

Identifikation eines vereinigten Modells für Ventilationsmechanik und Gasaustausch bei maschineller Beatmung¹

Tilo Winkler

Harvard Medical School / Massachusetts General Hospital
Department of Anesthesia and Critical Care, Boston, MA
tilo@vqpet.mgh.harvard.edu

Die Identifikation von Ventilationsmechanik und Gasaustausch mit einem vereinigten Modell liefert für die beiden wichtigsten Klassen von Modellen zur Beschreibung physiologischer und pathologischer Eigenschaften der Lungen erstmals konsistente patientenspezifische Parameter. Dies ist sowohl für die medizinische Grundlagenforschung als auch für die Weiterentwicklung computergestützter Systeme zur Einstellung der Beatmung von Bedeutung. Die erkenntnistheoretischen Aspekte sind darüber hinaus für die Modellierung und Identifikation generell von Bedeutung. Die Identifikation des multiplen Modells basiert auf drei Schritten: 1) Ventilationsmechanik: Identifikation von Modellen mit diskreter oder kontinuierlicher Zeit, unter Nutzung von Methoden zur Identifikation dynamischer Systeme, 2) anatomischer Totraum: die neuentwickelte Methode beruht auf einer Transformation des Kapnogramms, 3) Perfusionsverteilung: die Simulation des Gasaustauschs mit dem vereinigten Modell ermöglicht die iterative Bestimmung dieser Parameter.

1 Einführung

Die Modellierung und Simulation der komplexen Zusammenhänge bei der maschinellen Beatmung ermöglicht es, das Zusammenwirken verschiedener Teilprozesse besser zu verstehen und Therapieentscheidungen zu optimieren. Ein Modell, bei dem die wichtigsten Teilprozesse Ventilationsmechanik und Gasaustausch nicht mehr getrennt, sondern vereinigt sind, ist im Simulationsprogramm SIMUVENT implementiert.

Die Identifikation patientenspezifischer Parameter für dieses komplexe Modell war bisher nicht möglich, da das Identifikationsproblem nicht gelöst war. Ausserdem handelt es sich um ein sogenanntes multiples Modell, das sich nicht in eine Form mit einer identifizierbaren Differentialgleichung pro Ausgang überführen lässt.

Erkenntnistheoretische Aspekte sind bei jeder Modellierung und Identifikation von Bedeutung. Eine detailliertere Analyse dieser Problematik war jedoch bislang nicht verfügbar.

¹Publiziert unter dem Titel: Ventilationsmechanik und Gasaustausch: Identifikation eines vereinigten Modells bei maschineller Beatmung. Dresden: w.e.b.-Univ.-Verl., 2000 (ISBN 3-033592-85-2)

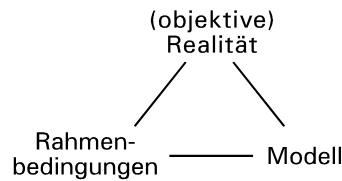


Abbildung 1: Verhältnis zwischen Modell und Realität

2 Modelle und Modellierung – die Widerspiegelung der Realität

Eine umfangreiche Analyse erkenntnistheoretischer Aspekte der Identifikation ergab, dass die von IVACHNENKO [IM84] eingeführte 3-stellige Relation Realität-Aufgabenstellung-Modell die Einflüsse, denen Modelle unterliegen, unvollständig darstellt. Neben der Aufgabenstellung, haben auch wissenschaftliche Paradigmen, die Art der Aufgabenlösung, verfügbare Technologien, kulturelle Auffassungen und andere Faktoren einen Einfluss, die sich unter dem Begriff Rahmenbedingungen zusammenfassen lassen. Damit ergibt sich die in Abb. 1 dargestellte verallgemeinerte Relation.

Aus erkenntnistheoretischer Sicht ist ausserdem die Schlussfolgerung zu ziehen, dass alles was wir über die Realität wissen, den Charakter eines Modells hat, das die Realität unter den jeweiligen Rahmenbedingungen stets partiell und nur mit endlicher Genauigkeit beschreibt. Die Vernachlässigung dieser Tatsache und der Rahmenbedingungen kann zu erheblichen Fehlern in der Bewertung von Modellen und Parametern führen. Besonders deutlich wird dies, wenn zwischen Messmethoden bzw. Modellen Differenzen auftreten, obwohl die Ergebnisse theoretisch identisch sein sollten.

Modellierung, die stets zu einer abstrakten Widerspiegelung der Realität führt, ist ausserdem nicht auf bewusstes Denken beschränkt, sondern findet in unbewusster Form beim Informationswechsel zwischen Organismus und Umwelt statt: eine abstrakte Repräsentation der Umwelt, die Rahmenbedingungen unterliegt, existiert sogar auf genetischer Ebene. Desweiteren ist der Bezug zur Handlung bedeutsam, weil Modelle aus der Interaktion mit der Realität hervorgehen und andererseits auch in dieser überprüft werden.

Als Konsequenz ergibt sich, dass die bewusster Beachtung der Rahmenbedingungen zur Stabilisierung der Modelle und zur Reduzierung von Fehlern bei der Bewertung beiträgt.

3 Modellstruktur – Verteilungsmuster lungenphysiologischer Parameter

Voraussetzung für die Identifikation der Parameter eines Modells ist, dass dessen Struktur aufgrund von Apriori-Informationen bekannt ist oder, wie bei der experimentellen Prozess-

analyse, durch spezielle Annahmen zusammen mit den Parametern identifiziert wird. Die Auswertung von publizierten Verteilungsmustern der Ventilations-/Perfusions- (\dot{V}/\dot{Q}), der Ventilations-/Volumen- (\dot{V}_A/V_A) und der RC-Verteilung ergab, dass die verschiedenen Verteilungen, zwischen denen keine kausale Abhängigkeit besteht, bei vergleichbaren Fällen die gleiche Anzahl von Maxima aufweisen und maximal eine trimodale Verteilung zu beobachten ist.

Unter Einbeziehung der beiden Grenzfälle der \dot{V}/\dot{Q} -Verteilung – $\dot{V} = 0$ mit $\dot{Q} > 0$ (Shunt) und $\dot{V} > 0$ mit $\dot{Q} = 0$ (alveolärer Totraum) – und der Einschränkung, dass bei trimodalen Verteilungen mit klinischen Mitteln der Shunt nicht vom unmittelbar angrenzenden Maximum in der Verteilung getrennt werden kann, ergibt sich für die Approximation des Gasaustauschs ein Modell mit fünf Kompartimenten und für die Ventilationsmechanik ein Zweikompartimentmodell.

4 Messungen am Patienten

Für die Messungen wurde der Siemens Servo Ventilator 900 C, Siemens CO₂-Analyser, Datex Deltatrac und ein zusätzlicher Differenzdrucksensor zur Messung des Ösophagusdrucks verwendet. Aufgezeichnet wurden der Atemwegsdruck P_{aw} , der Volumenstrom \dot{V}_{aw} , der Ösophagusdruck P_{oes} und der CO₂- Partialdruck $P_{CO_2, aw}$ mit einer Abtastfrequenz $f_A = 200$ Hz, sowie die Ergebnisse der arteriellen und der gemischt-venösen Blutgasanalyse. Entsprechend dem Protokoll wurde die Ausgangssituation und anschließend sechs Variationen von Atemfrequenz, Atemzugvolumen und I:E-Verhältnis gemessen. Insgesamt wurden bei 7 Patienten insgesamt 49 Messungen durchgeführt.

5 Ventilationsmechanik

Zur Identifikation der ventilationsmechanischen Parameter wurden Methoden genutzt, die vor allem in der Automatisierungstechnik zur Identifikation dynamischer Systeme eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass die Differentialgleichung des Systems in eine Übertragungsfunktion transformiert wird.

Basierend auf der Laplace-Transformation ergibt sich für die Ventilationsmechanik

$$G_{rs}(s) = \frac{y_u(s)}{u(s)} = \frac{P_{aw}(s)}{\dot{V}_{aw}(s)} = \frac{b_0 + b_1s + b_2s^2}{s + a_1s^2}$$

Die Parameter dieser Funktion direkt zu schätzen, ist nicht möglich. Mit der von YOUNG [You81] eingeführten Zustandsvariablenfilterung lassen sich jedoch Ersatzsignale erzeugen (Abb. 2a), mit denen das Problem indirekt gelöst werden kann. Statt einer approximierten Differenzierung wird jedoch meist die Integration aufgrund des besseren Signalverhaltens bevorzugt. Zähler und Nenner der Übertragungsfunktion werden zu diesem Zweck mit s^{-n} multipliziert, wobei n so gewählt wird, dass alle Differentiale eliminiert werden.

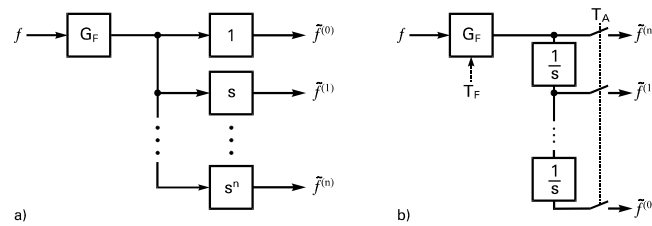


Abbildung 2: Zustandsvariablenfilter: a) allgemeines Grundprinzip, b) realisierte Struktur

Zur direkten Identifikation dieser Übertragungsfunktion mit kontinuierlicher Zeit wurde die folgende Umformung entwickelt: Als erstes wird Gl. (1) in den Zeitbereich zurücktransformiert und in die Form einer Regressionsgleichung gebracht

$$\int P_{aw} = b_0 \iint \dot{V}_{aw} + b_1 \int \dot{V}_{aw} + b_2 \dot{V}_{aw} - a_1 P_{aw}$$

Danach werden die Signale und deren Integrale durch allgemeine Ersatzsignale ersetzt

$$y = b_{01} u_1 + b_{02} u_2 + b_{03} u_3 + b_{04} u_4$$

Das Ergebnis ist statt des dynamischen Single-Input-Single-Output-Systems ein statisches Multi-Input-Single-Output-System, das sehr gut mit Standardmethoden ohne Iteration geschätzt werden kann. Alternativ zur Übertragungsfunktion mit kontinuierlicher Zeit kann durch die z-Transformation eine mit diskreter Zeit erstellt werden:

$$G_{rs}(z) = \frac{P_{aw}(z)}{\dot{V}_{aw}(z)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2}}{1 + a_1 z^{-1} + a_2 z^{-2}}$$

Diese Variante wird überwiegend eingesetzt, da sie wesentlich einfacher ist als die zuvor beschriebene, die jedoch theoretisch vorteilhafter ist. Von den Parametern dieser Übertragungsfunktion sind allerdings nur vier linear unabhängig, so dass eine exakte Schätzung praktisch erst nach der folgenden Umformung möglich ist:

$$G_{rs}(z) = \frac{P_{aw}(z)(1 - z^{-1})}{\dot{V}_{aw}(z)} = \frac{b_0 + b_1 z^{-1} + b_2 z^{-2}}{1 + a_1^* z^{-1}}$$

Als Referenz für die Identifikation diene die autoregressive Methode mit Extraeingang (ARX), die zwar einen Bias zur Folge hat, aber allgemein als sehr robust gilt. Parallel dazu wurde die von LJUNG entwickelte Hilfsvariablenmethode IV4 [Lju87] untersucht, mit der Ergebnisse nahe der theoretischen unteren Fehlergrenze nach CRAMER-RAO zu erwarten sind [Lju87, Ise92].

Die Entwicklung eines Zustandsvariablenfilters mit Reabtastung (Abb. 2) ermöglichte außerdem, die Abtast- und Filterfrequenz für die Identifikation zu optimieren. Eine umfangreiche Analyse zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Identifikationsmethoden und

einen unerwartet grossen Einfluss von Abtast- und Filterfrequenz auf die Identifikation. Gegenüber der Filterfrequenz zeigten die Residuen der Identifikation ein stabiles Verhalten mit lokalen Minima. Gegenüber der Abtastfrequenz traten jedoch erhebliche Instabilitäten auf, wobei die kleinsten Residuen innerhalb der instabilen Bereiche lagen.

Konventionelle Messanordnungen mit fixen Frequenzen können unter diesen Bedingungen zur Folge haben, dass keine physikalisch sinnvollen Parameter geschätzt werden. Das neuentwickelte zweistufige Konzept mit einer hohen Abtastfrequenz bei der Messwertaufzeichnung, digitaler Filterung und anschliessender Reabtastung mit einer niedrigeren Frequenz ist demgegenüber flexibler und ermöglicht eine Optimierung der Identifikation.

Die Residuen der Identifikation mit verschiedenen Methoden und Modellen wurden mit Hilfe einer Ranganalyse verglichen. Überraschenderweise lieferte die ARX-Methode mit P_{aw} als Ausgang und einem Modell mit diskreter Zeit das beste Ergebnis, welches etwas besser war als die IV4-Methode und Modelle mit kontinuierlicher Zeit. Bei allen anderen untersuchten Bedingungen zeigt sich im Vergleich jedoch wie erwartet, dass IV4 bessere Ergebnisse als ARX liefert und Modelle mit kontinuierlicher Zeit gegenüber diskreter Zeit von Vorteil sind.

Physikalisch sinnvolle Parameter der Ventilationsmechanik konnten bei jeder Messung identifiziert werden. Ein typisches Beispiel ist in Abb. 3 dargestellt: der simulierte Druck P_{aw} stimmt sehr gut mit dem gemessenen überein (Abb. 3b) und das Histogramm des Fehlers ist nahezu normalverteilt (Abb. 3d).

Die Änderungen der Atemfrequenz, des Atemzugvolumens und des I:E-Verhältnisses entsprechend dem Protokoll bewirkte im Mittel eine Zunahme des Approximationsfehlers um 17,8 Pa (Abb. 4). Dies sind bezogen auf den mittleren Fehler von 80 Pa in der Ausgangssituation 22 %, aber gegenüber der Druckamplitude des Atemzykluses von etwa 2 kPa nur 0,9 %. Die geringste Zunahme ergab sich bei der Variation der Atemfrequenz, was sich mit der kleinsten Verschiebung des Arbeitspunkts der linearen Approximation erklären lässt. In 5 von 36 Fällen trat sogar eine Abnahme des Approximationsfehlers auf.

Diese Werte zeigen insgesamt, dass die Approximation der Ventilationsmechanik mit einem linearen Zweikompartmentmodell bei den untersuchten Änderungen zu tolerierbaren Vorhersagefehlern führt.

6 Anatomischer Totraum

Zur Identifikation des Parameters wurden drei verschiedene Methoden untersucht: die FOWLERSche [Fow48], die PIE genannte nach WOLFF und BRUNNER [WB84] und eine neuentwickelte, die auf einer Transformation des Kapnogramms in eine normalisierte Form beruht (Abb. 5).

Mit Hilfe eines mathematischen Beweises konnte ausserdem gezeigt werden, dass die bislang bestehenden Widersprüche zwischen dem Modell mit verteiltem Totraum (PIE-Methode) und dem mit konzentriertem (FOWLERSche Methode) durch die Transformation beseitigt und die unterschiedlichen Ansätze somit vereinigt werden.

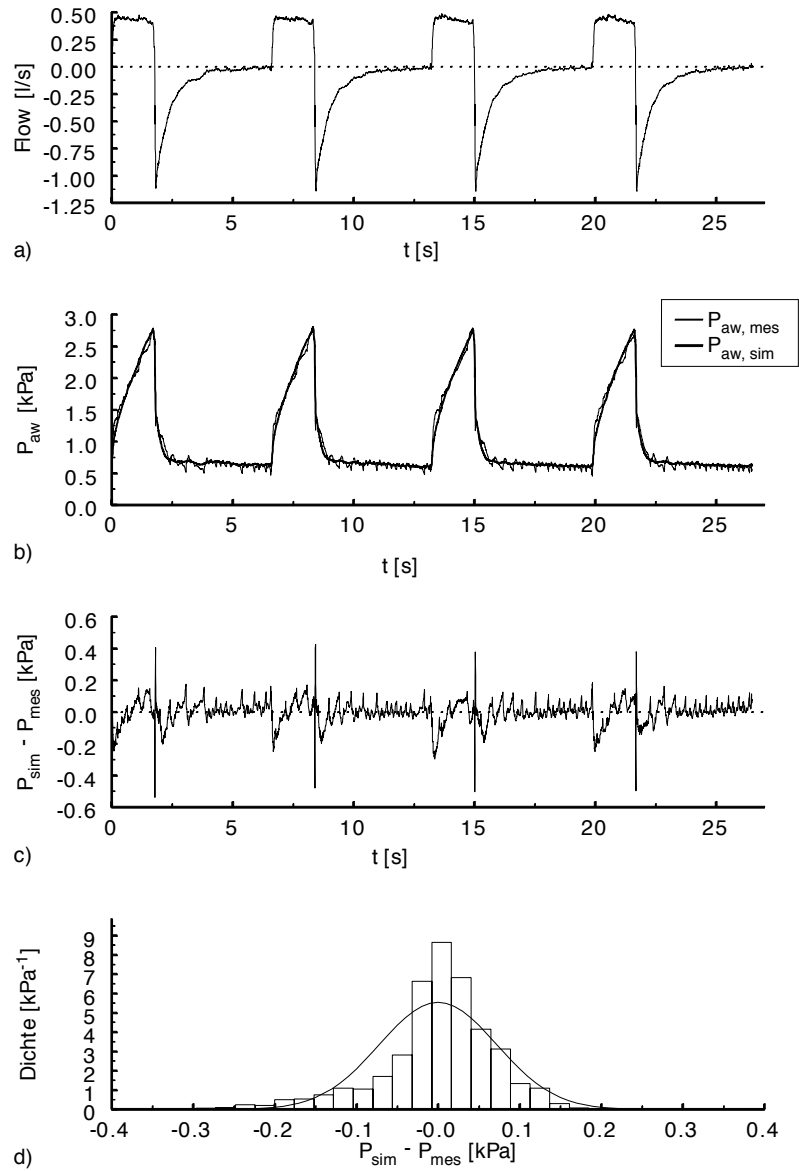


Abbildung 3: Beispiel einer Identifikation: a) gemessener Volumenstrom \dot{V}_{aw} , b) gemessener und simulierter Druck P_{aw} , c) Fehler des Modells, d) Histogramm des Fehlers

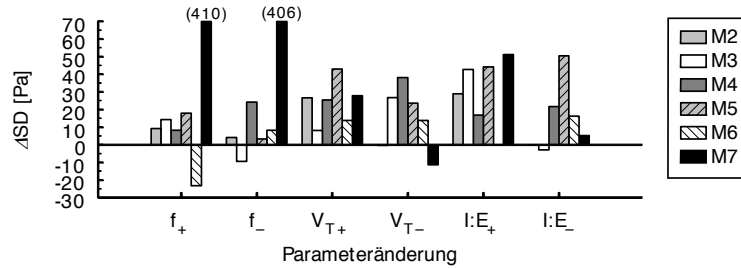


Abbildung 4: Änderungen der Standardabweichung des Vorhersagefehlers für P_{aw} bei veränderten Beatmungseinstellungen – die Vorhersage beruht auf den Parametern der Ausgangssituation

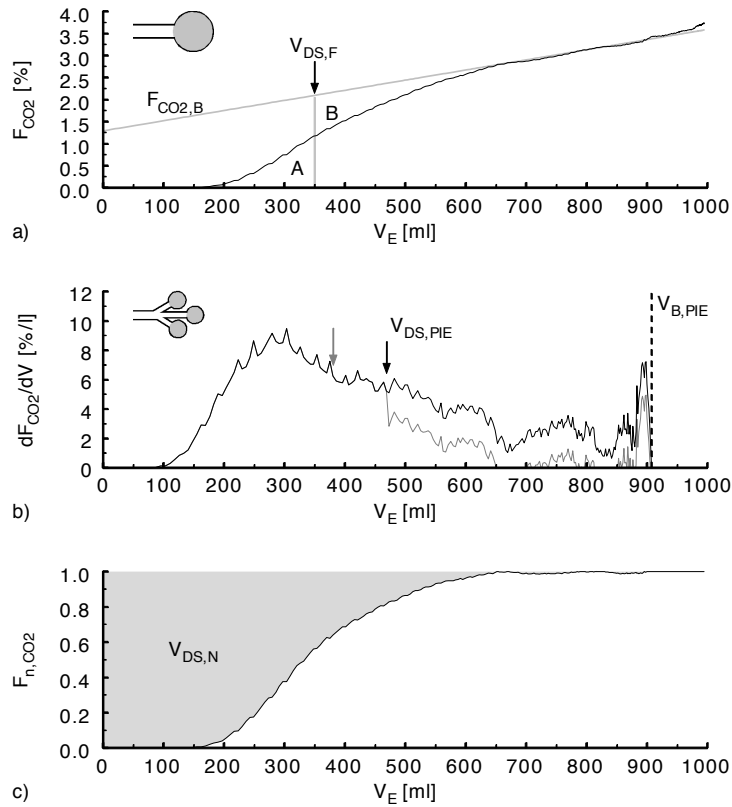


Abbildung 5: Methoden zur Bestimmung des anatomischen Totraums: a) FOWLERSche Methode, b) PIE-Methode(schwarz) und deren Modifikation PIE-slope [WBWa89] (grau), c) Methode mit normalisiertem Kapnogramm

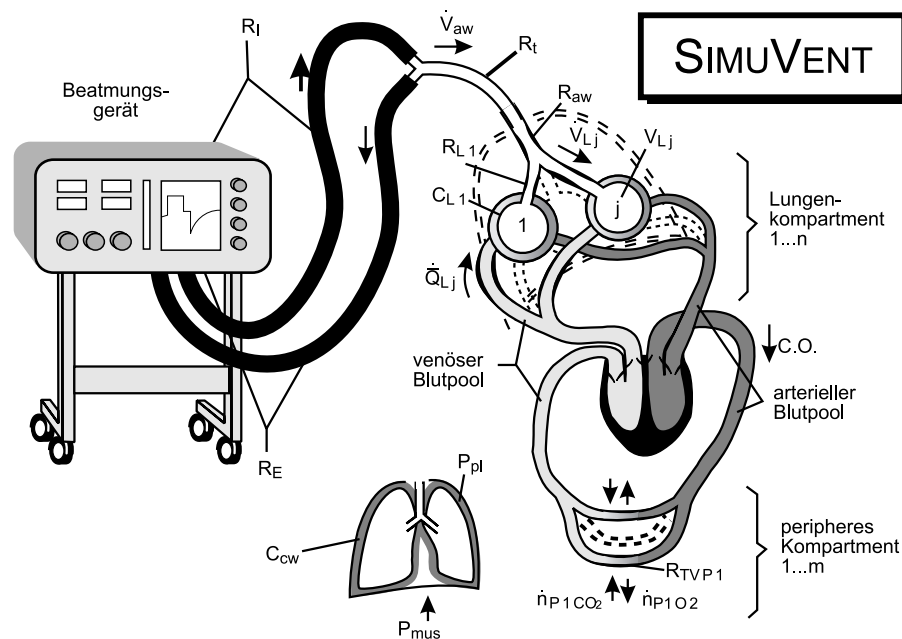


Abbildung 6: Übersichtsdarstellung des vereinigten Modells

Die beobachteten Differenzen zwischen der FOWLERSchen und der neuentwickelten Methode entsprechen den theoretischen Erwartungen. Gleiches gilt für die PIE- gegenüber der neuentwickelten Methode. Bei der FOWLERSchen Methode widerspiegeln die Differenzen eine geringe systematische Überschätzung gegenüber der neuentwickelten Methode, die sich durch eine Annahme über die Gasmischung beim Durchströmen des seriellen Totraums erklären lässt, die im Modell nicht explizit, sondern implizit enthalten ist.

Zur Schätzung des anatomischen Totraums mit der FOWLERSchen oder der neuentwickelten Methode muss ausserdem der Anstieg der Phase III des Kapnogramms bestimmt werden. Bei bislang verwendeten Methoden wird der Parameter allerdings in 4 von 7 Fällen deutlich überschätzt, weil der Identifikationsbereich gegenüber dem ausgeatmeten Volumen fixiert ist.

Durch eine neue Methode mit variablem Identifikationsbereich, die sich theoretisch auf ein Mittelwertfilter zurückführen lässt, konnten diese Probleme beseitigt werden. Ein zuverlässiges Kriterium zur Bestimmung des Anstiegs bei Artefakten liess sich nicht definieren, aber deren Auftreten ist detektierbar, wie in einer Analyse gezeigt werden konnte.

Messung	M2	M3	M4	M5	M6	M7
R_{aw} [kPa·s/l]	0	0,4	0,356	0,2878	0,0551	0,01431
R_1 [kPa·s/l]	0,6708	1,862	0,357	0,332	0,686	0,601
R_2 [kPa·s/l]	1,473	0,5094	0,00001	2,145	0,0598	0,01488
R_3 [kPa·s/l]						1,084
C_{cw} [l/kPa]	0	1,761	1,701	0,731	4,019	2,755
C_1 [l/kPa]	1,449	0,4576	0,4783	0,2978	0,3269	0,3
C_2 [l/kPa]	0,66	0,1764	0,4467	0,2628	0,02482	0,2692
C_3 [l/kPa]						0,1665
$\dot{Q}_s \dot{Q}_t$	0,2428	0,14475	0,2685	0,346	0,399	0,3225
$\dot{Q}_1 \dot{Q}_t$	0,7572	0,6	0,7275	0,0265	0,2	0,6775
$\dot{Q}_2 \dot{Q}_t$	0	0,25525	0,004	0,627	0,401	0
$\dot{Q}_3 \dot{Q}_t$						0

Tabelle 1: Ergebnisse der Identifikation der Ventilationsmechanik und der Perfusionsverteilung

7 Perfusionsverteilung und Gasaustausch

Bei den meisten Modellen des Gasaustauschs wird ein stationärer Zustand angenommen. Dadurch werden die Modelle ausreichend einfach und können direkt geschätzt werden. Einflüsse einer asynchronen Ventilation verschiedener Kompartimente oder dynamische Effekte werden dadurch explizit ausgeschlossen.

Für das vereinigte Modell wurden die Parameter der Perfusionsverteilung, die zusammen mit der aus der Ventilationsmechanik resultierenden Ventilationsverteilung den Gasaustausch bestimmen, iterativ mit dem vollständigen Modell von SIMUVENT [WKK95] bestimmt (Abb. 6). Diese zeitaufwendigere Methode war notwendig, da sich bei der Analyse eines Ansatzes zur direkten Identifikation gezeigt hatte, dass bereits kleine Fehler in der Approximation oder in den Messwerten zu unbrauchbaren Ergebnissen führen würden.

Die Perfusionsverteilung konnte bezogen auf die ventilationsmechanische Inhomogenität für alle Messungen identifiziert werden, wie die in Tabelle 1 dargestellten Ergebnisse zeigen. Ein alveolärer Totraum war nur im Fall M7 zur Erklärung der Blutgase erforderlich. In allen anderen Fällen lieferte ein Modell mit den Kompartimenten serieller Totraum, Shunt und zwei ventilierten und perfundierten Kompartimenten eine vollständige Erklärung.

8 Schlussfolgerungen

Die Identifikation der Parameter des vereinigten Modells für Ventilationsmechanik und Gasaustausch ermöglicht erstmals, Messungen bei Patienten mit diesem Modell zu analysieren, konsistente Parameter zu bestimmen und das Modell zu validieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Parameter eines vereinigten Modells identifiziert werden können.

Aus der Identifikation des vereinigten Modells ergeben sich insgesamt differenzierte Informationen über den Zustand des Patienten, die sich qualitativ von bisher verfügbaren Methoden unterscheiden, indem die Wechselwirkung zwischen den bislang separierten

Teilaspekten nicht per Definition vernachlässigt, sondern im Modell berücksichtigt ist. Die Informationen, die patientenspezifischen Parameter dieses vereinigten Modells liefern, sind sowohl für die Weiterentwicklung von Systemen zur computerunterstützten Beatmungseinstellung als auch in der medizinischen Forschung von Bedeutung. Für die Identifikation dynamischer Systeme allgemein sind die im Zusammenhang mit der Ventilationsmechanik untersuchten Methoden und allgemeinen Prinzipien für Modelle mit diskreter oder kontinuierlicher Zeit von Bedeutung. Speziell die Untersuchungen zum Einfluss der Abtast- und Filterfrequenz zeigen Probleme, die in dieser Form nicht allgemein bekannt sind, aber einen erheblichen Einfluss haben können. Die Ergebnisse der erkenntnistheoretischen Untersuchung zeigen die allgemeinen Rahmenbedingungen, denen unser Wissen unterliegt und deren Beachtung zur Stabilisierung der Modelle und der Bewertung beiträgt.

Literaturverzeichnis

- [Fow48] Fowler, W. S.: Lung function studies II: The respiratory dead space. In *Am. J. Physiol.*, Bd. 154:(1948), S. 405–416.
- [IM84] Ivachnenko, A. G.; Müller, J.-A.: *Selbstorganisation von Vorhersagemodellen*. Berlin: Technik, 1984.
- [Ise92] Isermann, R.: *Identifikation dynamischer Systeme*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1992.
- [Lju87] Ljung, L.: *System identification: Theory for the user*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1987.
- [WB84] Wolff, G.; Brunner, J. X.: Series dead space volume assessed as the mean value of the a distribution function. In *Int. J. Clin. Monit. Comput.*, Bd. 1:(1984), S. 177–181.
- [WBWa89] Wolff, G.; Brunner, J. X.; Weibel, W.; et al.: Anatomical and series dead space volume: concept and measurement in clinical praxis. In *Appl. Cardiopulmon. Pathophysiol.*, Bd. 2:(1989), S. 299–307.
- [WKK95] Winkler, T.; Krause, A.; Kaiser, S.: Simulation of mechanical respiration using a multi-compartment model for ventilation mechanics and gas exchange. In *Int. J. Clin. Monit. Comput.*, Bd. 12:(1995), S. 231–239.
- [You81] Young, P. C.: Parameter estimation for continuous-time models – a survey. In *Automatica*, Bd. 17:(1981), S. 23–39.



Tilo Winkler, 1963 in Dresden geboren, 1987 bis 1992 Studium der Elektrotechnik mit Spezialisierung auf Biomedizinische Technik an der Technischen Universität Dresden, 1993 bis 1997 Institut für Künstliche Intelligenz der TU Dresden, 1997 bis 2000 Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie des Uniklinikums Carl Gustav Carus an der TU Dresden. 2000 Promotion an der Fakultät Informatik der TU Dresden, seit 2001 Research Fellow am Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School (Boston, MA, USA).