. E*, vol. 84, n° 6, p. 62901, déc. 2011.
- [6] H. Patural et al, « Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity », *Clin. Auton. Res. Off. J. Clin. Auton. Res. Soc.*, vol. 14, n° 6, p. 391-395, déc. 2004.
- [7] N. Shah, « Quantification of regularity in RR-interval time series using approximate entropy, sample entropy, and multi-scale entropy », 2005.
- [8] P. Borgnat, et al, « Testing Stationarity With Surrogates: A Time-Frequency Approach », *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 58, n° 7, p. 3459-3470, juill. 2010.
- [9] B. Luque et al, « Horizontal visibility graphs: exact results for random time series », *ArXiv10024526 Cond-Mat Physicsphysics*, févr. 2010.
- [10] M. E. J. Newman, « Assortative mixing in networks », *Phys. Rev. Lett.*, vol. 89, n° 20, oct. 2002.
- [11] V. Avalos-Gaytán et al, « Assortative and modular networks are shaped by adaptive synchronization processes », *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.*, vol. 86, n° 1 Pt 2, p. 15101, juill. 2012.
- [12] S. de Franciscis et al, « Enhancing neural-network performance via assortativity », *Phys. Rev. E*, vol. 83, n° 3, p. 36114, mars 2011.