

Analyse et Estimation des Modèles pour le Traitement de l'Insuffisance Cardiaque

David Ojeda

Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image – LTSI
INSERM U-1099

4 Novembre 2014 – La Rochelle



Instituts
thématiques



InsERM



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

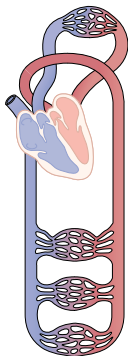
UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

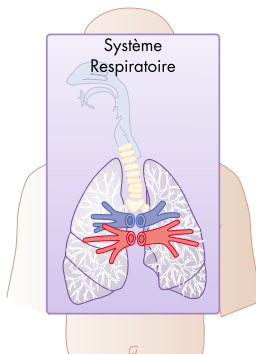
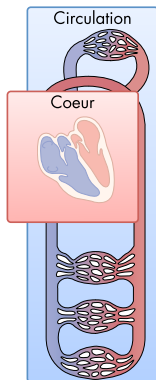
- Ischémie, infarctus, insuffisance cardiaque, ...
- Principale cause de mortalité dans le monde



Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

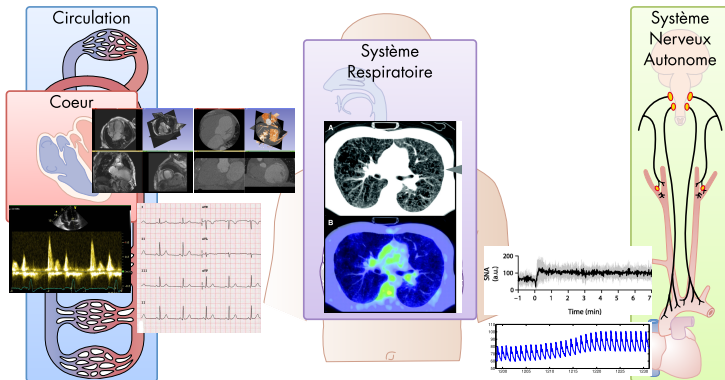
- Ischémie, infarctus, insuffisance cardiaque, ...
- Principale cause de mortalité dans le monde
- **Caractère multi-factoriel**



Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

Approche : **Analyse de données cliniques**

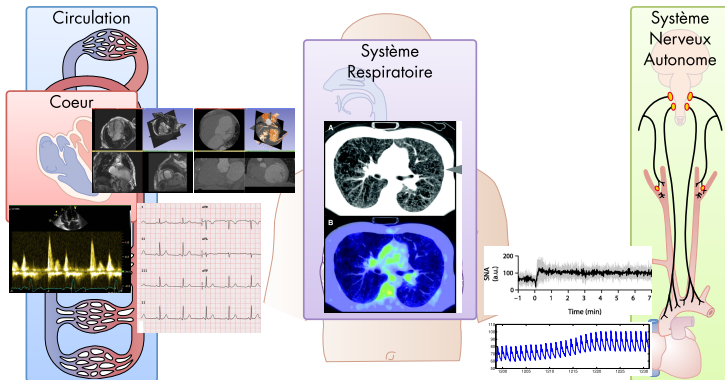


Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

Approche : **Analyse de données cliniques**

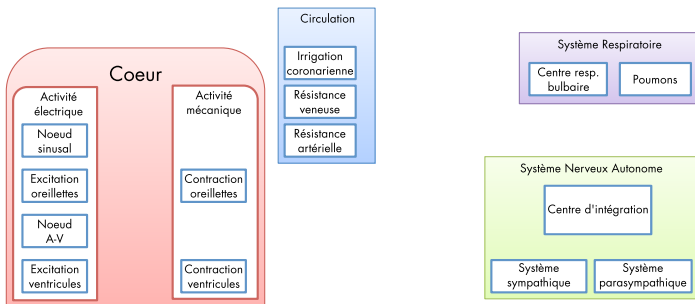
- difficile d'analyser de façon conjointe les différentes modalités
- difficile d'interpréter les processus physiologiques sous-jacents



Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

Approche : **Modélisation**

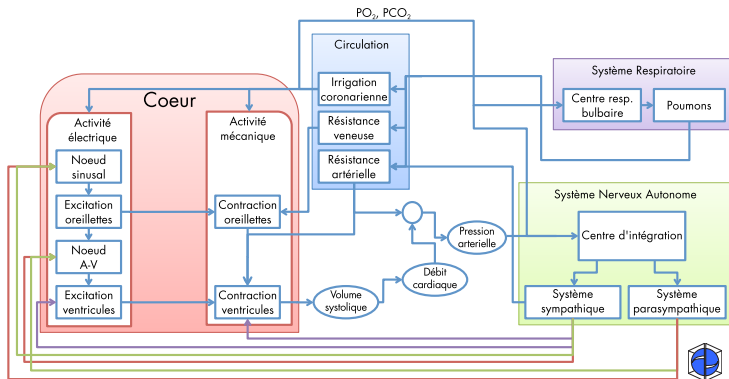


Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

Approche : **Modélisation**

- description de mécanismes physiologiques
- intégration et couplage de modèles existants dans la littérature

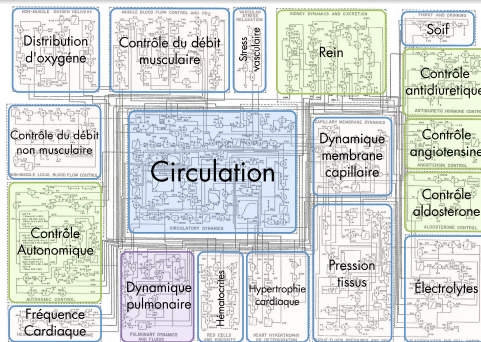


Contexte général

Pathologies du système cardiovasculaire

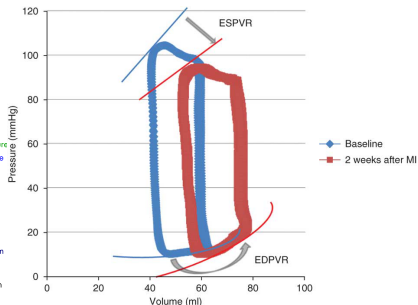
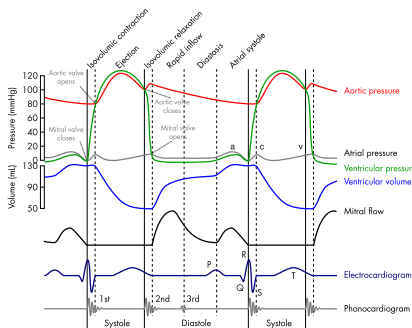
Approche : **Modélisation**

- Exemple d'un modèle (Guyton) : 17 sous-modèles ODE, 44 variables d'état, 78 sorties, 1057 paramètres
- Calcul : librairie M2SL (C++). Analyses : R, python

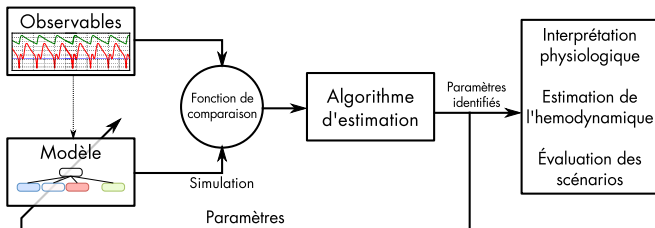


Méthodologie pour l'estimation des modèles

- **Objectif** : estimer les valeurs des paramètres qui soient
 - Physiologiquement cohérentes
 - Spécifiques aux patients
- **Sources** :
 - Valeurs ou intervalles de la littérature
 - Observables per/per/post opératoires (signaux ou valeurs)



Méthodologie pour l'estimation des modèles



Méthodologie

- 1 Définition des fonctions $g(\mathbf{p})$ de comparaison données–simulation
- 2 Sélection de $\mathbf{p} = (p_1, \dots, p_N)$ paramètres à estimer (avec une analyse de sensibilité)
- 3 Choix d'un algorithme d'optimisation (considérer g , N et budget)
- 4 Interprétation physiologique des résultats
- 5 Simulation des scénarios ou traitements cliniques

Applications cliniques

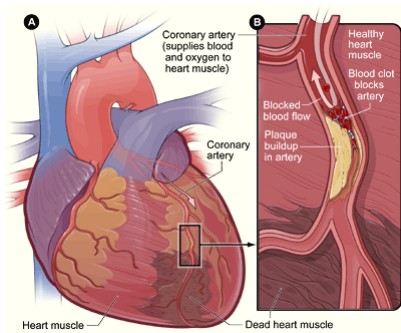
Circulation coronarienne

- Modèle simple (ODE 15 variables, 25 paramètres)
- Estimation multi-objectif + contraintes
- Observables très limités

Thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)

- Modèle moyen (ODE 15 variables, 21 automates, 172 paramètres)
- Estimation multi-objectif + contraintes
- Observables limités (signaux)

Application 1 – Contexte clinique



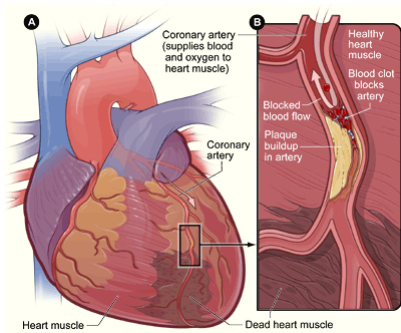
Maladie coronarienne

- Rétrécissement des artères coronaires
- Perfusion insuffisante / ischémie

Thérapies

- Agents pharmacologiques
- Endoprothèses (stent)
- Pontage aorto-coronarien (PAC/CABG)

Application 1 – Contexte clinique



Maladie coronarienne

- Rétrécissement des artères coronaires
- Perfusion insuffisante / ischémie

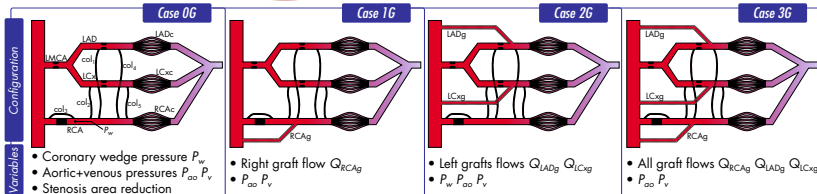
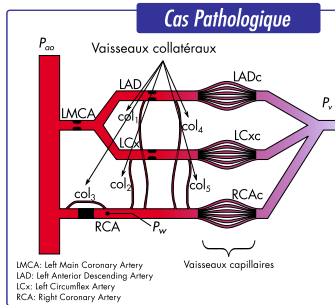
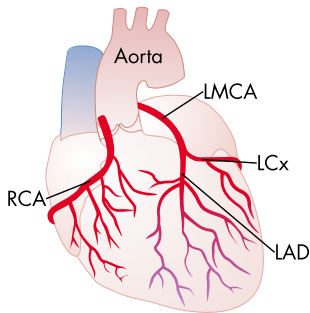
Objectif

L'assistance pour la planification du PAC (en pre et per-opératoire)

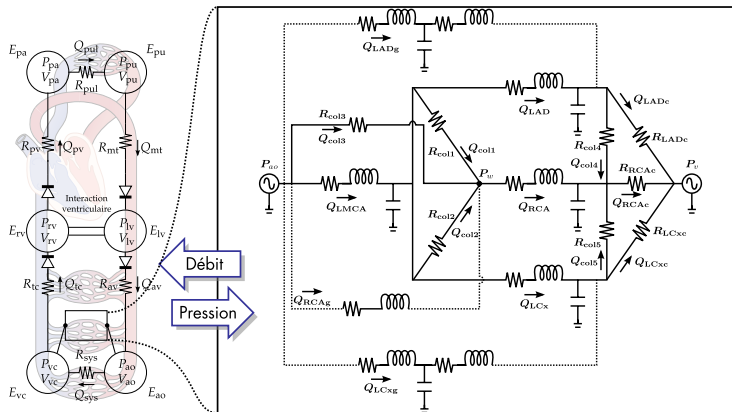
Contribution d'un modèle de la circulation coronarienne

- Estimation de l'hémodynamique coronarienne (débits, pressions, etc)
- Simulation et évaluation des scénarios de pontage

Circulation coronarienne – pathologie tritronculaire



Modèle de la circulation coronarienne tritronculaire

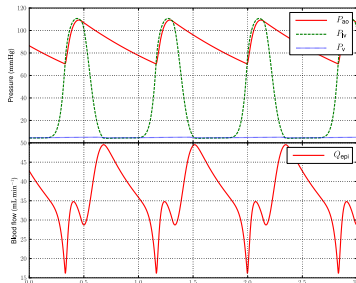
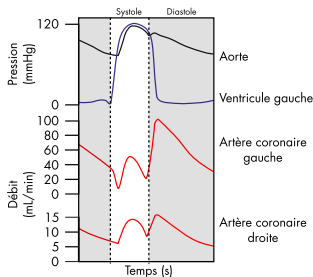


Couplage d'un modèle du système cardiovasculaire (SCV) et un modèle de la circulation coronarienne

Estimation du modele

Étape 1 : système cardiovasculaire

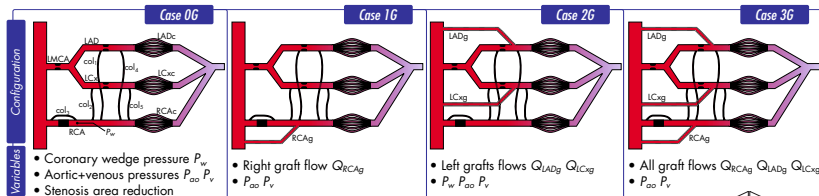
- **Objectif** : obtenir des pressions pulsatiles dont la moyenne est égale aux données
- **Observables** : pression moyenne aortique et veineuse
- $g(\mathbf{p}) = |P_{ao}^{(cli)} - P_{ao}^{(sim)}| + |P_v^{(cli)} - P_v^{(sim)}|$
- **Paramètres** : 6 paramètres de la circulation
- **Algorithme** : Nelder-Mead. On ignore les minima locales



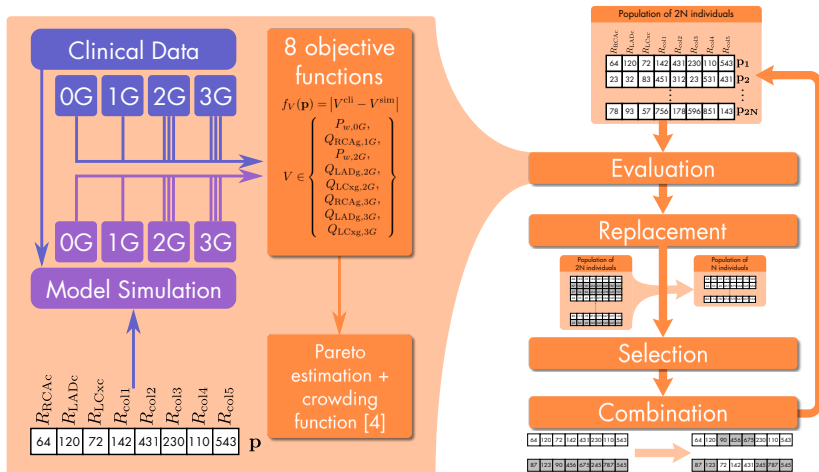
Estimation du modele

Étape 2 : circulation coronarienne

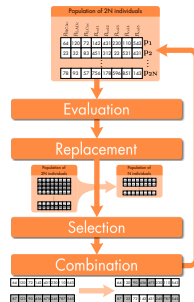
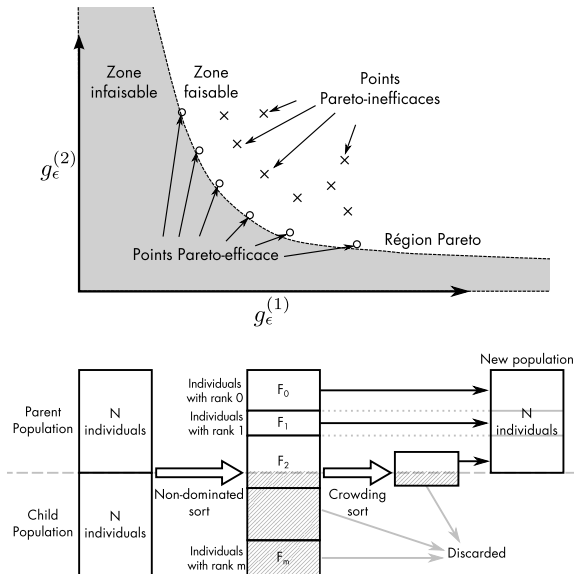
- **Observables** : 6 débits moyens, 2 pressions
- **Paramètres** : selon l'AS, 7 paramètres sont importants
+1 paramètre après premiers résultats
- $f_i(\mathbf{p}) = |V_i^{(cli)} - V_i^{(sim)}|, i = 1, \dots, 8$
 $V_i \in$
 $\{P_{w,0G}, Q_{RCAg,1G}, P_{w,2G}, Q_{LADg,2G}, Q_{LCxg,2G}, Q_{RCAg,3G}, Q_{LADg,3G}, Q_{LCxg,3G}\}$
- **Algorithme** : Optimisation multi-objectif, algorithme génétique (Non-dominated Sorting Genetic Algorithm, NSGA-II)



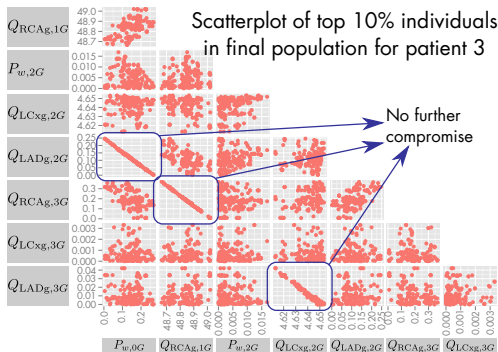
NSGA-II (in a nutshell)



NSGA-II (in a nutshell)



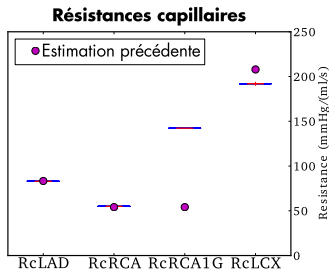
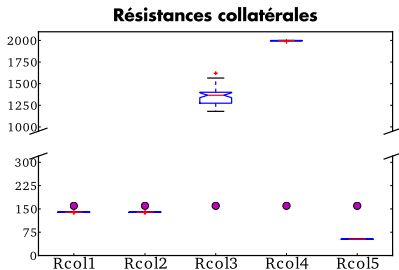
Resultats



Résultats premier essai

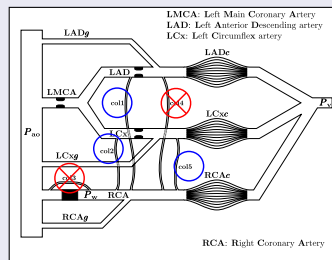
- 10000 individus (solutions), 500 générations → 5×10^6 évaluations
- Compromis visible entre cas 1G, 2G, 3G → modification des paramètres pendant la chirurgie ?
- Nouvelle estimation avec +1 paramètre (le plus important selon AS)

Resultats



Résultats deuxième essai

- + Amélioration de l'estimation : 60–95%
- + Évaluation de la situation capillaire et collatérale spécifique-patient



Applications cliniques

Circulation coronarienne

- Modèle simple (ODE 15 variables, 25 paramètres)
- Estimation multi-objectif + contraintes
- Observables très limités

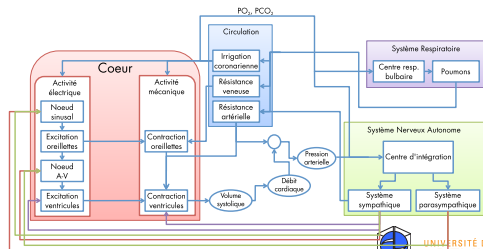
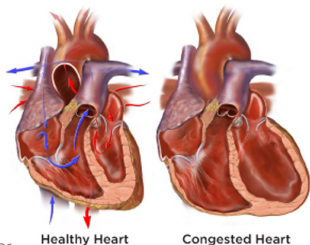
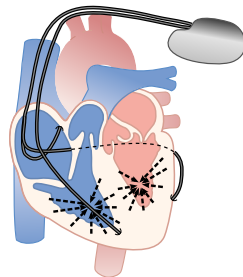
Thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)

- Modèle moyen (ODE 15 variables, 21 automates, 172 paramètres)
- Estimation multi-objectif + contraintes
- Observables limités (signaux)

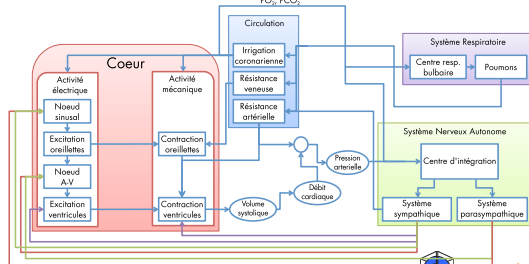
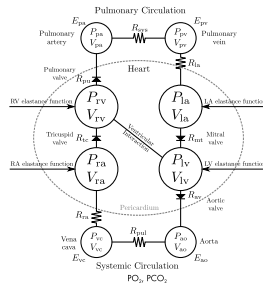
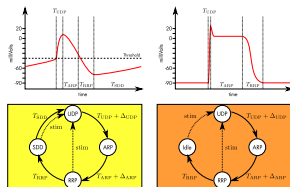
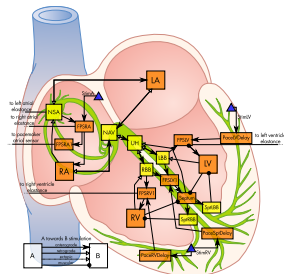
Application 2 – Contexte clinique

Insuffisance cardiaque (IC)

- Cœur incapable d'assurer un débit suffisant → mécanismes de régulation
- Traitements : médicaments, chirurgie (e.g. PAC), thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)
- Objectif de la CRT : trouver le meilleur délai oreillette-ventricule (AV, VV)



Modèle cardiovasculaire

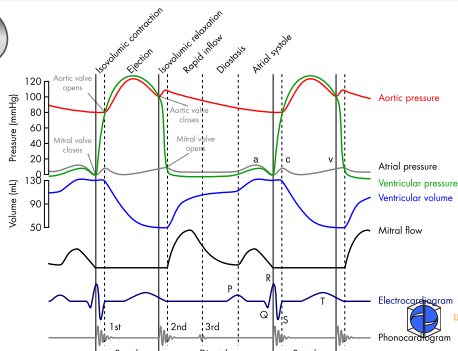
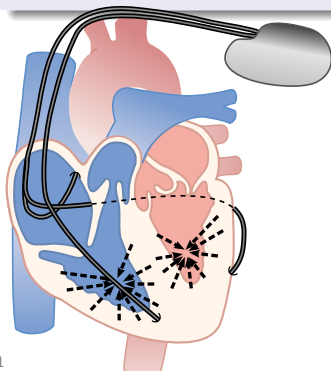


173 paramètres, 3x temps réel

Estimation

Observables

- Session optimisation CRT post-op : 4–6 configurations du délai AV, plusieurs cycles cardiaques
 - Signal de pression aortique $\rightarrow \bar{P}_{ao,s}, \bar{P}_{ao,d}$
 - Volume d'éjection ventriculaire (fixe pour tous les cas)
 - Signal du débit mitral $\rightarrow$ signal (calé) moyen du Q_{mt}



Estimation

Observables

- Session optimisation CRT post-op : 4–6 configurations du délai AV, plusieurs cycles cardiaques
 - Signal de pression aortique $\rightarrow \bar{P}_{ao,s}, \bar{P}_{ao,d}$
 - Volume d'éjection ventriculaire (fixe pour tous les cas)
 - Signal du débit mitral $\rightarrow$ signal (calé) moyen du Q_{mt}

Analyses et estimation

- Analyse de sensibilité sur Q_{mt}, P_{ao}, V_{lv} : réduction de 173 à 18 paramètres
- Optimisation multi-objectif, 4 fonctions à optimiser :

$$g_1(\mathbf{p}) = |P_{ao,s}^{(cli)} - P_{ao,s}^{(sim)}| \quad g_2(\mathbf{p}) = |P_{ao,d}^{(cli)} - P_{ao,d}^{(sim)}|$$

$$g_3(\mathbf{p}) = |V_{ev}^{(cli)} - V_{ev}^{(sim)}| \quad g_4(\mathbf{p}) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (Q_{mt}^{(cli)} - Q_{mt}^{(sim)})^2}$$

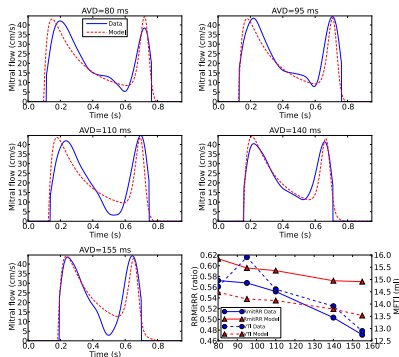
Résultats

Résultats préliminaires

- 1800 solutions $\times$ 100 générations
- résultats satisfaisants mais il reste du travail

Problèmes

- Variables pas prises en compte : valeurs non physiologiques !
Ajouter des contraintes ?
Ajouter des fonctions ?
- Quel compromis multi-objectif ?
 $d(\mathbf{p}) = \|(g_1, g_2, g_3, g_4)\|$
- 1800 solutions différentes : Que faire ?



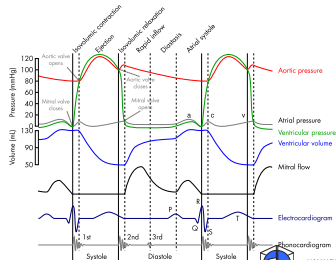
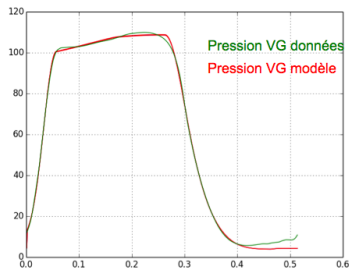
Résultats

Résultats préliminaires

- 1800 solutions $\times$ 100 générations
- résultats satisfaisants mais il reste du travail

Problèmes

- Variables pas prises en compte : valeurs non physiologiques !
Ajouter des contraintes ?
Ajouter des fonctions ?
- Quel compromis multi-objectif ?
$$d(\mathbf{p}) = \|(g_1, g_2, g_3, g_4)\|$$
- 1800 solutions différentes : Que faire ?



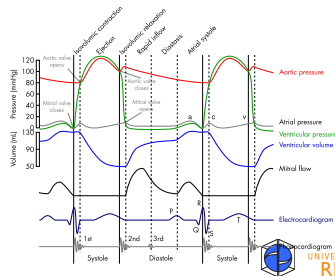
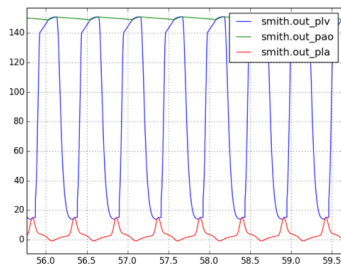
Résultats

Résultats préliminaires

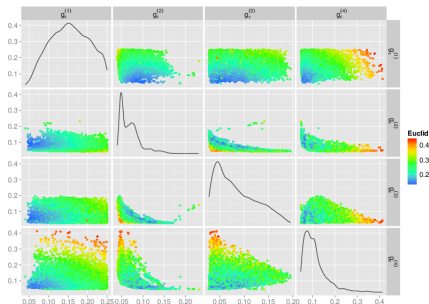
- 1800 solutions $\times$ 100 générations
- résultats satisfaisants mais il reste du travail

Problèmes

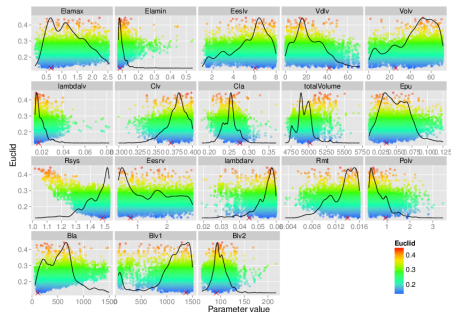
- Variables pas prises en compte : valeurs non physiologiques !
Ajouter des contraintes ?
Ajouter des fonctions ?
- Quel compromis multi-objectif ?
 $d(\mathbf{p}) = \|(g_1, g_2, g_3, g_4)\|$
- 1800 solutions différentes : Que faire ?



Résultats



Distribution des solutions dans
l'espace des fonctions objectives



Distribution des solutions dans
l'espace des paramètres + valeur
de compromis Euclidien

- Distributions multi-modales

Conclusions, conseils, perspectives, discussion, ...

Méthodologie d'estimation de modèles

- Réduction du nombre des paramètres selon les analyses de sensibilité
- Besoin d'utiliser plusieurs fonctions pour rester physiologiquement cohérent
- Modèles complexes mais relativement rapides
- À améliorer : analyses post-estimation

Circulation coronarienne

- Estimation multi-objectif satisfaisante, rapide
- Pour mieux estimer, il nous faut plus d'observables

Thérapie de resynchronisation cardiaque (CRT)

- Modèle plus complexe et coûteux
- Estimation multi-objectif moins satisfaisante, il manque des analyses à posteriori

Analyse et Estimation des Modèles pour le Traitement de l'Insuffisance Cardiaque

Merci pour votre attention



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



Quelques références

- **NSGA-II** : K. DEB et al. (2002). "A fast and elitist multiobjective genetic algorithm : NSGA-II". In : *Evolutionary Computation, IEEE Transactions on* 6.2, p. 182–197
- **Insuffisance cardiaque** :
Virginie LE ROLLE, David OJEDA et Alfredo I HERNÁNDEZ (oct. 2011). "Embedding a cardiac pulsatile model into an integrated model of the cardiovascular regulation for heart failure follow-up". In : *IEEE transactions on biomedical engineering* 58.10, p. 2982–2986
- **Circulation coronarienne** :
D. OJEDA et al. (avr. 2014). "Sensitivity Analysis and Parameter Estimation of a Coronary Circulation Model for Triple-Vessel Disease". In : *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 61.4, p. 1208–1219. ISSN : 0018-9294
- **Insuffisance cardiaque et CRT** :
David OJEDA et al. (2013). "Towards an atrio-ventricular delay optimization assessed by a computer model for cardiac resynchronization therapy". In : *Proceedings of the 9th International Seminar on Medical Information Processing and Analysis*. Sous la dir. de SPIE Digital LIBRARY
- **Estimation baroreflète** :
Virginie LE ROLLE, David OJEDA, Alain BEUCHEE et al. (2013). "A model-based approach for the evaluation of vagal and sympathetic activities in a newborn lamb". In : *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2013 35th Annual International Conference of the IEEE*, p. 3881–3884
- **Librairie de simulation** :
Alfredo I HERNÁNDEZ et al. (déc. 2009). "A multiformalism and multiresolution modelling environment : application to the cardiovascular system and its regulation". In : *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 367.1908. PTRSA, p. 4923–4940
- **Thèse** :
David OJEDA (2013). "Multi-resolution physiological modeling for the analysis of cardiovascular pathologies". Thèse de doct. Université de Rennes 1