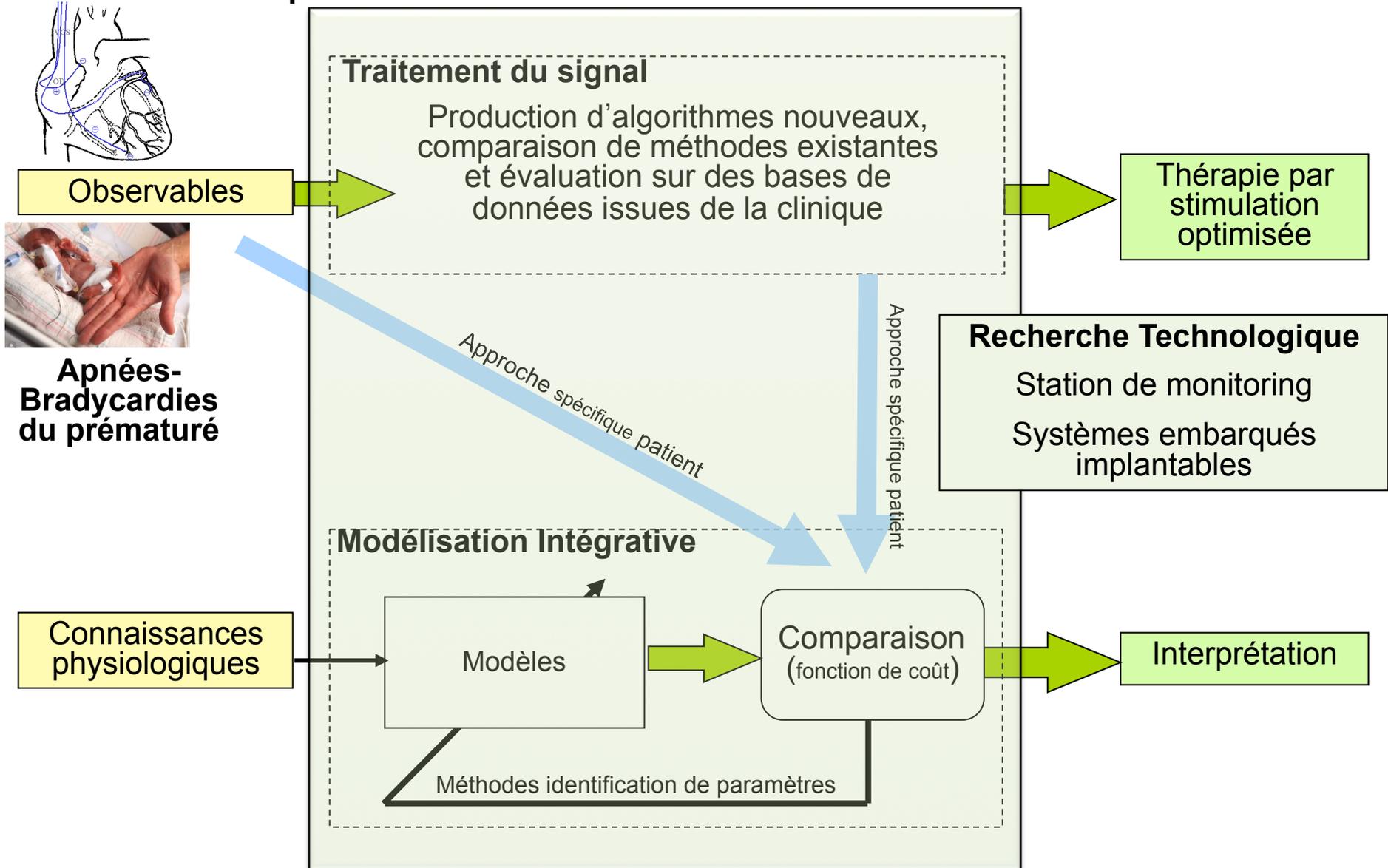


# Association de signal et de modèles physiologiques pour la définition de Thérapie en Insuffisance Cardiaque

Guy Carrault  
LTSI- INSERM 1099

# Contexte de l'exposé

## Insuffisance cardiaque

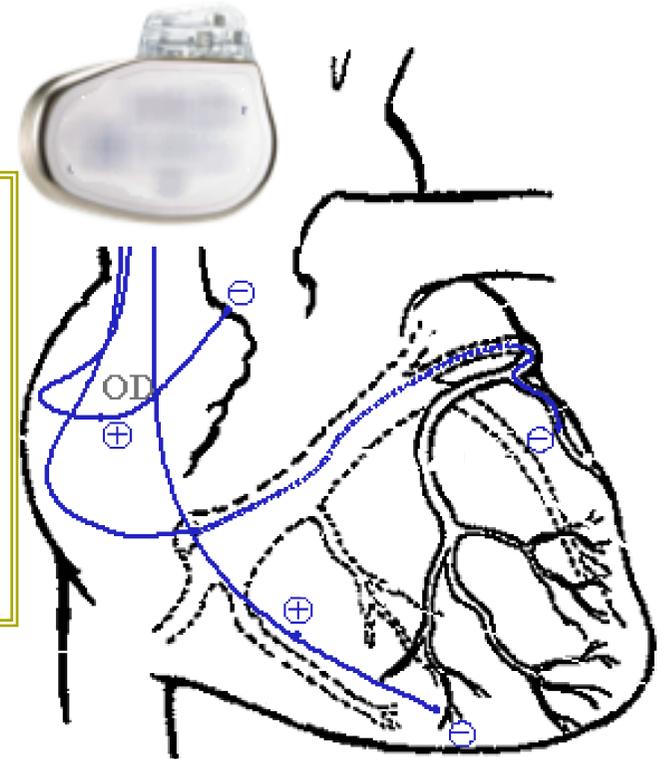


# Contexte clinique : Insuffisance cardiaque

## Thérapie de resynchronisation cardiaque

Incidence environ 150000 nouveaux cas chaque année  
Près de 32000 décès liés à l'IC par an  
Coûts de santé liés à l'IC supérieurs à 1 milliard d'€ par an

- Plus de 1% des dépenses de santé globale dont les 3/4 pour l'hospitalisation



### Stimulation cardiaque versus transplantation cardiaque

Patients à FEVG <35% + durée QRS élargie (>120ms)

Optimiser la phase de remplissage VG (délai AV)

Améliorer la performance mécanique par resynchronisation des deux ventricules (délai VV)

**Mais 30% de patients non-répondeurs**

# IC : Conception de nouvelles prothèses cardiaques

Pré-opératoire

Per-opératoire

Post-opératoire

Suivi

**Améliorer la sélection  
des patients**

**Optimiser les positions des sondes  
de stimulation et les paramètres  
de stimulation**

- Caractériser la réponse électro-mécanique de la CRT
- Optimisation des thérapies

**Améliorer le suivi du patient**

- Analyser les données enregistrées dans la prothèse

**Valider in fine ces nouveaux concepts**

# Améliorer le suivi des patients

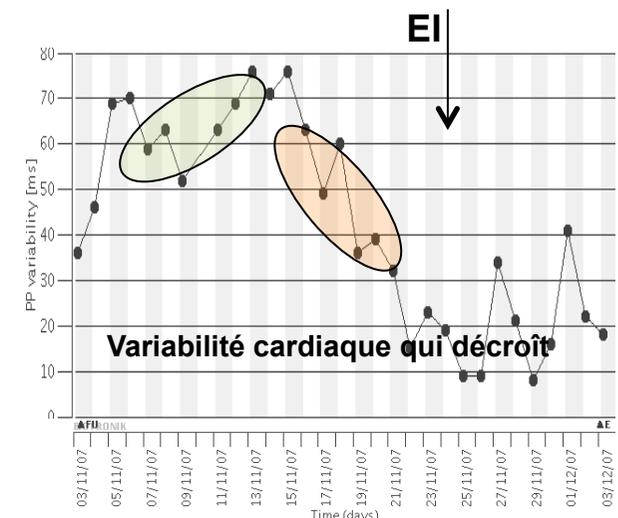
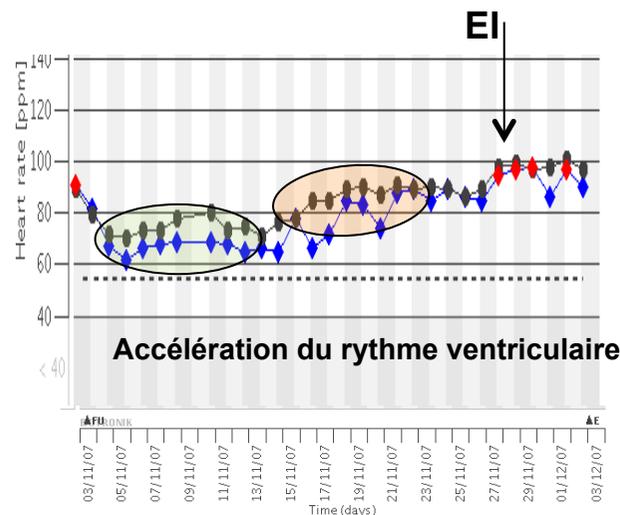
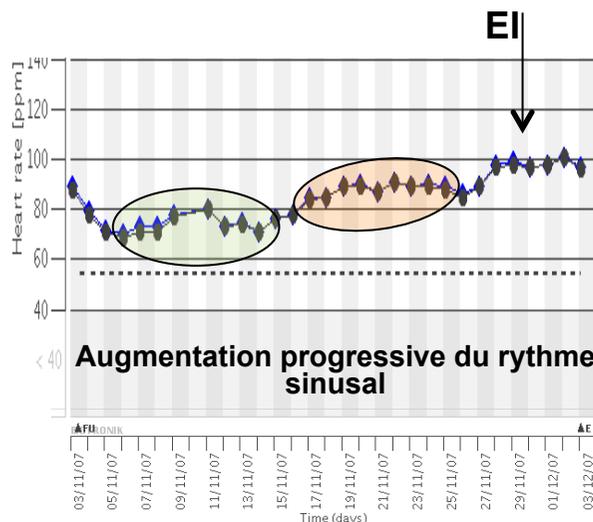
## Projet ANR TecSan Optim-Home

### Objectif :

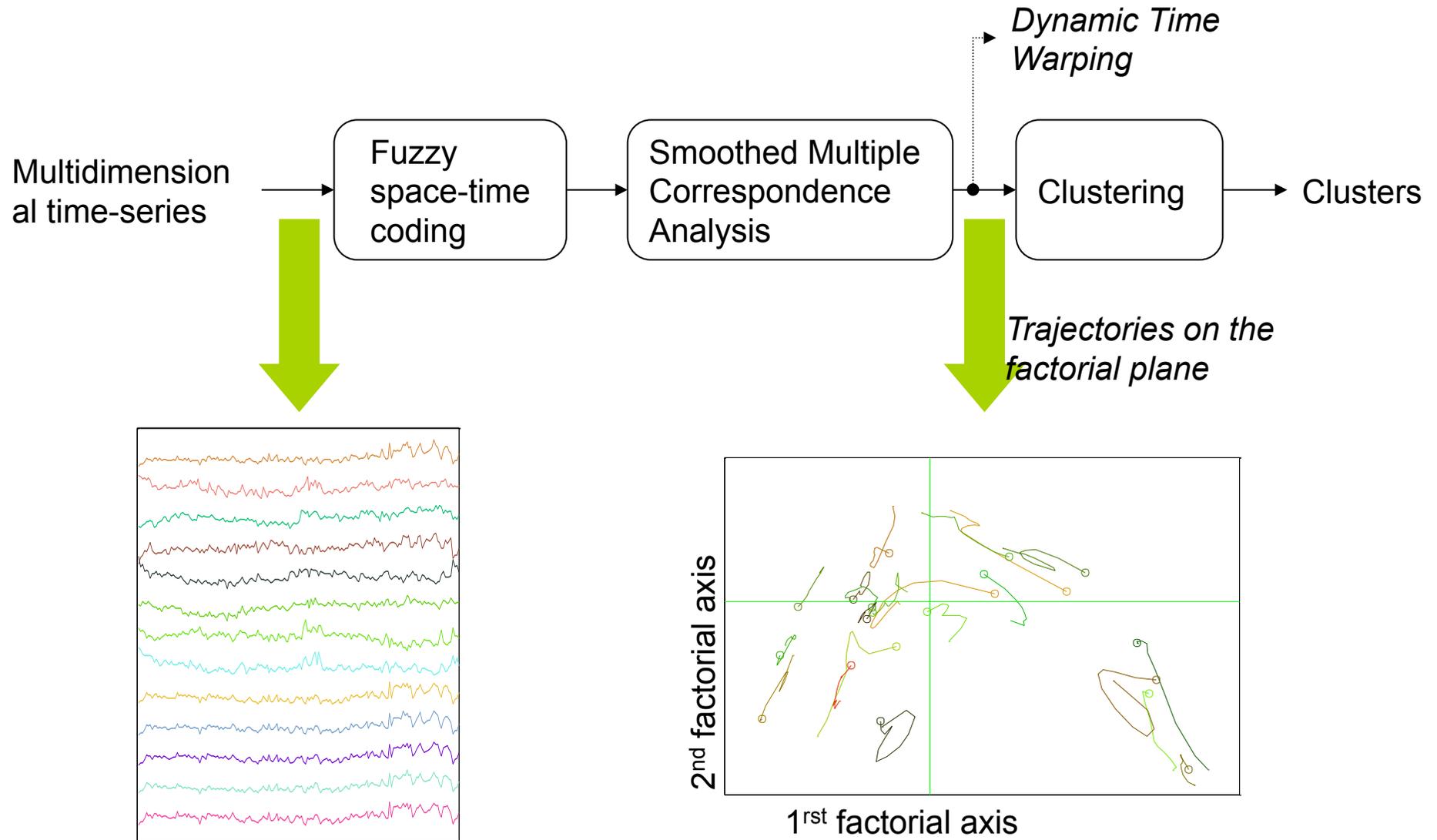
1. Suivre l'état physiopathologique du patient implanté, à partir des données enregistrées dans la prothèse
2. Générer des alarmes anticipatives d'Événements Indésirables

### Analyse de la dynamique des variables

- Conception de modèles semi-markoviens cachés, capables de représenter les dynamiques
- **Codage Flou spatio-temporel + AFCM + Classification de trajectoires**

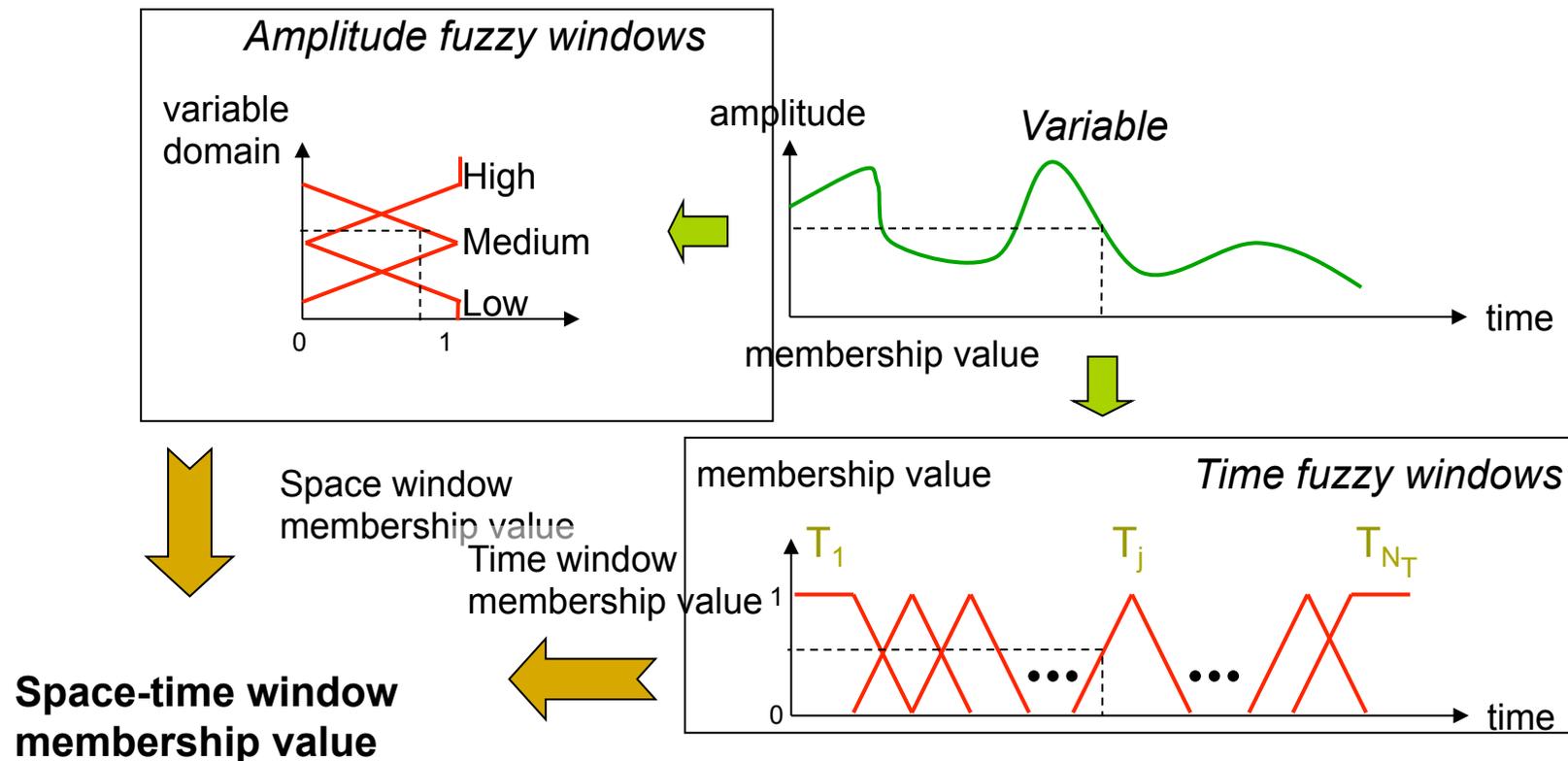


# Méthode d'analyse



# Méthode d'analyse

- Necessary to code qualitative data from quantitative data for Multiple Correspondence Analysis (MCA)
- 7-day long time fuzzy windows  $T = (T_1, \dots, T_{N_T})$
- 3 spatial fuzzy windows denoted “-H” (High), “-M” (Medium) and “-L” (Low)



# Méthode d'analyse

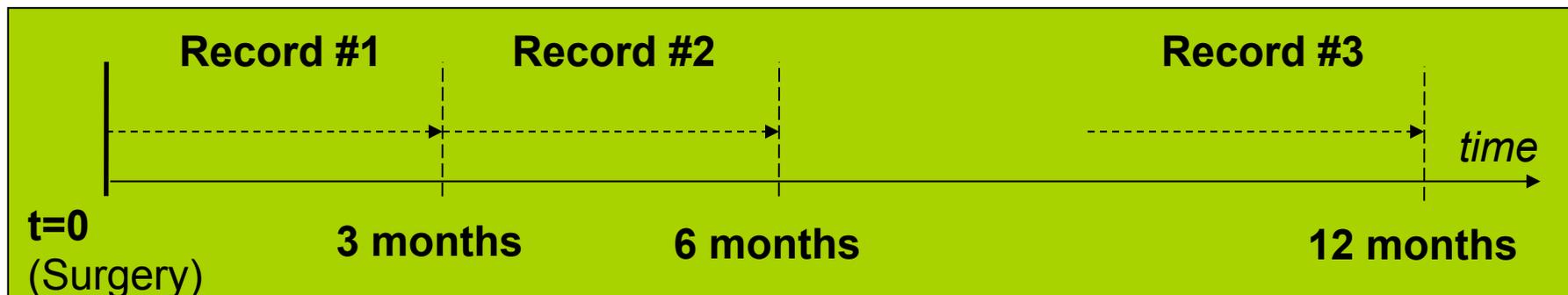
## MCA

- Exploits two-way tables of qualitative data
  - Can be adapted to symbolized real values by fuzzy coding of the data
  - Capture linear and non-linear relationships between variables
  - Exploits the temporal information explicitly by representing each fuzzy time window by a statistical individual of the MCA
  - 1 record = 1 period of 90 days = 1 trajectory in the factorial plane
- SMCA
- Weighted and smoothed temporal average of the table analyzed by MCA

	Time fuzzy window	Variable 1			...	Variable n		
		Low	Medium	High	...	Low	Medium	High
Record 1 of patient 1		1 statistical individual						
	$T_{N_T}$	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...
Record n of patient p	$T_1$				...			
	...	...	...	...	...	...	...	...
	$T_{N_T}$				...			

# Data

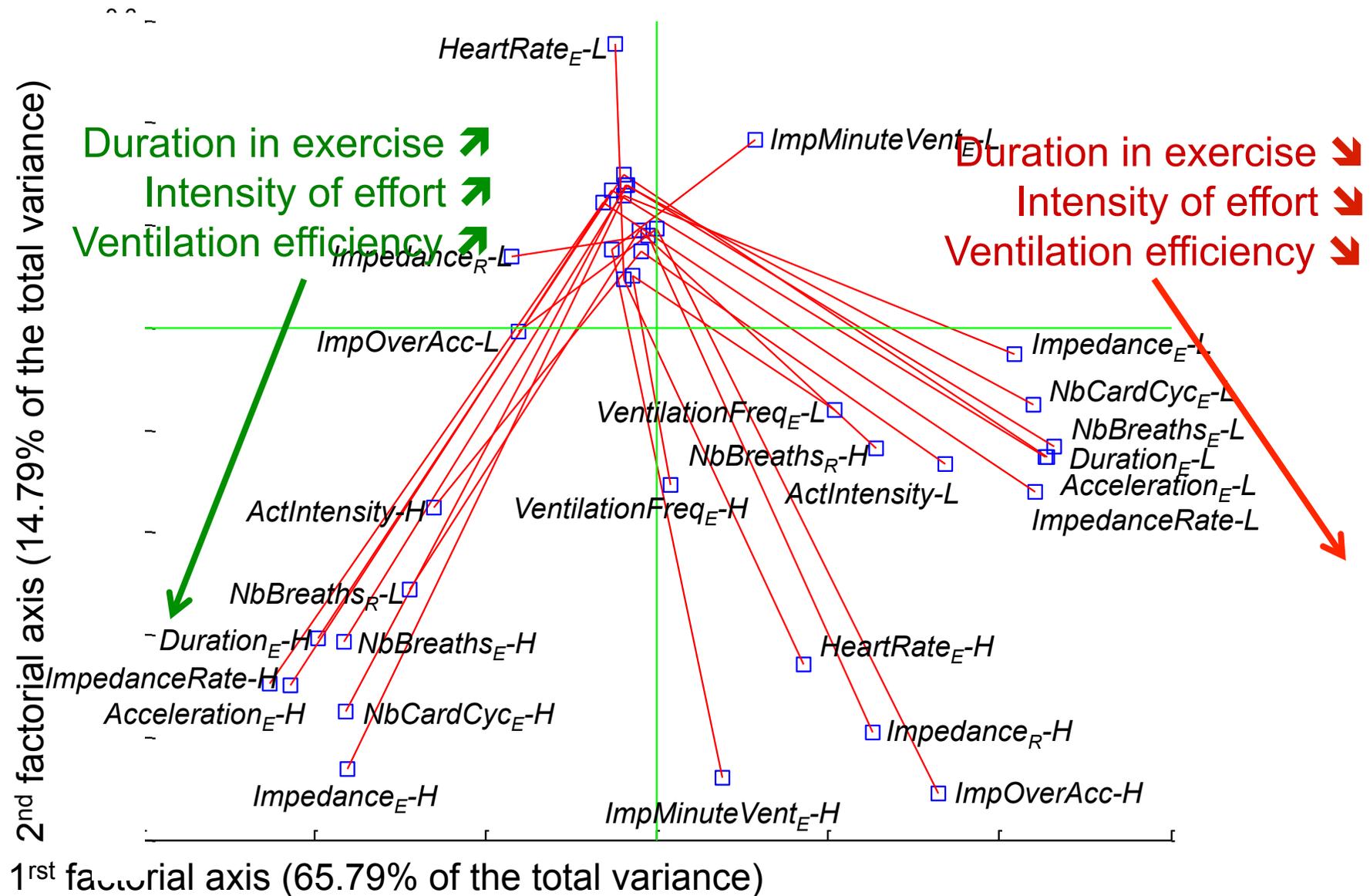
- Biventricular stimulators with two sensors
  - ▶ an accelerometer → physical activity
  - ▶ a transthoracic impedance sensor → ventilation
- Activity level divided into 2 states
  - ▶ exercise
  - ▶ rest
- Data retrieved
  - ▶ 24-hour cumulative values
  - ▶ 30-day follow-up periods



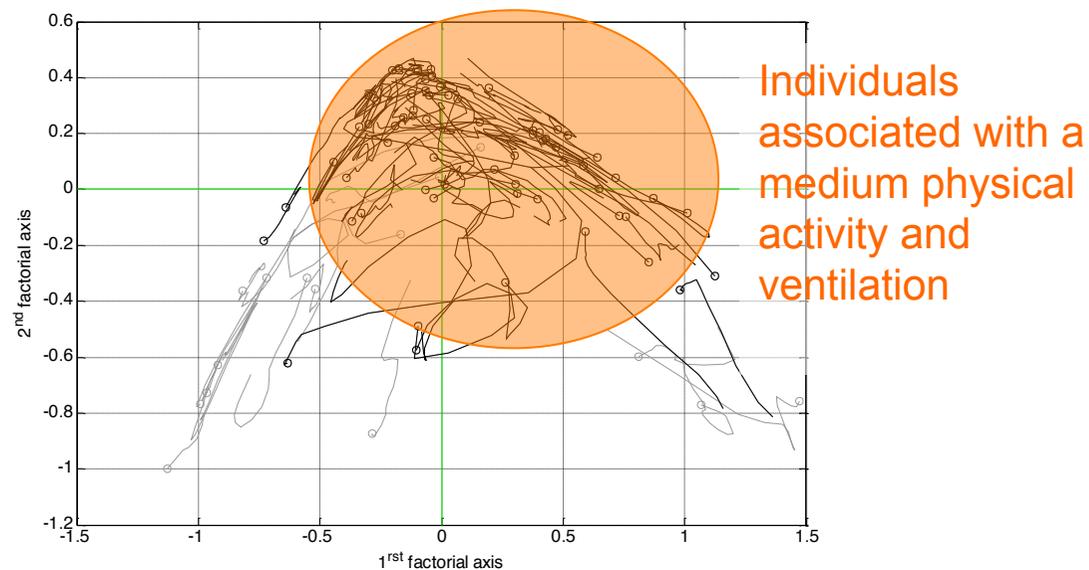
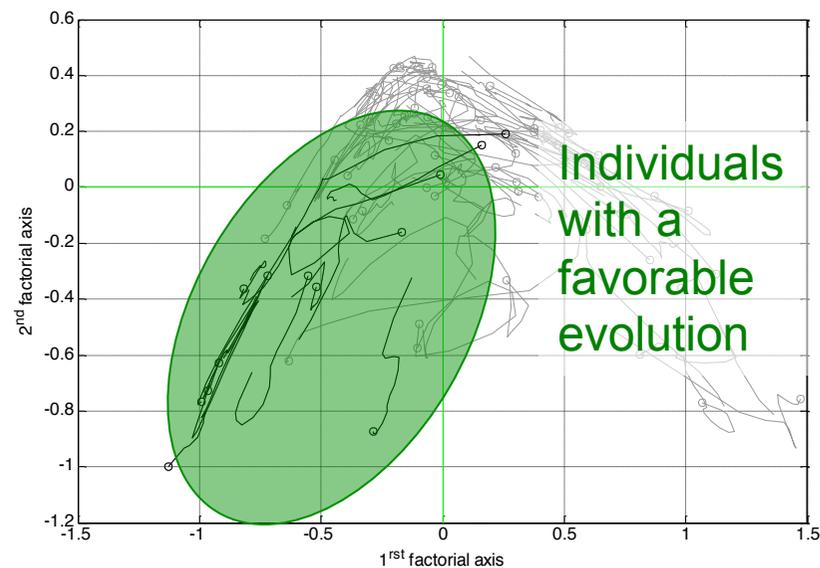
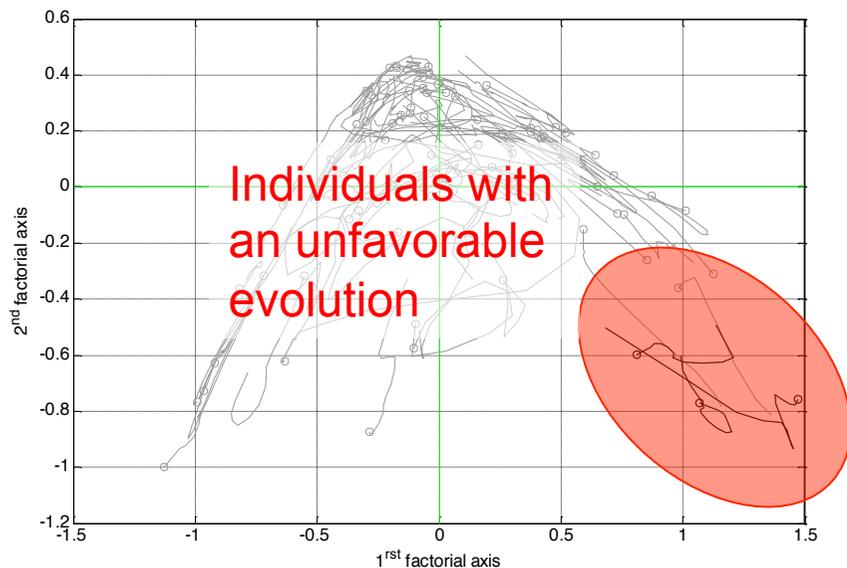
# Clinical protocol

- 48 patients suffering from refractory heart failure and treated with CRT
- 88 records corresponding to 3-month length periods
- 13 variables
  - ▶ 7 are stored in the ID memory
    - Total duration in exercise:  $Duration_E$
    - Cumulative values of acceleration:  $Acceleration_E$
    - Cumulative values of impedance in exercise and rest:  $Impedance_{E/R}$
    - Cumulative number of ventilation cycles in exercise and rest:  $NbBreaths_{E/R}$
    - Cumulative number of cardiac cycles in exercise:  $NbCardCyc_E$
  - ▶ 6 are computed from the 7 stored variables
    - “Mean” activity intensity:  $ActIntensity$
    - ImpedanceE over AccelerationE:  $ImpOverAcc$
    - “Mean” heart rate:  $HeartRate_E$
    - “Mean” impedance minute ventilation:  $ImpMinuteVent_E$
    - “Mean” ventilation frequency:  $VentilationFreq_E$
    - ImpedanceE over ImpedanceR:  $ImpedanceRate$

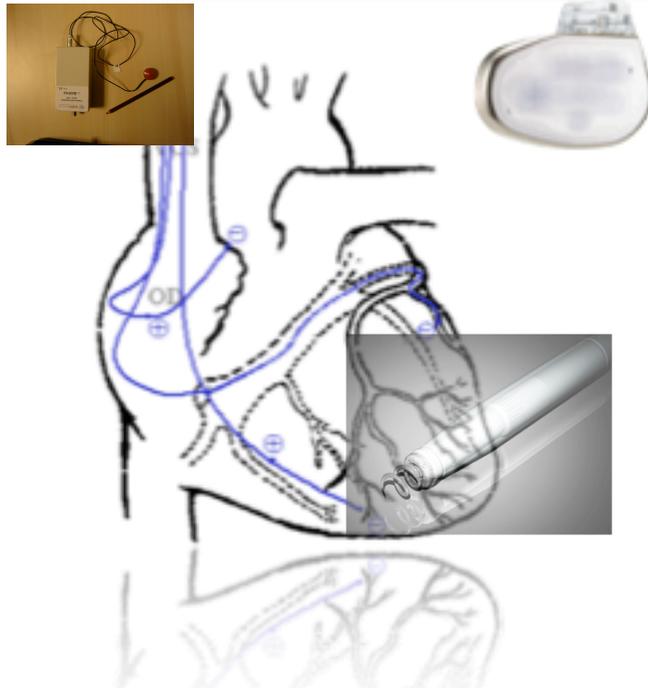
# Résultats de la SMCA



# Résultats du clustering



# Caractérisation de la réponse électromécanique



## Thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)

- Patients insuffisants cardiaques FEVG < 35% et QRSd > 120 ms
- Dispositif implantable de stimulation multi-site (A, VD, VG)
- La CRT permet :
  - d'optimiser la phase de remplissage VG (**délai AV**)
  - d'améliorer la fonction mécanique cardiaque par synchronisation des deux ventricules (**délai VV**)

### Limites :

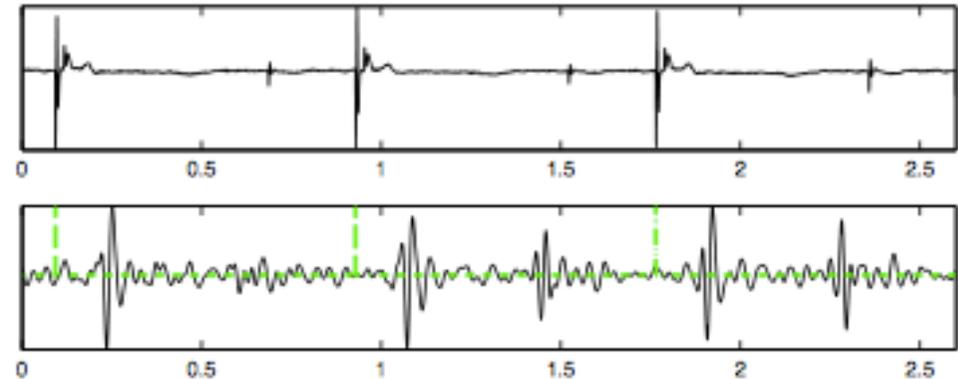
- 30 % de non-répondeurs

### Questions ouvertes :

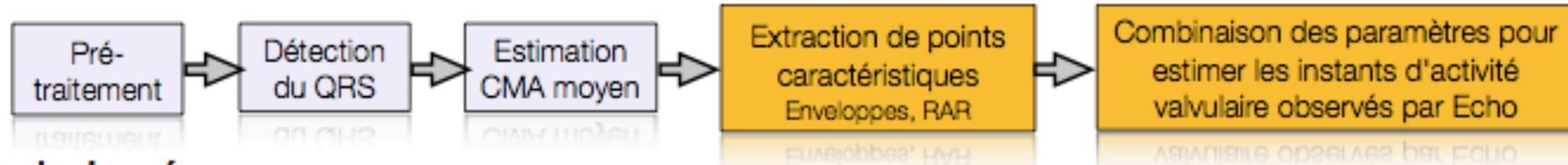
- Sélection de candidats à la CRT
- Choix du site de stimulation
- Optimisation des paramètres de stimulation

**Objectif :** Caractériser la réponse électro-mécanique de la CRT au cours du temps à partir de capteurs pouvant être embarqués (EGM - CMA)

- Aide à la sélection du site optimal de stimulation (per-opératif)
- Optimisation des paramètres de stimulation
  - hors-ligne en post-opératif
  - en ligne avec une méthode embarquée



# Signal de Micro-Accélération cardiaque



## Base de données :

- 75 patients CRT
- Acquisition synchrone de l'ECG, le CMA de surface et l'Echo-Doppler
- Différentes configurations de stimulation
- Annotation des instants d'ouverture et de fermeture des valves.

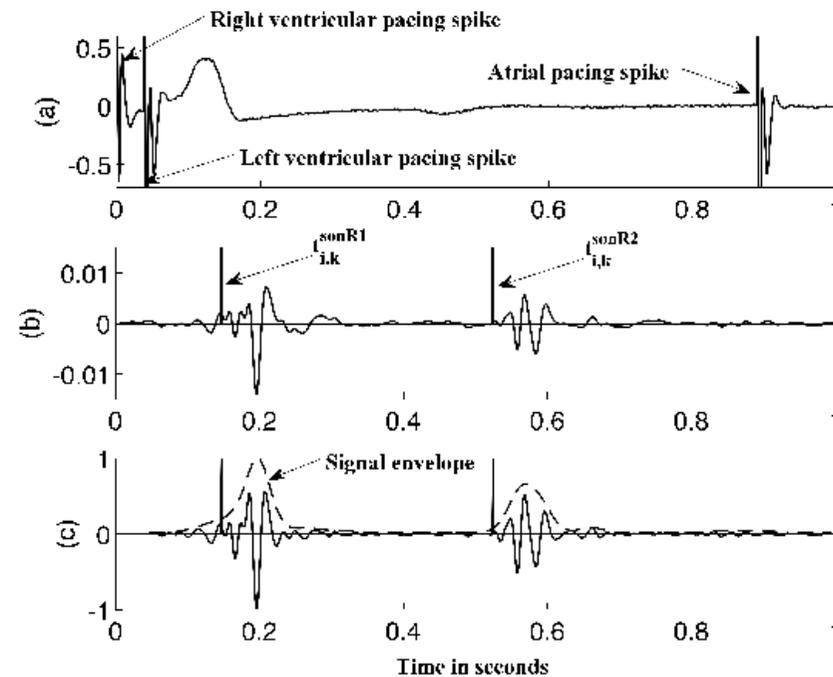
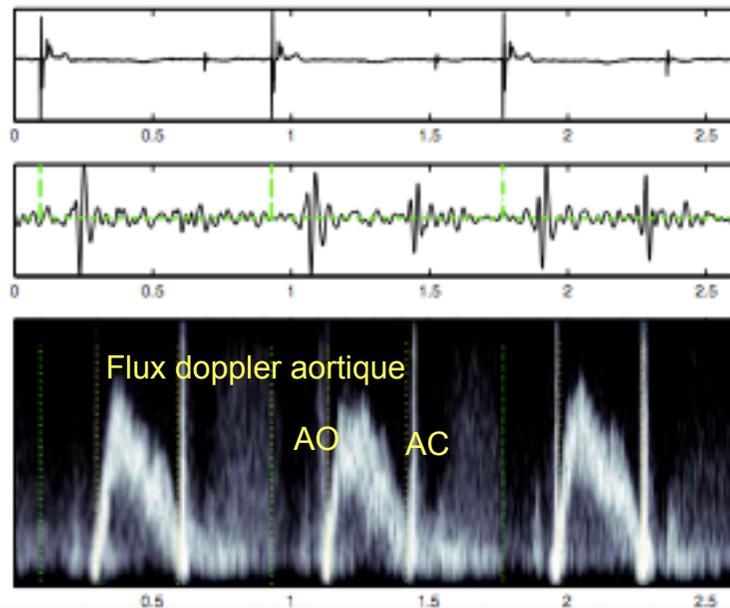


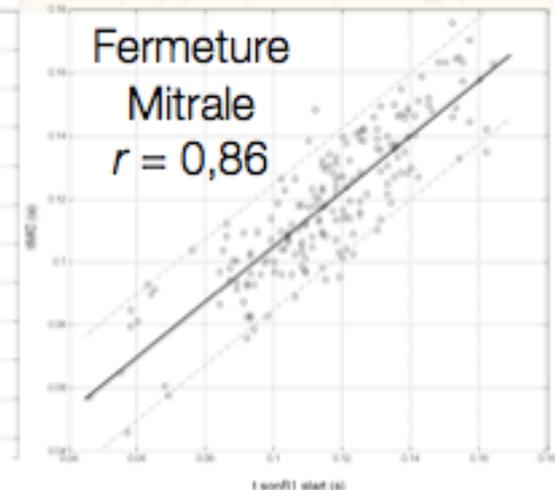
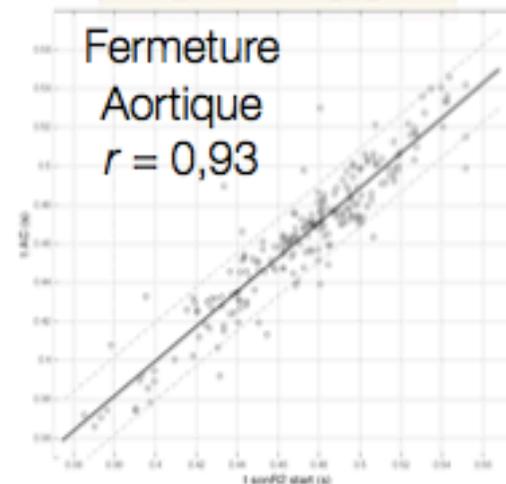
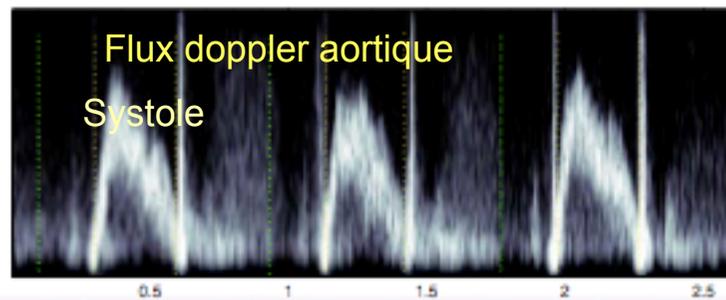
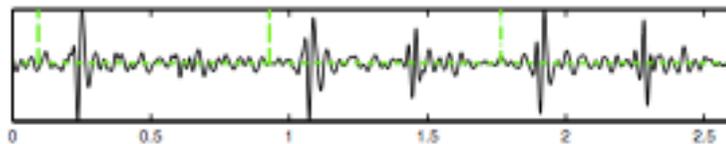
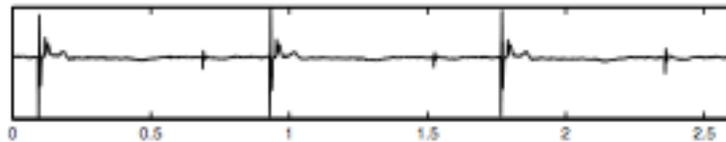
Fig. 1. Surface electrocardiogram (ECG) and mechanoacoustic (SonR) signals obtained from a CRT recipient during bi-ventricular pacing. (a) average surface ECG computed from 15 consecutive cycles, (b) average SonR cycle computed from 15 consecutive cycles, displayed with the detected onset instants for SonR1 and SonR2, (c) high-pass filtered SonR cycle in (b) with its envelope. Time  $t=0$  corresponds to the first ventricular event (right ventricular pacing spike in this case).

# Signal de Micro-Accélération cardiaque



## Base de données :

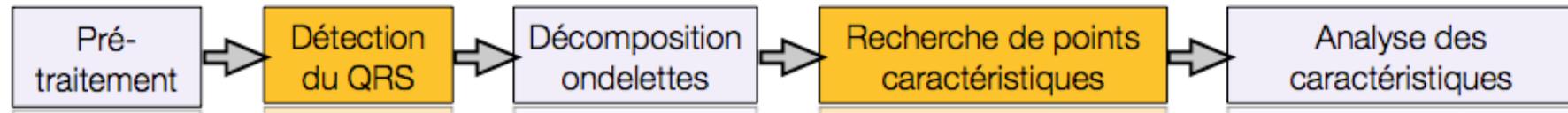
- 75 patients CRT
- Acquisition synchrone de l'ECG, le CMA de surface et l'Echo-Doppler
- Différentes configurations de stimulation
- Annotation des instants d'ouverture et de fermeture des valves.



- Pour les fermetures des valves, corrélation satisfaisante avec une erreur absolue de détection < 10 ms
- Estimation des temps de systole et diastole

Identifier et suivre les *timings* valvulaires

# Optimisation des seuils de décision



Prix « Computers in Cardiology » 2006

## Segmentation de battements

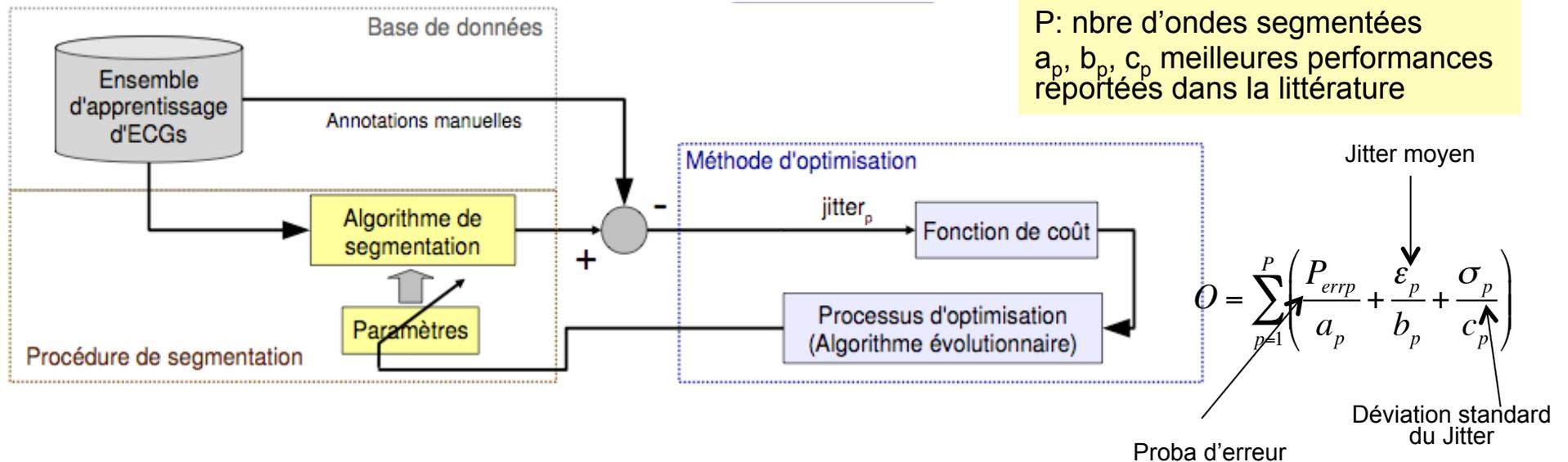
### Difficultés

- Morphologies différentes
- RSB parfois faible (contexte ambulatoire)
- Pas de définition claire des limites des ondes
- Propriétés du Signal ECG différentes en NN
- **Nombreux paramètres à optimiser**

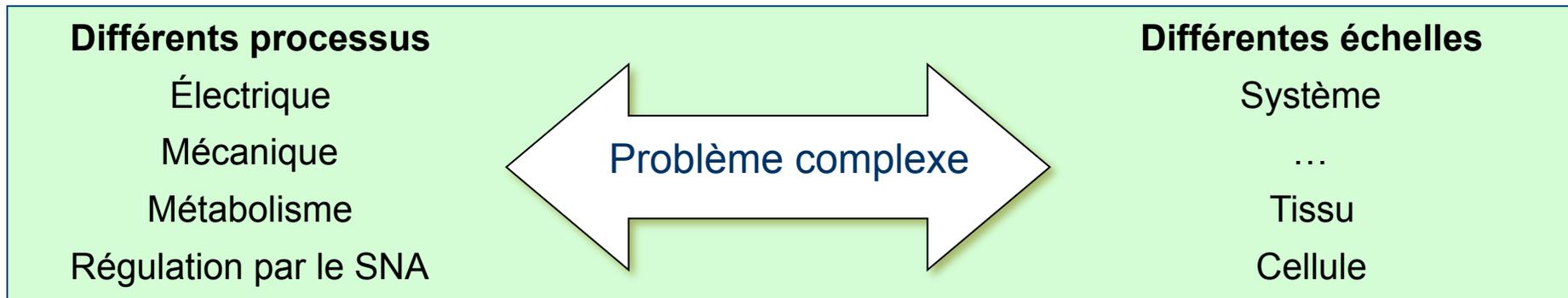
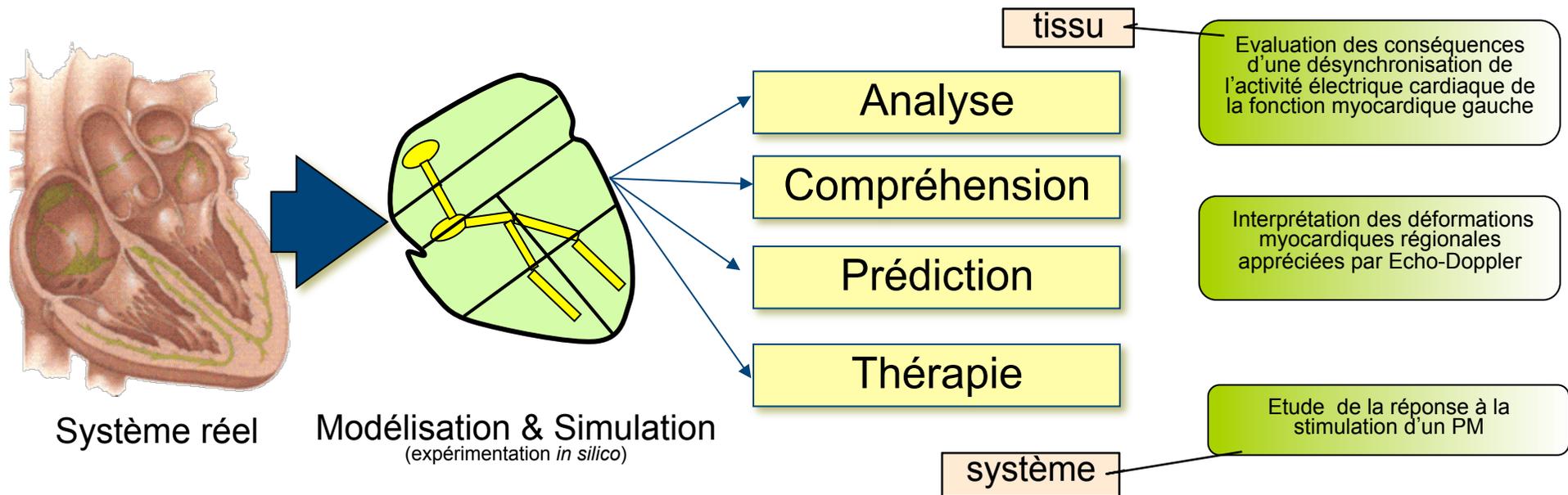
Indicateur	Sensibilité (%)		$\mu$ JD (ms)	
	Avant	Après	Avant	Après
Pic onde R	88.12	97.23	4.29	2.18
QRSon	40.33	90.21	43.48	3.07
QRSoff	77.07	80.24	7.81	4.49

Evaluation réalisée sur une BD de 40 prématurés, acquise au CHU de Rennes

### Evaluation Base QT DB



# Optimisation des sondes et des paramètres de stimulation

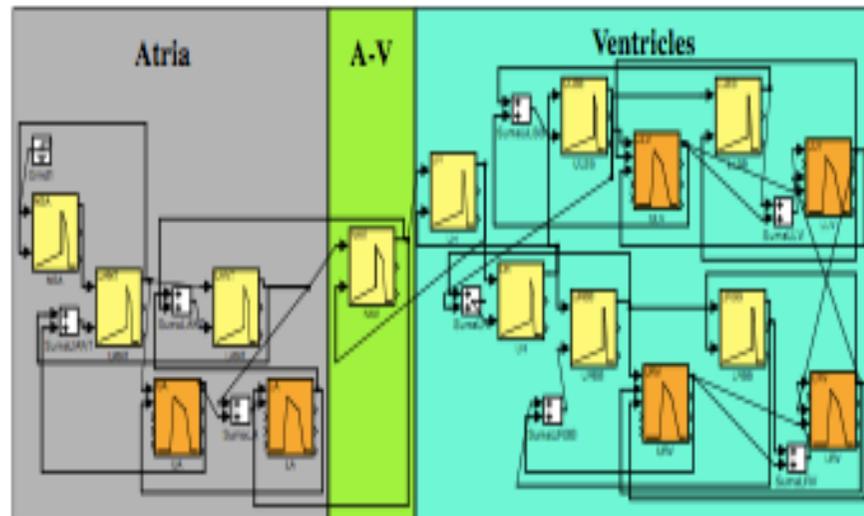


**Librairie générique de modélisation et de simulation multiformalisme M2SL**  
**Une stratégie d'identification des modèles physiologiques à partir d'observations**

# Un modèle simple de l'activité électrique

**Objectif :** Intégrer des connaissances physiologiques dans le traitement de données

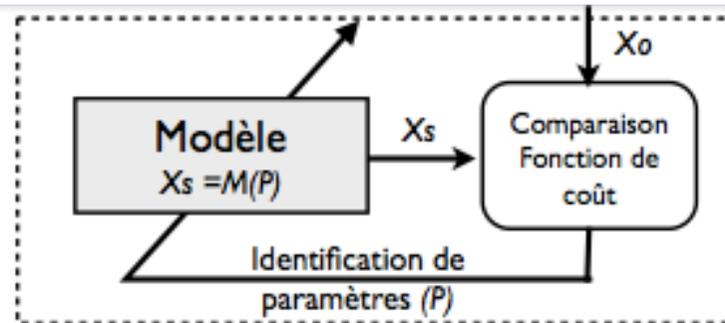
**Difficulté :** Trouver le bon compromis entre la complexité du modèle et son applicabilité clinique



**Constat :** Il était nécessaire, pour certaines pathologies, d'augmenter le niveau de détail du modèle de façon sélective

**Modélisation intégrative et multi-résolution**

# Interprétation à base de modèles



**Objectif :** Estimer un ensemble de paramètres optimaux  $P^*$  permettant de minimiser une fonction de coût mesurée entre les observables du patient et les sorties du modèle

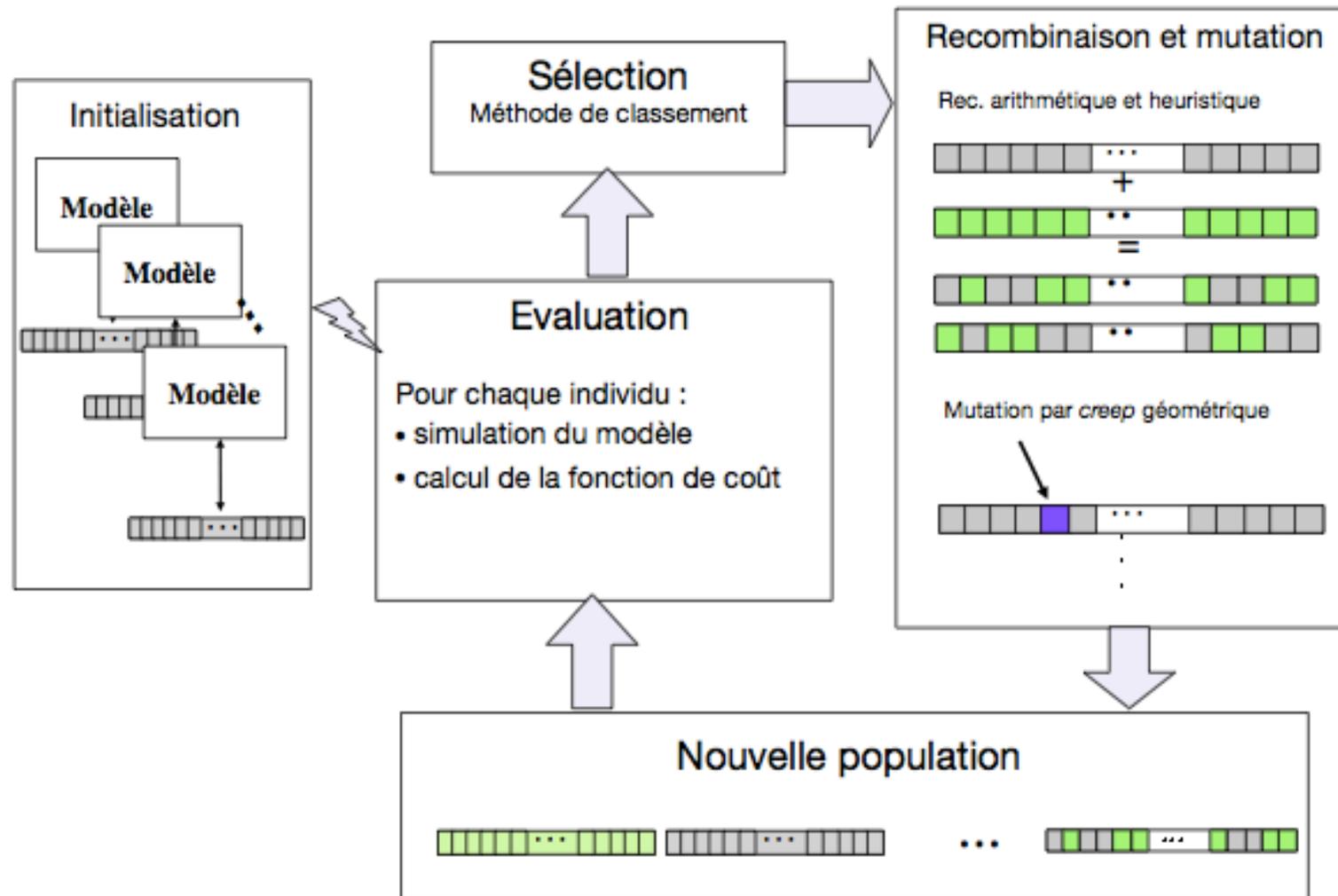
**Difficultés :**

- problème mal posé
- modèles caractérisés par un grand nombre de paramètres
- la fonction d'erreur n'est pas différentiable par rapport aux paramètres
- plusieurs minima locaux

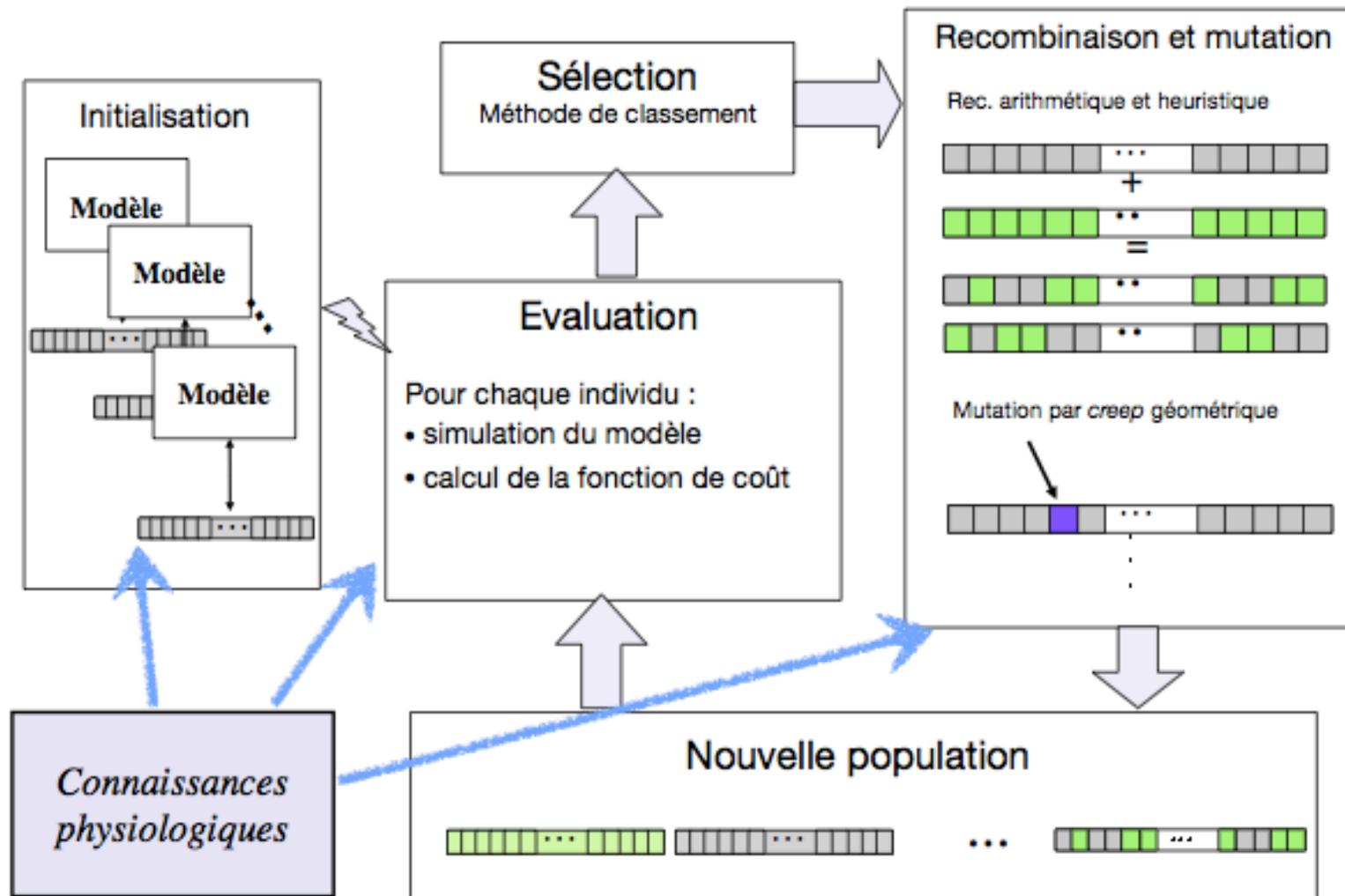
Méthodes de recherche stochastique

**Algorithmes Evolutionnaires**

# Approche proposée



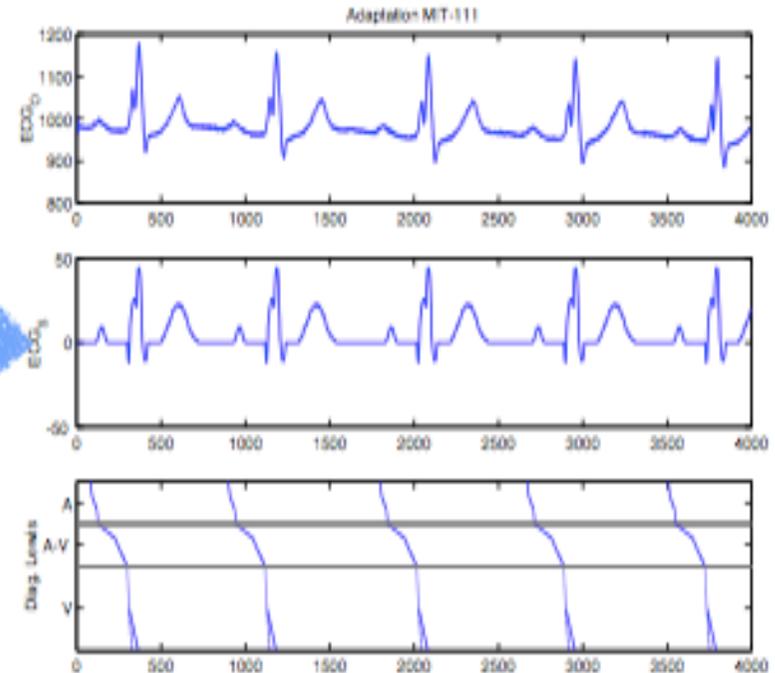
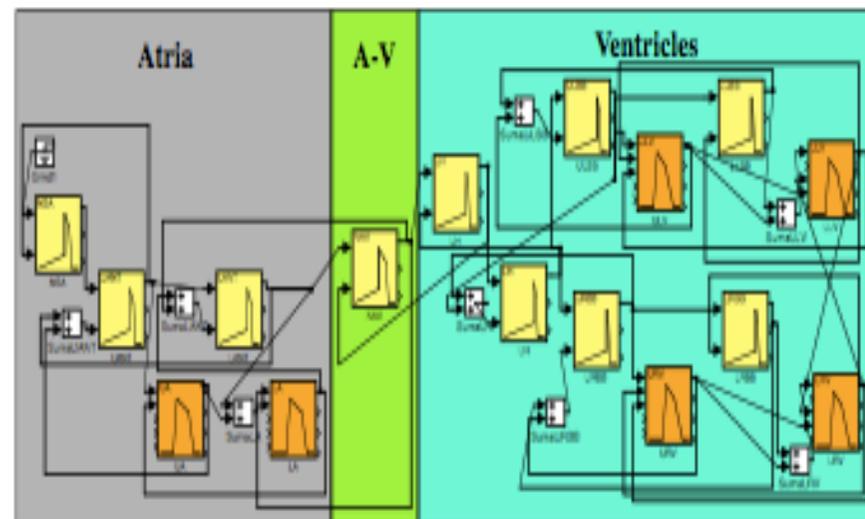
# Approche proposée



# Un modèle simple de l'activité électrique

**Objectif :** Intégrer des connaissances physiologiques dans le traitement de données

**Difficulté :** Trouver le bon compromis entre la complexité du modèle et son applicabilité clinique



**Constat :** Il était nécessaire, pour certaines pathologies, d'augmenter le niveau de détail du modèle de façon sélective

**Modélisation intégrative et multi-résolution**

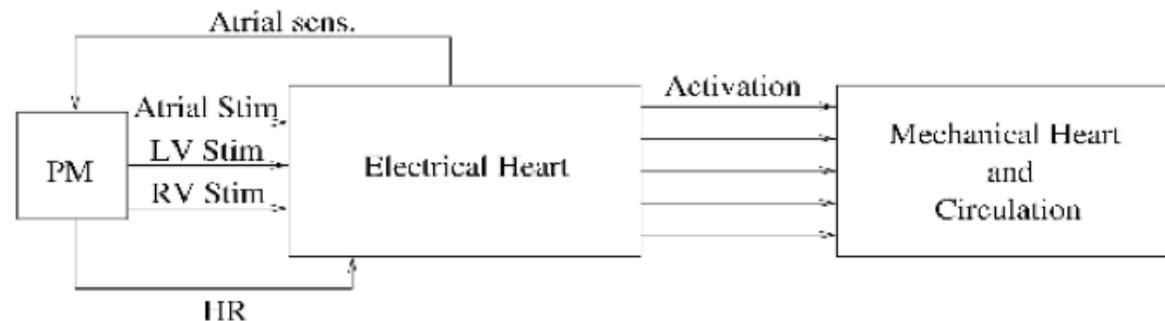
# Applications dans différents contextes

- analyse morphologique d'**électrogrammes endocardiques**
  - étude de l'initiation de crises épileptiques à partir de **signaux EEG de profondeur** (collaboration avec l'équipe EPIC du laboratoire - F. Wendling.)
  - analyse des morphologies des signaux de **pression intraventriculaire** acquises sur des cochons à différents niveaux de post-charge et pendant une ischémie provoquée
  - analyse des séries temporelles représentant l'évolution de l'activité du **système nerveux autonome** pendant l'application de tests autonomiques
- analyse conjointe des données d'**échographie Doppler tissulaire** pour l'étude de la désynchronisation biventriculaire dans l'insuffisance cardiaque
- analyse des **déplacements régionaux du ventricule gauche** à partir de données d'échographie Doppler tissulaire, en utilisant un modèle à éléments finis basse résolution
  - analyse des conséquences de différentes configurations de stimulation bi-ventriculaire sur la fonction mécanique cardiaque globale (projet EUREKA ADAPTER)

# Optimisation du délai auriculo-ventriculaire

## Proposed Model-based approach

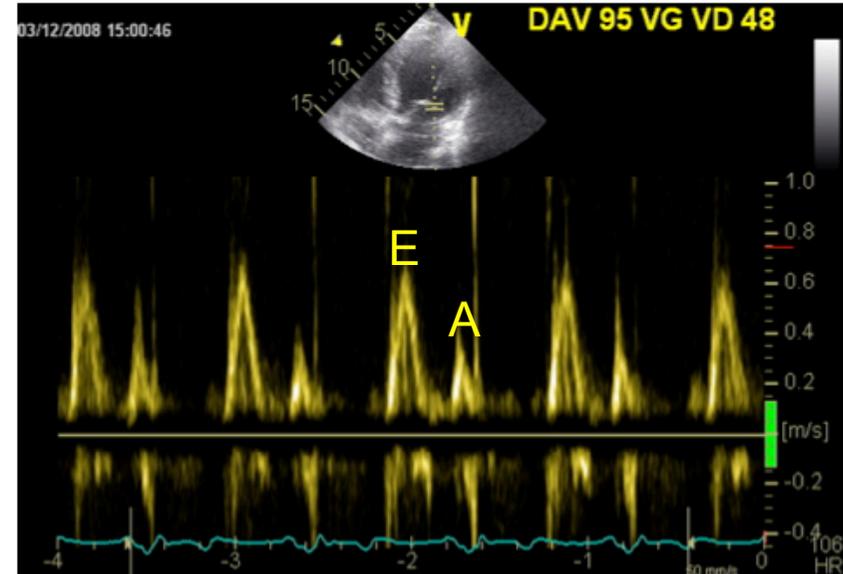
- Lumped-parameter model (CinC 2009)



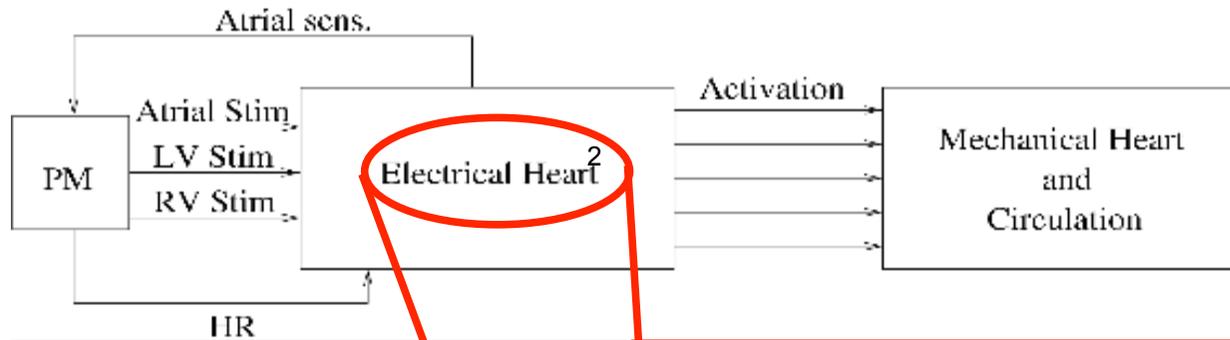
Application to the analysis of the mitral inflow for different AVD

### Outline:

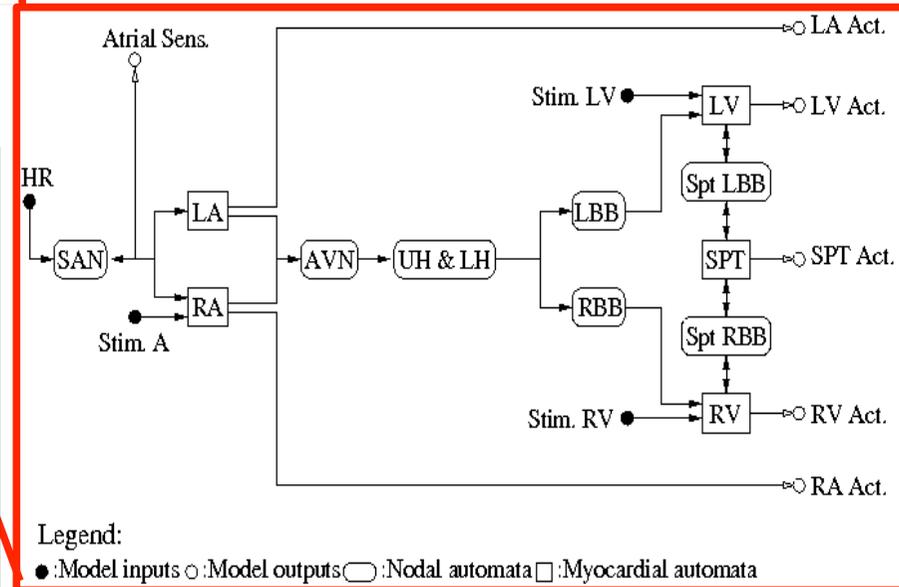
- Model description
- Simulation Results
- Sensitivity analysis
- Parameter identification w/r data from 3 patient undergoing CRT



# Description du modèle

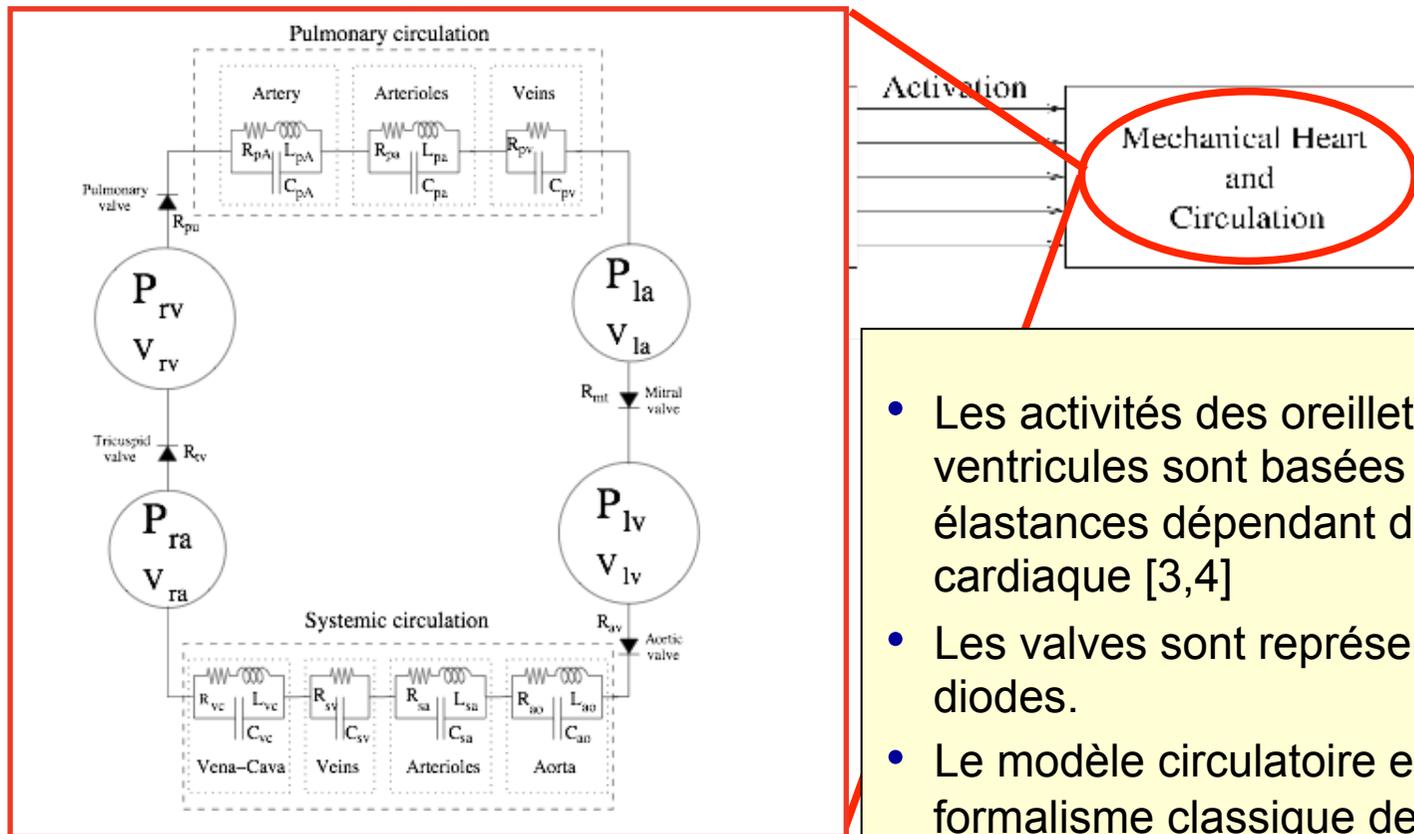


- Réseau d'automates cellulaires
- Entrées venant du modèle PM
- Sortie alimentant le modèle mécanique et le PM
- Possibilité de reproduire un bloc de branche gauche comme observé chez les patients sélectionnés pour la CRT.



2 : A.I. Hernandez et al., Artif Intell Med, 26(3):211-235.

# Description du modèle mécanique



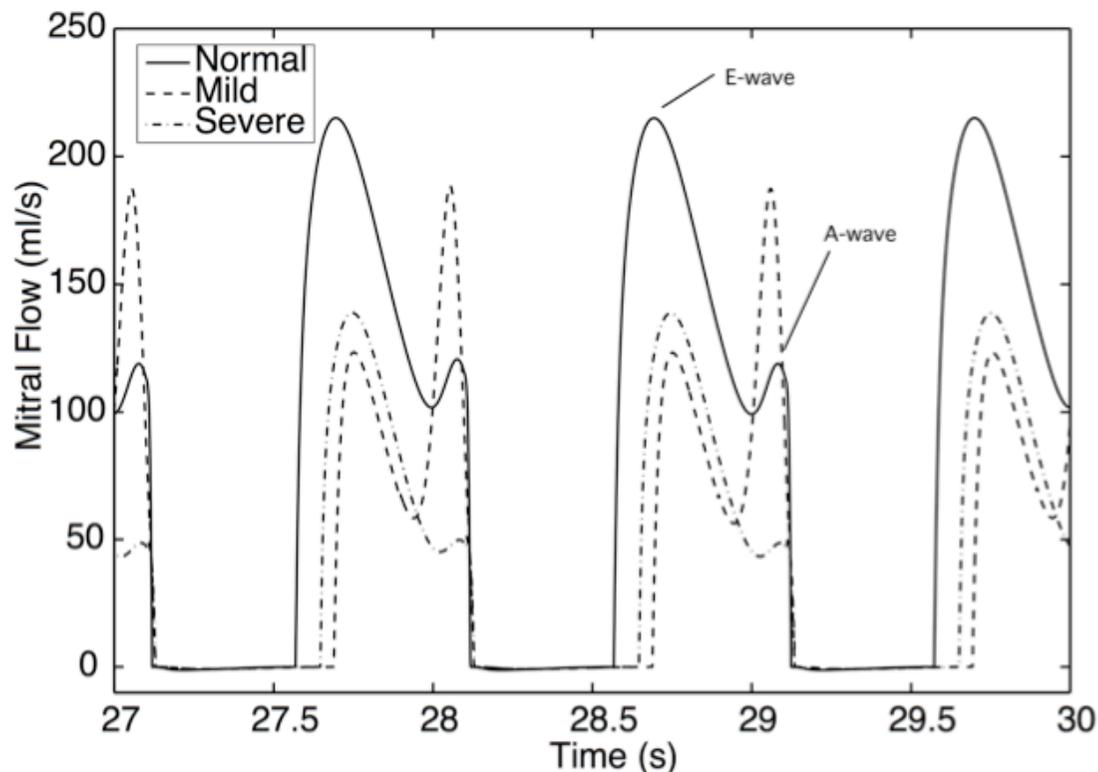
- Les activités des oreillettes et des ventricules sont basées sur des élastances dépendant de la fréquence cardiaque [3,4]
- Les valves sont représentées par des diodes.
- Le modèle circulatoire est basé sur le formalisme classique de Winkessel.

3 : W.P. Santamore and D. Burkhoff, Am J Physiol Heart Circ Physiol, Jan 1991; 260: H146 – H157.

4 : M. Guarini et al. , IEEE transactions on biomed eng, Dec. 1998; 45-12, 1420.

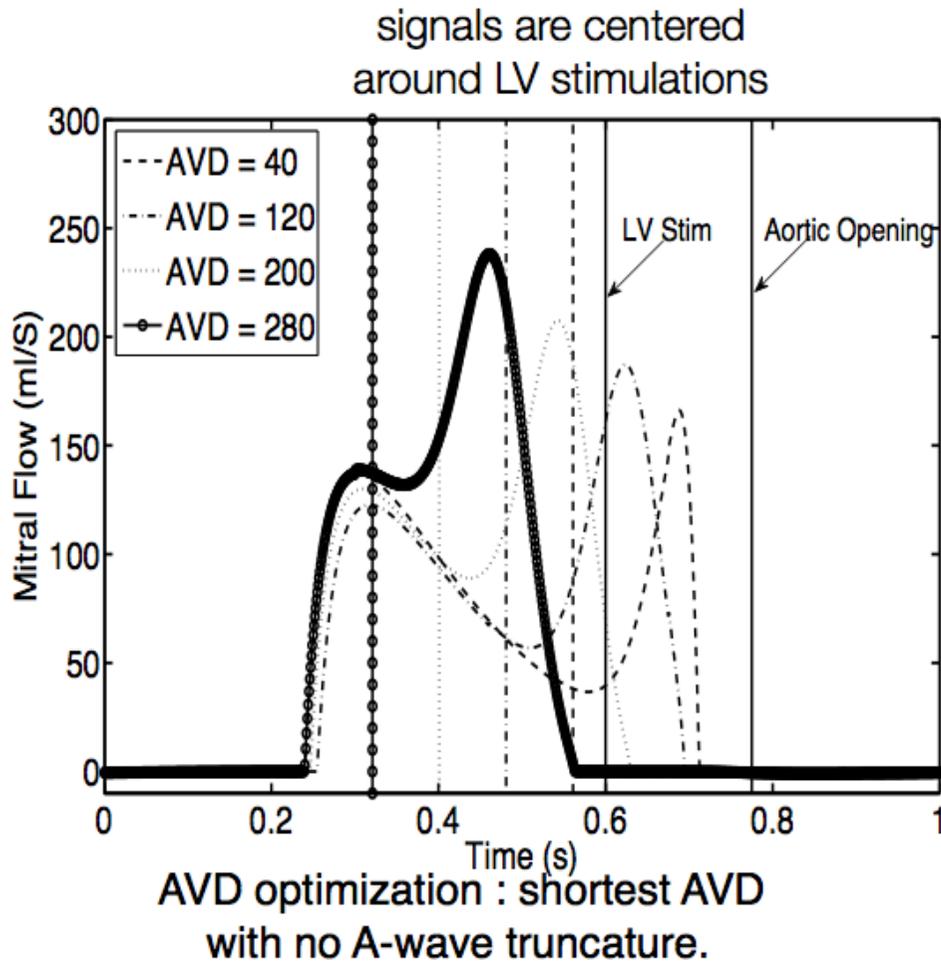
# Résultats de simulation et analyse qualitative

Mitral inflow for Normal, Moderate HF (MHF) and Severe HF (SHF)  
For HF patients, CRT is simulated at AVD=120 ms. and VVD=0

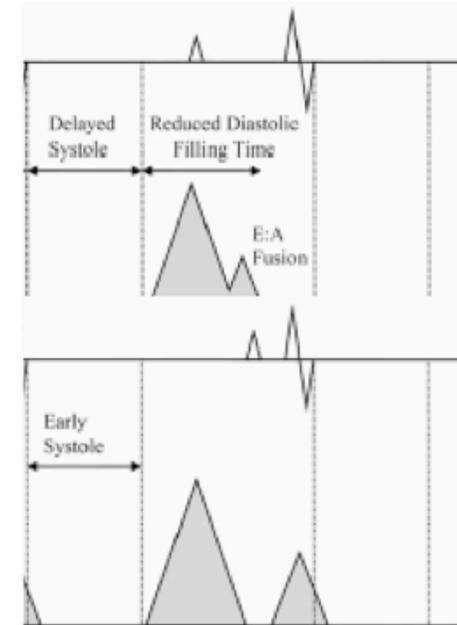


- $E_{max}/A_{max} = 1.8$  in normal case
- $E_{max}/A_{max}$  inversion for MHF due to atrial compensation
- For SHF, atrium also is affected.

# Simulation Results. Qualitative Analysis.



Long AVD



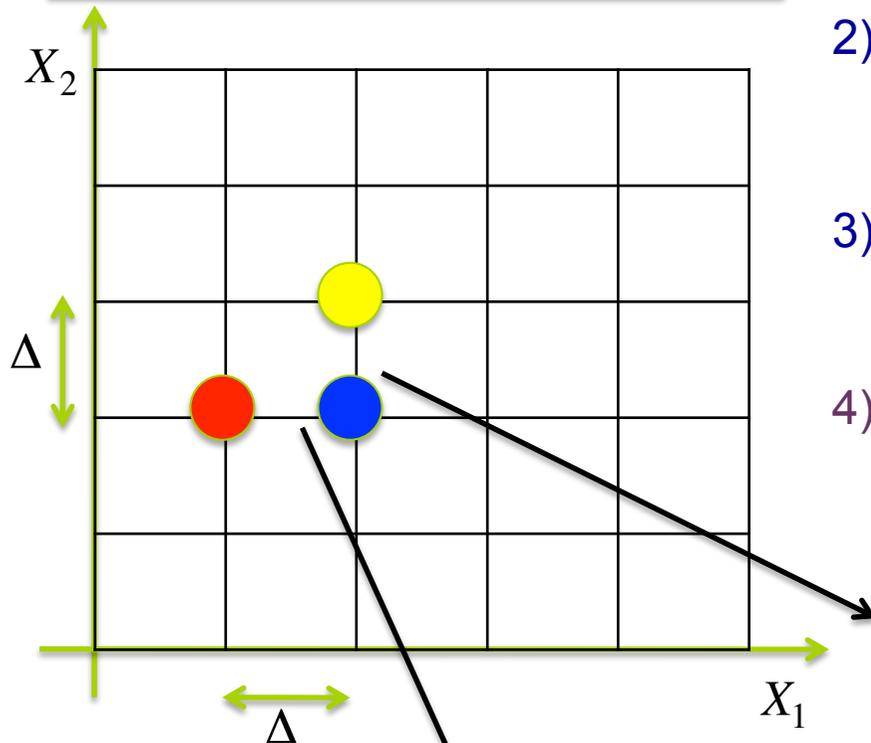
Stanton et al. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? European Heart Journal (2008) 29, 2458–2472

- Model reproduces physiologic behavior
  - MF profiles are different for each HF patient
- => Sensitivity Analysis



# Analyse de sensibilité sur les Entrées/Sorties du modèle circulatoire

Exemple en 2D (Morris, 1991)



$$E_1 = \left| \frac{f(X_1 + \Delta, X_2) - f(X_1, X_2)}{\Delta} \right|$$

- 1) Discrétisation de l'espace.
- 2) Tirage aléatoire d'un premier vecteur.  
 $(X_1, X_2)$
- 3) Tirage aléatoire d'un deuxième vecteur.  
 $(X_1, X_2) \rightarrow (X_1 + \Delta, X_2)$
- 4) Tirage aléatoire d'un troisième vecteur.  
 $(X_1 + \Delta, X_2) \rightarrow (X_1 + \Delta, X_2 + \Delta)$

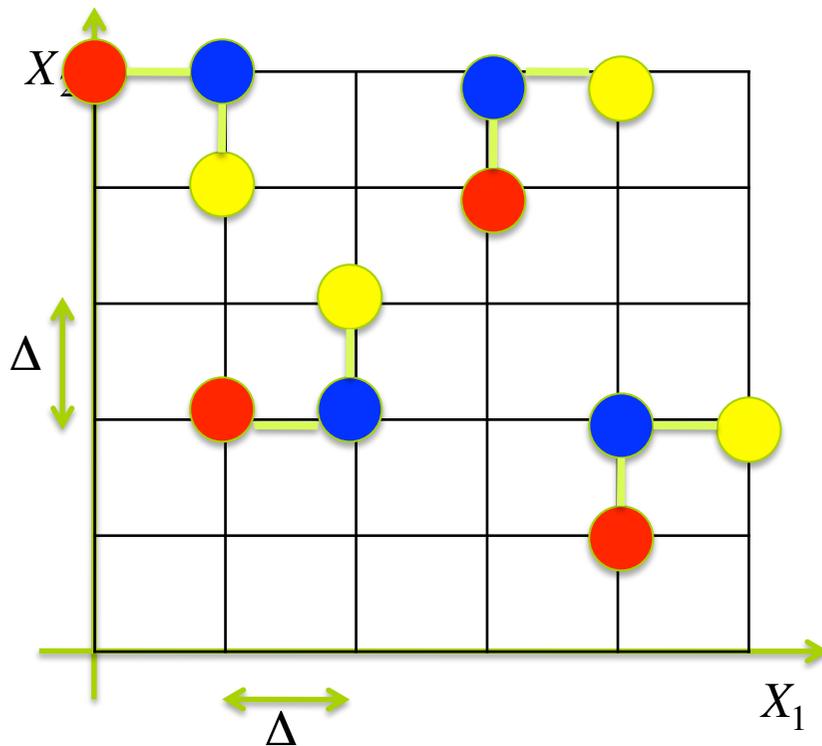
$$E_2 = \left| \frac{f(X_1 + \Delta, X_2 + \Delta) - f(X_1 + \Delta, X_2)}{\Delta} \right|$$

Calcul d'un effet élémentaire pour chaque entrée

k+1 expériences nécessaires

# Analyse de sensibilité sur les Entrées/Sorties du modèle circulatoire

Exemple en 2D (Morris, 1991)



L'opération est réalisée n fois.

On a n échantillons associés à chaque effet élémentaire.

$$\{E_1^i\}_{i=1,\dots,n}$$

$$\{E_2^i\}_{i=1,\dots,n}$$

Mesure de sensibilité

$$\mu_1 = m(E_1^i) \quad \sigma_1 = \sigma(E_1^i)$$

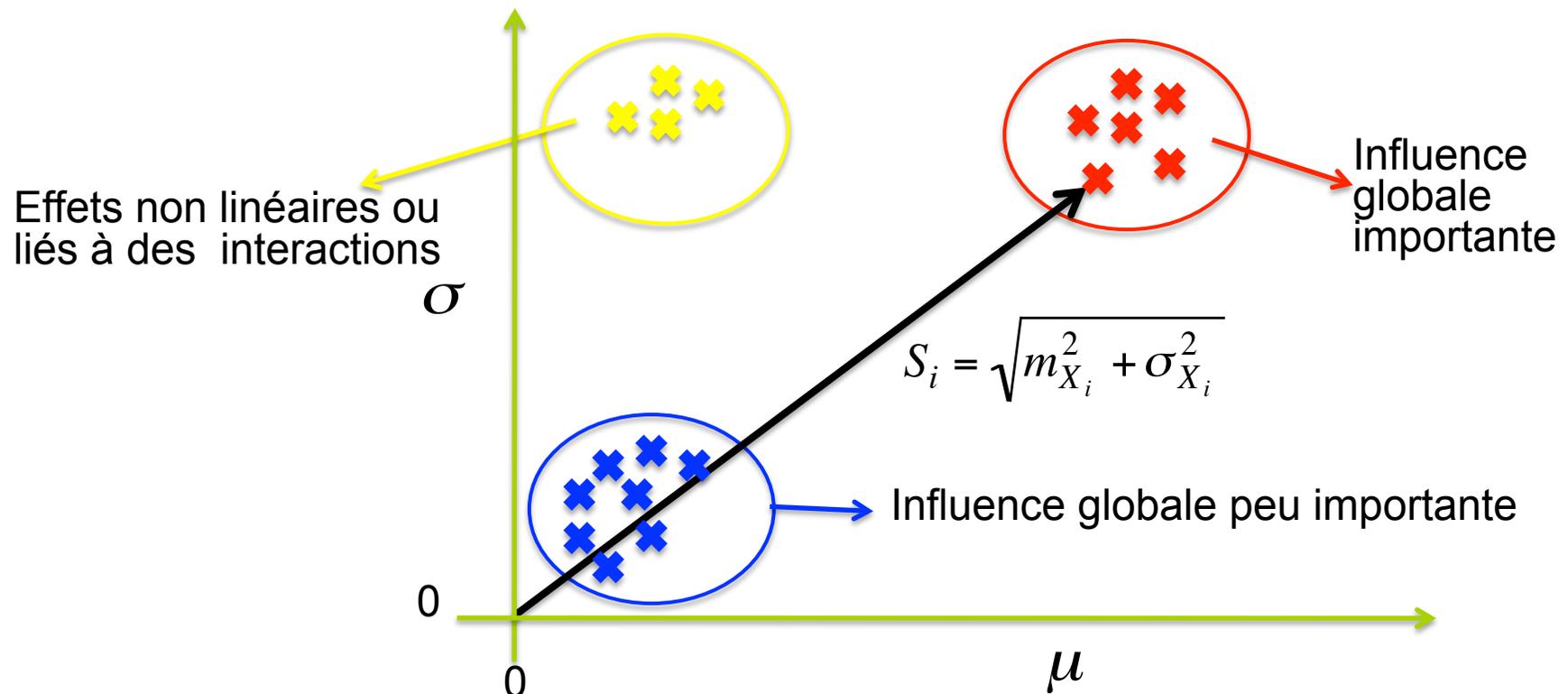
$$\mu_2 = m(E_2^i) \quad \sigma_2 = \sigma(E_2^i)$$

# Analyse de sensibilité sur les Entrées/Sorties du modèle circulatoire

Analyse de sensibilité (Morris, 1991)

Un ensemble d'effets élémentaires associés à chaque entrée.

$\mu$  : Moyenne des effets élémentaires;  $\sigma$  : écart-type des effets élémentaires



# Analyse de la sensibilité

## Morris Sensitivity Analysis (1991)

'Elementary effects' on each variable (y) are computed by varying each parameter (X)

$\mu$  : mean of the elementary effects ;

$\sigma$  : standard deviation of the elementary effects

$$\Delta_i(x) = [y(x_1, x_2, \dots, x_{i-1}, x_i + \delta, x_{i+1}, \dots, x_k) - y(x)]/\delta,$$

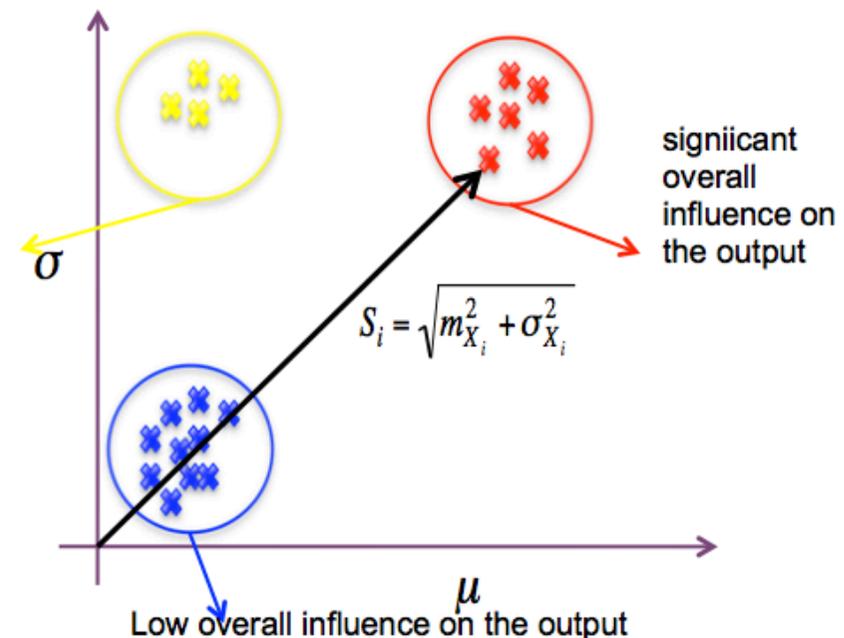
### Parameters analyzed (X):

- left atrium (Ela;max;Ela;min;Cla and Bla)
- left ventricle (Ees;lv; lv; P0;lv; Tp;lv;UAPlv and UAPsensing)

### Output variables (y):

- maximum E and A-waves (Emax and Amax),
- mitral flow duration (MFD)
- mitral flow time integral (MFTI)

Non-linear effects or due to



# Analyse de sensibilité

## Paramètres analysés

Oreillette gauche : Elastance max, Elastance min...

Ventricule gauche : Elastance, ...

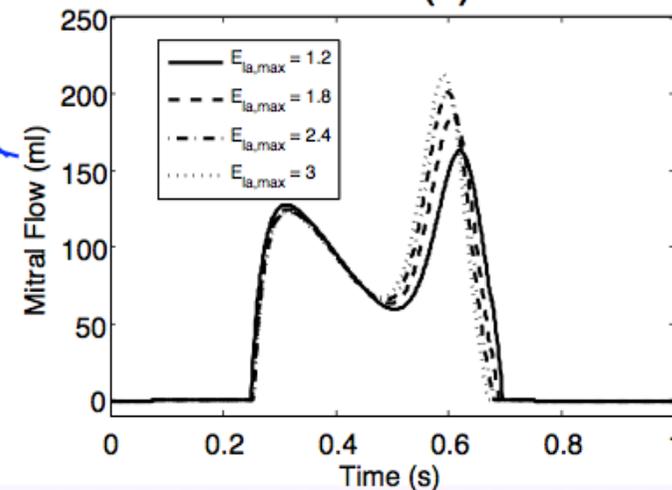
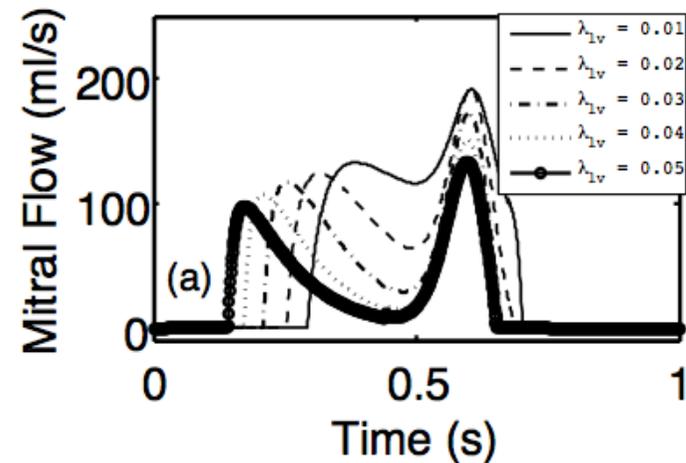
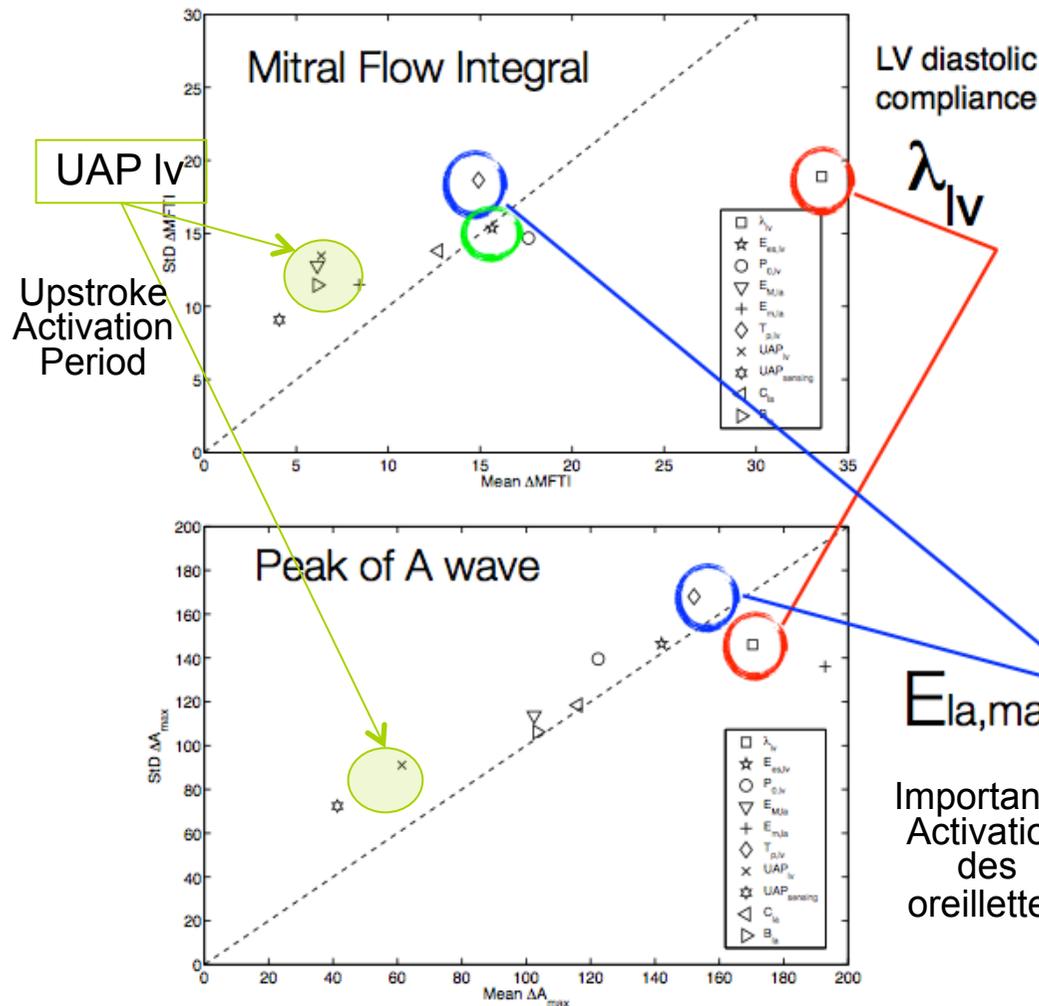
## Variables de sortie

E<sub>max</sub> and A<sub>max</sub> des ondes A et E

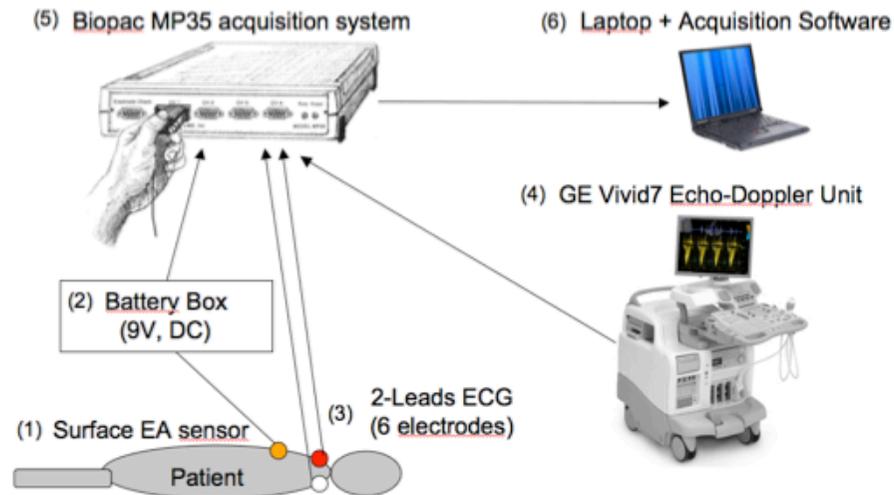
La durée du flux mitral

La durée Intégrale du flux mitral

$$P_{ed} = P_0 (e^{\lambda(V-V_0)} - 1)$$



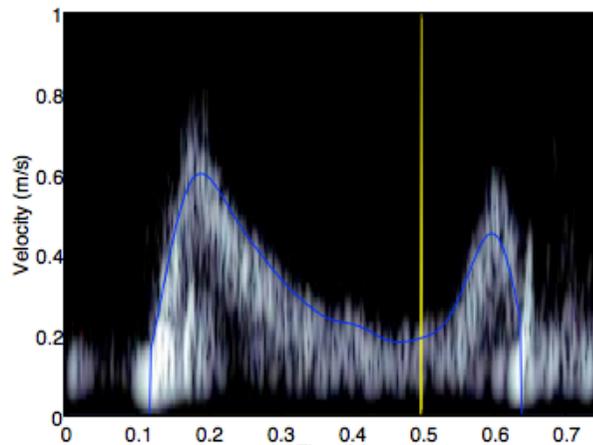
# Données cliniques et identification des paramètres



Patients implanted with CRT-P, without mitral regurgitation

Acquisition during a post-operative AVD optimization session for ~ 5 AVD and 5 VVD values of:

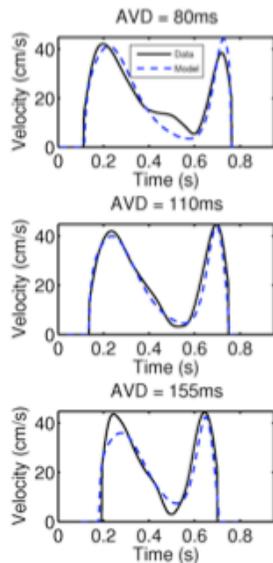
- ECG
- PCG
- Noninvasive blood pressure (TF)
- Echo-Doppler



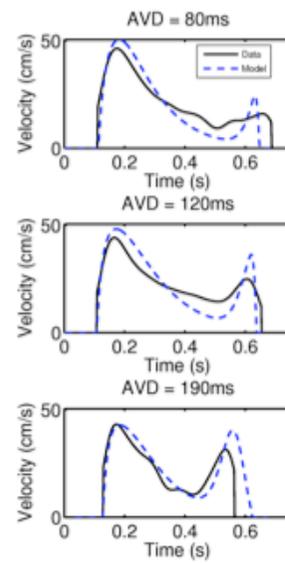
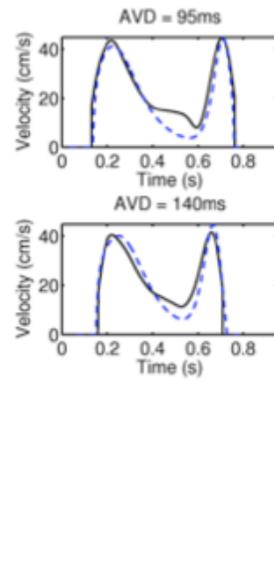
An error function is defined between the 5 observed mitral flow profiles and the simulations

Evolutionary algorithms used for parameter identification

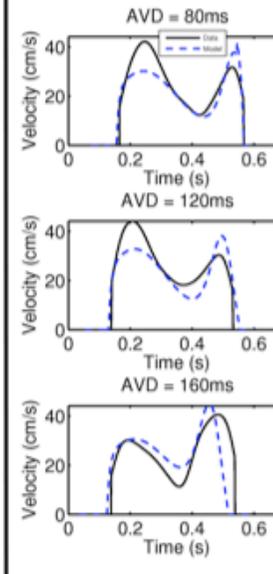
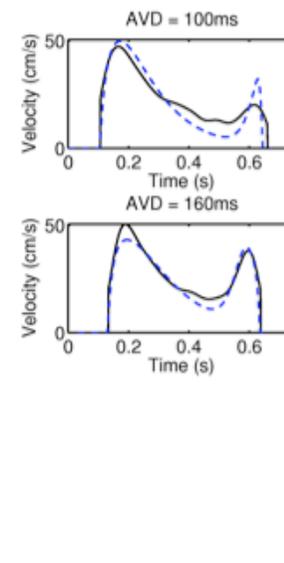
# Résultats de l'approche spécifique patient



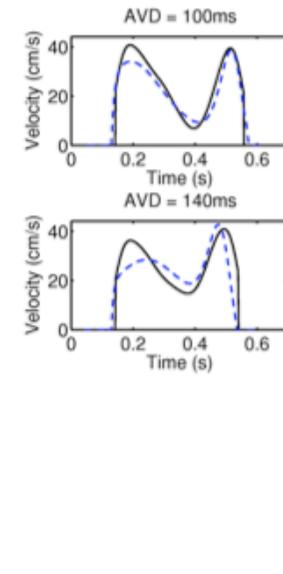
rMSE = 0.031



rMSE = 0.068



rMSE = 0.076

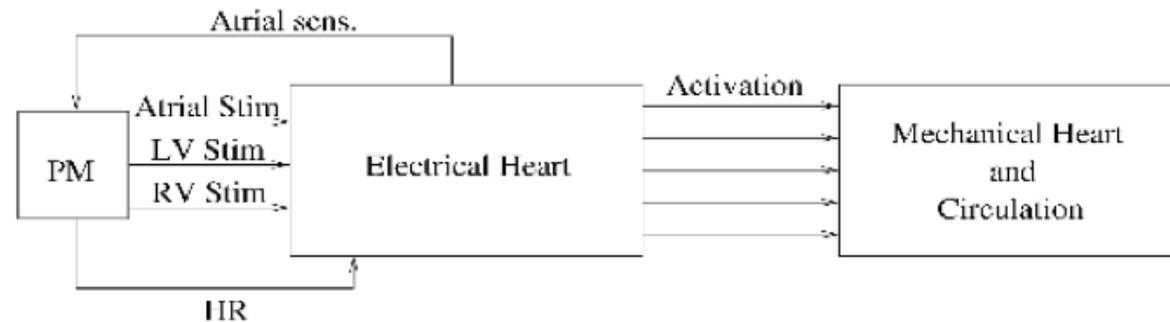


— Clinical data  
 --- Simulation results

Concordance on the selected optimal AVD configuration between the expert and the model-based approach

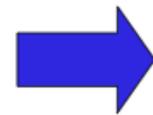
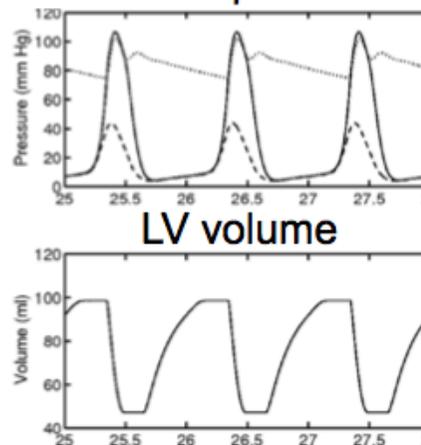
# Modèle simplifié pour l'optimisation des délais AV et VV

- Lumped-parameter model (CinC 2009)

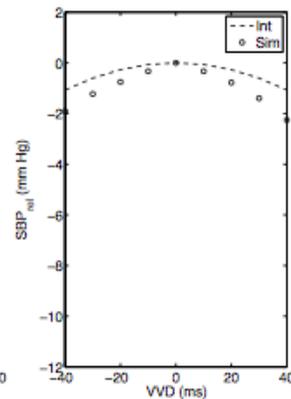
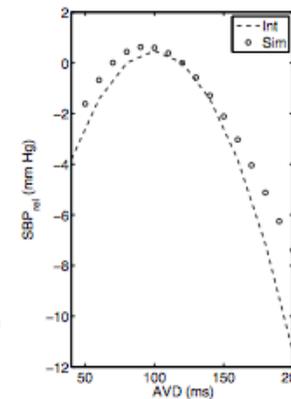
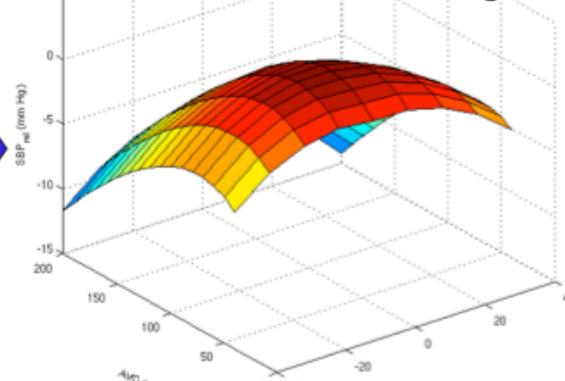


- Reproduction of sBP response to AVD and VVD modifications

Simulated pressures



AVD/VVD scanning



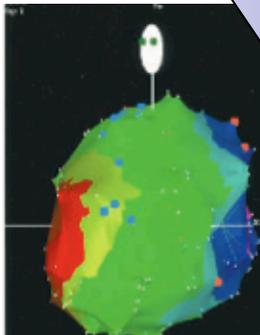
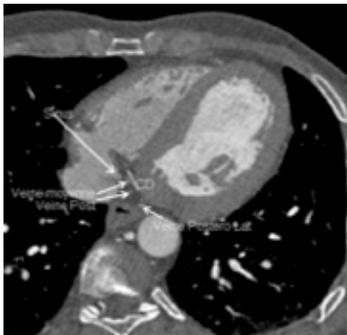
# Conclusion

- Importance de l'association signal-modèle
- Prise en compte de la dynamique temporelle dans le processus de décision
  - ▶ Processus évolutif et l'information contenue dans l'évolution
- Proposer des stratégies d'optimisation de seuils
  - ▶ Problème ouvert : Définition du critère
- Mise au point de nouveaux capteurs
  - ▶ Difficile → expérimentation, recueil, standardisation des mesures, reproductibilité
- Importance de l'intégration de connaissances physiologiques dans le processus d'interprétation
  - ▶ Modélisation intégrative → mais quel niveau de la représentation ?
- Identifier les paramètres les plus sensibles
- Mettre en œuvre une méthode d'interprétation des signaux à partir des modèles
  - ▶ Algorithmes d'optimisation

# Contexte globale du travail

## Clinique

- *Enracinement dans la clinique*
- *Création de BD*
- *Evaluation clinique*



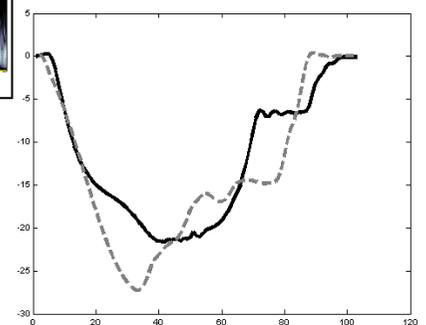
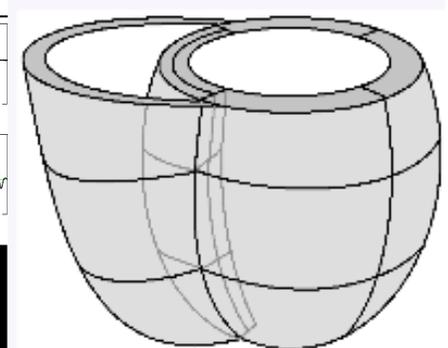
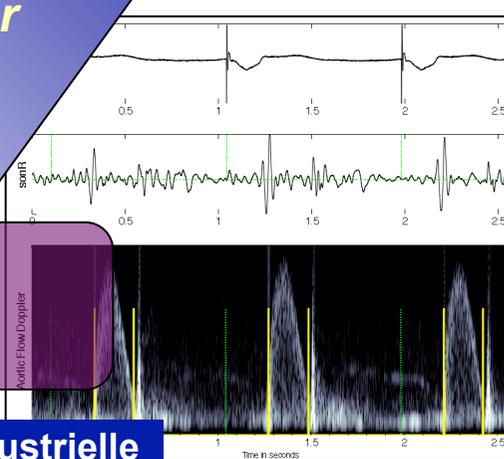
*Chercheurs cliniciens et en sciences de l'ingénieur*

## Méthodologie

- *Evaluation de méthodes sur données issues cliniques*
- *Analyses données multi-variées*
- *Identification-Optimisation paramètres*
- *Modélisation et librairie de simulation (VPH NOE)*

- *Sorin-CRM*
- *Biotrial*

**Valorisation Industrielle**



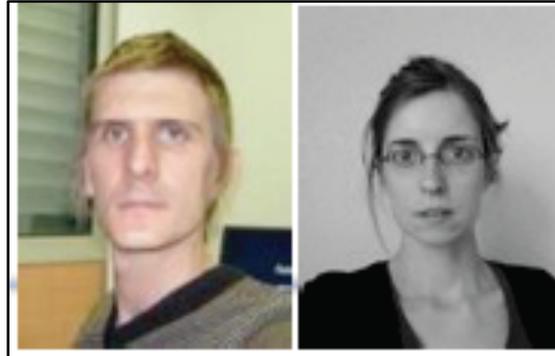
# remerciements



Alfredo Hernandez



Lionel Giorgis



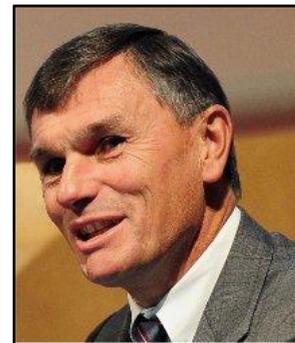
E. Roux Marie Gueguin



Virginie Le Rolle



Jerome Dumont



Philippe Mabo



K. Tse ve Koon

# Identifications des paramètres

- ▶ Use of an evolutionary algorithm<sup>2</sup> to minimize relative mean squared error (rMSE) between model output and clinical data.
- ▶ Parameters concerned by this procedure:
  - $E_{la,min}$ ,  $E_{la,max}$ ,  $C_{la}$ ,  $B_{la}$  (all atrial parameters) and  $P_{0,lv}$  are deemed to be constant for all AVDs
  - $E_{es,lv}$ ,  $\lambda_{lv}$ ,  $T_{p,lv}$  and  $UAP_{lv}$  are allowed to vary ( $\pm 20\%$ ) with AVD around a central value.

# Le modèle mécanique

Elastance atriale

$$E_a(t) = E_{a,max} \left[ e_a(t) + \frac{E_{a,min}}{E_{a,max}} \right],$$

$e_a(t)$  défini par Smith et dépend du cycle cardiaque

$$e_a(t) = \exp \left[ -B_a \cdot \left( \frac{HR}{HRR} \right)^2 \cdot \left( t - \frac{C_a \cdot HRR}{HR} \right)^2 \right]$$

Fréquence cardiaque  
intrinsèque

Fréquence cardiaque  
simultané

Elastance atriale

Relation pression volume fin de systole et fin de diastole

$$P_{es} = E_{es} (V - V_0)$$

$$P_{ed} = \bar{P}_0 (e^{\lambda(V-V_0)} - 1)$$

La pression des ventricules

$$P_v(V, t) = e_v(t)P_{es} + (1 - e_v(t))P_{ed}.$$

Fonction driver des ventricules

$$e_v(t) = \alpha t^4 e^{-\beta(t - T_p)} \text{ with } \alpha = \frac{1}{T_p^4} \text{ and } \beta = \frac{4}{T_p}.$$

$$T_p = \frac{T_{p,ref} \cdot HRR}{HR};$$

# AFCM - Méthode

## Analyse Factorielle des Correspondance d'un tableau disjonctif complet

	Sexe	Satisfaction	Taille
Individu 1	H	Très Satisfait	Grand
Individu 2	F	Moyennement Satisfait	Grand
Individu 3	H	Pas Satisfait	Petit
...	...	...	...
Individu n	F	Très Satisfait	Moyen

Tableau Disjonctif Complet

	Sexe		Satisfaction			Taille		
	H	F	Très Satisfait	Moyennement Satisfait	Pas Satisfait	Grand	Moyen	Petit
Individu 1	1	0	1	0	0	1	0	0
Individu 2	0	1	0	1	0	1	0	1
Individu 3	1	0	0	0	1	0	0	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...
Individu n	0	1	1	0	0	0	1	0

# Interprétation des Résultats de l'AFCM

Résultats	Interprétation
Distance entre individus	Ressemblance (même profils)
Distance entre modalités de variables différentes	Association
Distance entre modalités d' une même variable	Ressemblance
Contributions	Contribution à la définition des axes
Corrélations	Qualité de la représentation
Représentation simultanée Individus - Variables	oui