

Unscented Kalman Filter para el ajuste de parámetros de modelos fenomenológicos de potencial de acción cardíaco

J. Fernandez Bes^{1,2}, D. A. Sampedro Puente^{1,2}, E. Pueyo^{1,2}

1 Grupo BSICoS, I3A, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España, {jfbes, sampedro, epueyo}@unizar.es

2 Centro de Investigación Biomédica en red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

Resumen

Los modelos fenomenológicos de potencial de acción (AP) permiten reproducir rasgos característicos de la actividad eléctrica de los cardiomiocitos sin describir completamente la biofísica subyacente, por lo que resultan muy útiles para realizar simulaciones electrofísicas de corazón completo. Los métodos existentes para identificar los valores de los parámetros de dichos modelos comúnmente intentan reproducir propiedades específicas del AP en lugar de ajustar la forma de onda completa. En este trabajo proponemos el uso de estimación secuencial basada en filtros Sigma-Point para ajustar dichos parámetros. La metodología propuesta ha sido probada en la estimación de parámetros del modelo fenomenológico Bueno-Cherry-Fenton para replicar los APs generados con otros modelos *in silico*, así como medidos experimentalmente. Con el nuevo método las formas de onda del AP pueden reproducirse con mayor precisión que con los métodos de ajuste de parámetros anteriores y las curvas de restitución de duración de AP concuerdan mejor con datos experimentales disponibles.

1. Introducción

En los últimos años, ha aumentado el interés en el uso de modelos computacionales en investigación cardíaca para complementar las investigaciones experimentales y clínicas. Algunos de estos modelos tienen como objetivo proporcionar descripciones de la electrofisiología celular [1, 2], pero a costa de un alto coste computacional, particularmente para simulaciones a gran escala de la electrofisiología de corazón completo. Por otra parte, los modelos fenomenológicos de potencial de acción (AP, *Action Potential*) [3] permiten reproducir características de la actividad eléctrica de los cardiomiocitos sin describir completamente la biofísica subyacente, por lo que son más adecuados para simulaciones con una alta demanda computacional. Adicionalmente, ajustando algunos de sus parámetros, los modelos fenomenológicos de AP pueden usarse para representar células de muy diferentes características.

Actualmente los métodos utilizados para ajustar los parámetros de los modelos fenomenológicos se basan en optimización no lineal [3, 4] y tratan de replicar ciertas propiedades del AP medidas experimentalmente como duración, amplitud, velocidad de despolarización o restitución. En este estudio se propone una metodología novedosa que permite identificar los valores de los parámetros de los modelos fenomenológicos para reproducir toda la morfología de las formas de onda de AP. Se plantea la hipótesis de que con esta metodología no sólo se puede describir el comportamiento celular con

mayor precisión, sino que también se puede representar mejor la variabilidad entre las células.

La metodología propuesta utiliza un enfoque de estimación secuencial basado en filtros Sigma-Point. Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que se utiliza este enfoque para ajustar modelos de AP cardíacos, sin embargo, existen algunas investigaciones relacionadas en la literatura. En [5, 6] se utilizaron métodos de Markov Chain MonteCarlo (MCMC) para estimar las conductancias iónicas de modelos de AP. Nuestra metodología implica una complejidad computacional menor que la utilizada en [5, 6] y además proporciona la estimación de los estados ocultos junto con los parámetros del modelo. Otros enfoques basados en métodos de optimización global, como los algoritmos genéticos, también han sido considerados [7]. Sin embargo, estos esquemas no tienen en cuenta la naturaleza secuencial de los datos de AP y por lo tanto no proporcionan información sobre la dinámica subyacente del modelo.

2. Métodos

2.1. Datos de potencial de acción

Este trabajo se basa en el modelo fenomenológico de AP de Bueno-Cherry-Fenton (BCF) [3]. Dicho modelo está formulado como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de cuatro variables (variables u, v, w, s) con 27 parámetros libres que pueden ser adaptados a diferentes características celulares.

En este estudio se utilizaron trazas de AP generadas con los modelos ventriculares humanos de ten Tusscher-Noble-Noble-Panfilov (TNNP) [1] y O'Hara-Virág-Varró-Rudy (OVVR) [2] para evaluar el rendimiento de nuestra propuesta. Se calcularon 50 ciclos de AP en estacionario estimulando a 1 Hz, en ambos casos. Para la integración numérica se utilizó el método de *Forward-Euler* con un paso de tiempo $\delta_t = 0.02$ ms. Por último, el método se probó en trazas AP experimentales de un miocito ventricular humano aislado (ver [8] para obtener detalles sobre los métodos experimentales).

2.2. Identificación de parámetros

En primer lugar el sistema de ODE se transforma en un modelo de espacio-estado no lineal en tiempo discreto. El modelo de espacio-estado tiene la siguiente forma:

$$\mathbf{x}_k = f(\mathbf{x}_k, \boldsymbol{\omega}) + \mathbf{q}_k \quad (1)$$

$$y_k = \mathbf{u}_k + r_k \quad (2)$$

donde hay cuatro tipos de variables involucradas: variables de estado en el vector $\mathbf{x}_k = [u_k, v_k, w_k, s_k]^T$, variables de ruido (ruido de proceso \mathbf{q}_k y ruido de observación r_k), variable observada y_k (en este caso el AP normalizado u_k contaminado por el ruido de observación) y el vector de parámetros estáticos $\boldsymbol{\omega}$ con elementos $\omega^{(i)}, i \in \{1, \dots, 22\}$. El ruido de observación r_k se supone Gaussiano de media cero y varianza σ_r^2 y en este trabajo el vector de ruido de proceso \mathbf{q}_k es igual a $\mathbf{0}$. En caso de utilizar este método para estimar los valores de parámetros de un modelo estocástico, por ejemplo [4], \mathbf{q}_k podría definirse en consecuencia para representar el proceso de ruido subyacente.

El *Unscented Kalman Filter* (UKF) [9], que pertenece a los denominados filtros Sigma-Point, se propone como método para inferir conjuntamente el vector de variables de estado \mathbf{x}_k y el vector de parámetros $\boldsymbol{\omega}$. Comparado con otros métodos, como el Filtro Kalman Extendido (EKF), UKF es capaz de capturar mejor los momentos de mayor orden y, lo que es más importante, no requiere que las funciones del modelo sean diferenciables. Por otra parte, UKF tiene menor coste computacional que las técnicas basadas en la simulación estocástica, tales como los métodos MCMC [10]. En este estudio, los parámetros del modelo de AP y los estados ocultos que generan los datos son inferidos conjuntamente siguiendo un enfoque de *state augmentation* [10, Capítulo 12]. Específicamente, el vector de estado se extiende con el vector de parámetros y se estima dicho vector aumentado. Para evitar singularidades en la estimación se agrega un pequeño término de ruido $\boldsymbol{\varepsilon}_k$ al vector de parámetros:

$$\mathbf{x}_k = f(\mathbf{x}_k, \boldsymbol{\omega}_{k-1}) + \mathbf{q}_k \quad (3)$$

$$\boldsymbol{\omega}_k = \boldsymbol{\omega}_{k-1} + \boldsymbol{\varepsilon}_k \quad (4)$$

$$y_k = u_k + r_k \quad (5)$$

El ruido $\boldsymbol{\varepsilon}_k$ se asume Gaussiano con media cero y desviaciones estándar $\boldsymbol{\sigma}_\omega$. Como los parámetros tienen rangos dinámicos muy diferentes (ver Tabla 1), se toman unos valores de desviación estándar proporcionales a los valores de los parámetros $\boldsymbol{\sigma}_\omega^{(i)} = \gamma \omega^{(i)}$, donde γ se selecciona para equilibrar una buena tasa de aprendizaje y unas pequeñas oscilaciones en estacionario.

2.3. Evaluación de prestaciones

La capacidad del método para ajustar una traza de AP de entrada se evalúa en términos de la raíz del Error Cuadrático Medio (RMSE), definido como:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} [V(n) - \hat{V}(n)]^2} \quad (6)$$

donde N es el número de muestras usado en el promedio, V es el AP de entrada y \hat{V} el AP calculado con los valores estimados de los parámetros del modelo BCF.

Además, las prestaciones del método se evalúan comparando la curva de restitución S1-S2 de la duración del AP (APD) calculada con los parámetros estimados para el modelo BCF y los datos experimentales de restitución medidos en [11]. Por otro lado las curvas de

Tabla 1 Valor de parámetros del modelo BCF estimados para diferentes datos de entrada.

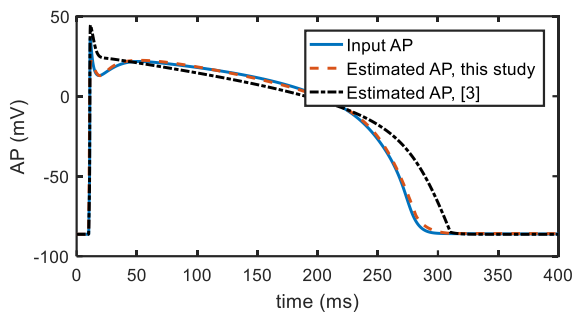
Entrada	TNNP AP	OVVR AP	Exp. AP	
Estimación	Estudio [3]	Este estudio	Este estudio	
τ_{v1}^-	60	59.11	60.19	37.257
τ_{v2}^-	1150	1078	1150	1.026
τ_v^+	1.4506	2.442	2.784	1.822
τ_{w1}^-	70	61.686	59.024	53.268
τ_{w2}^-	20	20.1	15.05	13.089
τ_w^+	280	126.172	108.47	290.83
k_w^-	65	66.41	64.8	83.227
u_w^-	0.03	0.03	0.011	0.042
τ_{fi}	0.11	0.98	0.754	0.987
τ_{o1}	6	307.884	303.31	309.87
τ_{o2}	6	9.532	9.967	9.883
τ_{so1}	43	36.018	47.97	197.694
τ_{so2}	0.2	0.163	0.101	0.122
k_{so}	2	3.397	2.21	1.064
u_{so}	0.65	0.988	0.998	0.375
τ_{s1}	2.7343	2.88	3.01	4.486
τ_{s2}	3	19.619	19.94	2.14
k_s	2.0994	3.688	1.389	1.775
u_s	0.909	0.851	0.998	0.387
τ_{si}	2.872	3.376	3.842	19.693
$\tau_{w\infty}$	0.07	126.172	0.009	0.471
w_∞^*	0.94	0.827	0.787	0.976

restitución S1-S2 de APD calculadas con el modelo TNNP [1] y con el modelo BCF utilizando los valores de parámetros derivados de un estudio anterior [3] también se evalúan a efectos comparativos.

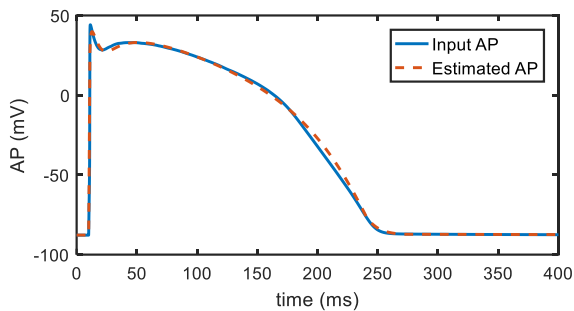
3. Resultados

3.1. Forma del potencial de acción

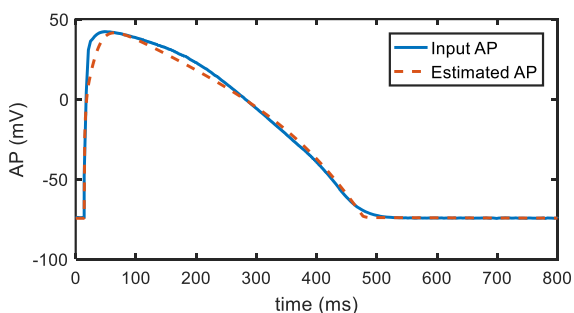
Los valores de los parámetros del modelo BCF que dan lugar a la mejor adecuación de las trazas de AP generadas con los modelos TNNP [1] y OVVR [2], así como los obtenidos experimentalmente de una célula aislada [8], se presentan en la Tabla 1 (tercera, cuarta y quinta columnas). En la segunda columna, se reproducen como referencia para su comparación con el método propuesto, los valores de los parámetros estimados en [3] para el modelo TNNP. Como se puede ver, existen diferencias significativas entre nuestro método y el método propuesto en [3] para algunos parámetros, por ejemplo τ_{fi} o τ_{o1} , mientras que otros parámetros presentan sólo pequeñas diferencias.



(a) Ajuste de traza de AP generada con el modelo TNNP [1].



(b) Ajuste de traza de AP generada con el modelo OVVR [2].



(c) Ajuste a datos experimentales (ver [8])

Figura 1 Trazas de AP de entrada de células humanas ventriculares (azul) y trazas de potencial estimadas usando el modelo BCF con parámetros calculados en este estudio (discontinuo rojo). En (a) los resultados de [3] se presentan como comparativa (negro punteado).

Aunque en la Tabla 1 se presenta simplemente el valor medio de los parámetros estimados con nuestro método basado en UKF, una ventaja adicional de este método es que proporciona medidas de incertidumbre que reflejan la confianza del algoritmo en esos valores. Las trazas de AP calculadas con el modelo BCF utilizando los valores de parámetros estimados se presentan en la Fig. 1(a)-(c) para los tres conjuntos de datos de entrada evaluados. Los valores RMSE correspondientes se muestran en la Tabla 2. Para los datos AP de entrada generados con el modelo TNNP, el RMSE asociado al método propuesto en este estudio es notablemente inferior al RMSE del método utilizado en [3]. Estas diferencias pueden apreciarse en la Fig. 1(a), donde nuestro método proporciona una estimación más fiable de la forma AP de entrada.

Tabla 2 RMSE de los potenciales de acción reproducidos

	TNNP AP		OVVR AP	Exp. AP
	Estudio [3]	Este estudio	Este estudio	Este estudio
RMSE	6.49 mV	1.115 mV	1.572 mV	2.9856 mV

3.2. Curva de restitución de APD

En la Fig. 2 se presentan las curvas de restitución S1-S2 de APD calculadas con el modelo BCF utilizando los conjuntos de valores de parámetros estimados en este estudio y en [3] al ajustar los datos generados con el modelo TNNP. Además, se muestra la curva de restitución calculada con el modelo TNNP y los datos experimentales de Morgan *et al.* [11] usados en [1] para ajustar el modelo. Como puede observarse, nuestro método basado en UKF reproduce los datos experimentales de restitución de APD con mayor precisión que el método utilizado en [3], especialmente para intervalos diastólicos (DIs) altos.

4. Discusión

De acuerdo con los resultados presentados en este estudio, el método propuesto, basado en UKF, es capaz de identificar los valores de los (relativamente numerosos) parámetros del modelo BCF para reproducir formas de onda de AP específicas. Tomando como entrada la traza de AP generada con el modelo TNNP, nuestro método supera notablemente un enfoque previamente propuesto basado en la optimización no lineal con restricciones [3] tanto en la reproducción de la onda de AP en estacionario como de la curva de restitución APD. Adicionalmente, nuestro método es capaz de replicar de manera fiable las formas de los APs generados con otro modelo de célula ventricular humana, el modelo OVVR, así como los APs ventriculares humanos registrados experimentalmente. En estudios futuros, el método propuesto puede utilizarse para ajustar los datos de una población de células, manteniendo representaciones exactas de las características de las células individuales. Tales representaciones pueden ser de gran utilidad para realizar simulaciones realistas de tejidos y de corazón completo para las investigaciones de arritmia, a un coste computacional asumible.

En este trabajo se estimaron 22 de los 27 parámetros del modelo BCF. Los parámetros umbrales u_u , θ_v , θ_w , θ_v^- y θ_0 no se estimaron debido a la falta de suavidad en el espacio de soluciones. En estudios futuros se puede tratar de estimar estos parámetros, por ejemplo usando un método que itera entre métodos MCMC o los algoritmos genéticos (que no requieren ningún nivel de suavidad en las soluciones) y UKF, en lugar de usar el enfoque de *state augmentation* que se considera en este estudio [12]. Esta aproximación, sin embargo, incrementaría la complejidad del método de manera significativa.

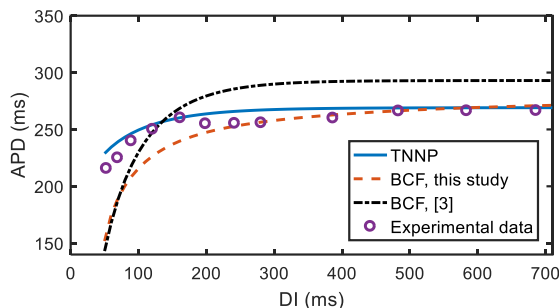


Figura 2 Curvas de restitución S1-S2 de APD para células ventriculares humanas calculadas con el modelo TNNP (azul sólido) y con el modelo BCF fenomenológico utilizando los valores de parámetro estimados en [3] (negro punteado) y en este estudio (rojo discontinuo). También se incluyen las mediciones experimentales de [11].

La introducción de estos parámetros de umbral adicionales podría dar lugar a una adaptación más precisa de la parte izquierda de la curva de restitución S1-S2 correspondiente a DIs muy pequeños. En estudios futuros se debería investigar más a fondo cómo podría ampliarse la metodología propuesta en este estudio para mejorar dicha adecuación.

5. Conclusiones

Se ha propuesto una metodología novedosa basada en filtros Sigma-Point para identificar los valores de los parámetros de modelos fenomenológicos de células cardíacas, permitiendo replicar morfologías completas de forma de onda de AP. La metodología propuesta se ha probado con éxito utilizando AP ventriculares humanos generados con modelos biofísicamente detallados (modelos TNNP y OVVR) y datos de células aisladas registrados experimentalmente.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por los proyectos TIN2013-41998-R y DPI2016-75458-R del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), España, MULTITOOLS2HEART del CIBER-BBN a través del Instituto de Salud Carlos III, España, El Fondo Social Europeo (EU) y el Gobierno de Aragón a través del grupo consolidado BSICoS (T96) y por el European Research Council (ERC) a través del proyecto ERC-2014-StG 638284. El trabajo de D. A. Sampedro Puente está financiado además por el Gobierno de Aragón y fondos de la EU a través de un contrato predoctoral. Los cálculos numéricos se llevaron a cabo usando la ICTS NANBIOSIS, más específicamente unidad de cómputo de altas prestaciones del CIBER-BBN en la Universidad de Zaragoza

Referencias

- [1] K. H. ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov, "A model for human ventricular tissue," *Am J Physiol Hear. Circ Physiol*, vol. 286, no. 4, pp. H1573-89, 2004.
- [2] T. O'Hara, L. Virág, A. Varró, and Y. Rudy, "Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 7, no. 5, 2011.
- [3] A. Bueno-Orovio, E. M. Cherry, and F. H. Fenton, "Minimal model for human ventricular action potentials in tissue," *J. Theor. Biol.*, vol. 253, no. 3, pp. 544-560, 2008.
- [4] J. Walmsley, G. Mirams, M. Bahoshy, C. Bollensdorff, B. Rodriguez, and K. Burrage, "Phenomenological modeling of cell-to-cell and beat-to-beat variability in isolated guinea pig ventricular myocytes," *2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC'10*, pp. 1457-1460, 2010.
- [5] R. H. Johnstone *et al.*, "Uncertainty and variability in models of the cardiac action potential: Can we build trustworthy models?," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 96, pp. 49-62, 2016.
- [6] R. H. Johnstone, R. Bardenet, D. J. Gavaghan, L. Polonchuk, M. R. Davies, and G. R. Mirams, "Hierarchical Bayesian modelling of variability and uncertainty in synthetic action potential traces," *Comput. Cardiol. (2010)*, vol. 43, pp. 1089-1092, 2017.
- [7] Z. Syed, E. Vigmond, S. Nattel, and L. J. Leon, "Atrial cell action potential parameter fitting using genetic algorithms," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 43, no. 5, pp. 561-571, 2005.
- [8] E. Pueyo *et al.*, "A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis," *Biophys. J.*, vol. 101, no. 12, pp. 2892-2902, 2011.
- [9] E. A. Wan and R. Van Der Merwe, "The unscented Kalman filter for nonlinear estimation," *Proc. IEEE 2000 Adapt. Syst. Signal Process. Commun. Control Symp. (Cat. No.00EX373)*, pp. 153-158, 2002.
- [10] S. Särkkä, *Bayesian Filtering and Smoothing*. Cambridge University Press, 2013.
- [11] J. M. Morgan, D. Cunningham, and E. Rowland, "Dispersion of monophasic action potential duration: Demonstrable in humans after premature ventricular extrastimulation but not in steady state," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 19, no. 6, pp. 1244-1253, 1992.
- [12] J. Kokkala, A. Solin, and S. Särkkä, "Expectation Maximization Based Parameter Estimation by Sigma-Point and Particle Smoothing," *Inf. Fusion (FUSION)*, 2014, no. 1, 2014.