

# Ein Beobachtersystem zur Patientenüberwachung in der Herzchirurgie

E. Naujokat<sup>1</sup>, U. Kiencke<sup>1</sup>, C. F. Vahl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Industrielle Informationstechnik, Universität Karlsruhe  
Hertzstr. 16, D-76187 Karlsruhe

<sup>2</sup>Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Herzchirurgie  
INF 110, D-69120 Heidelberg

**Abstract:** Das Erreichen einer den aktuellen und individuellen Bedürfnissen des Patienten angepaßten Perfusion ist Gegenstand vieler Forschungsprojekte im Bereich der Herzchirurgie. Das heute verfügbare Patientenmonitoring reicht jedoch nicht aus, um den aktuellen Patientenstatus genau zu erfassen. Ein Beobachtersystem, das wichtige Patientenparameter intraoperativ schätzt, kann hier Abhilfe schaffen. Der Luenbueger-Beobachter liefert das grundlegende Konzept für den Entwurf eines solchen Systems. Die Entwicklung des oben beschriebenen Beobachtersystems erfolgt in zwei Schritten: Zunächst wurde ein geeignetes Modell der Strecke "Patientenkreislauf unter extrakorporaler Zirkulation" entworfen. Darauf aufbauend wurden geeignete Korrekturalgorithmen für die einzelnen Modellparameter entwickelt.

**Schlüsselwörter:** extrakorporale Zirkulation, Herz-Lungen-Maschine, Modellbildung, Beobachtersystem

## 1 Einleitung

Die meisten herzchirurgischen Eingriffe werden heute am stillgelegten, blutleeren Herzen durchgeführt. Mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wird eine ausreichende Durchblutung des Patienten und damit eine ausreichende Sauerstoffversorgung sichergestellt. Bei diesem Verfahren übernimmt die Herz-Lungen-Maschine (HLM) die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lungen. Trotz aller technischen Weiterentwicklungen der HLM (Membranoxygenatoren, beschichtetes Schlauchmaterial, Entschäumer, Filter) stellt eine herzchirurgische Operation nach wie vor einen schwerwiegenden Eingriff in die Körperintegrität des Patienten dar. Sie birgt zudem das Risiko postoperativer Organschäden, die durch unerkannte Phasen der Minderperfusion während der Operation entstehen können. Hier sind vor allem neurologische Störungen zu nennen [Mu95]. Das heute verfügbare Patientenmonitoring reicht jedoch nicht aus, um den aktuellen Patientenstatus genau zu erfassen, da wichtige hämodynamische Parameter, wie die Perfusion innerer Organe (Gehirn, Nieren, Leber, Darm), nicht meßbar sind und wichtige metabolische Parameter (Säure-Basen-Status, Sauerstoff-Status, Elektrolyte)

aufgrund der hohen Kosten einer kontinuierlichen Überwachung und des hohen Aufwandes der Laboranalyse nur diskontinuierlich alle 15-20 Minuten gemessen werden. Der Kardiotechniker ist daher bei der Steuerung der HLM auf seine Erfahrung(swerte) angewiesen.

Ein Beobachtersystem, das wichtige Patientenparameter intraoperativ schätzt, kann die Informationsbasis für die Entscheidungen des Kardiotechnikers erheblich erweitern und somit dazu beitragen, die Operation für den Patienten zum einen sicherer und zum anderen möglichst schonend zu gestalten. Ein weiterer Aspekt der durch ein Beobachtersystem verbesserten Informationssituation ist eine erhöhte Reproduzierbarkeit des Operationsverfahrens. Damit leistet das Beobachtersystem einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Herzchirurgie.

## 2 Methoden

Das hier vorgestellte Beobachtersystem basiert auf einem Computer-Modell des menschlichen Kreislaufs. Dieses Modell bildet den arteriellen Körperkreislauf sehr detailliert mit Hilfe von 128 Segmenten ab. Jedes dieser Segmente entspricht einem Gefäßabschnitt und wird durch dessen physikalische Eigenschaften Länge, Radius, Wanddicke und Elastizität charakterisiert. Die Segmente sind untereinander entsprechend der anatomischen Architektur des arteriellen Körperkreislaufs verschaltet. Blutfluß und -druck in den einzelnen Segmenten werden mit Hilfe von Differentialgleichungen berechnet, die auf die Navier-Stokes-Gleichungen für Flüssigkeitsströmungen in elastischen Gefäßen zurückgehen [Av80]. Dieses detaillierte Modell ist in der Lage, die Pulsatilität des arteriellen Kreislaufsystems nachzubilden und bietet darüber hinaus den Vorteil einer hohen Auflösung von Blutdruck und -fluß sowohl bezüglich der Zeit als auch bezüglich des Ortes innerhalb des arteriellen Körperkreislaufs. Dies ist eine notwendige Voraussetzung für die Schätzung der Perfusion im Gehirn oder in anderen inneren Organen. Des weiteren enthält das Modell Subsysteme, die kreislaufregulatorische Mechanismen, z. B. Hormone abbilden, sowie Subsysteme, die metabolische Vorgänge modellieren [GCG72]. Dieses Modell berücksichtigt außerdem die besonderen Bedingungen, die sich aus dem Operationsverfahren EKZ ergeben und ist in der Lage, verschiedene Perfusionsregimes abzubilden [Ba99].

Das grundlegende Konzept eines Beobachtersystems geht auf Luenberger zurück. Zentraler Bestandteil ist ein Modell der Strecke, das dieselben Eingangsgrößen erhält wie die Strecke selbst. Dieses Modell schätzt Zustands- bzw. Ausgangsgrößen der Strecke. Die Differenz zwischen der gemessenen Ausgangsgröße und der geschätzten Ausgangsgröße wird über eine Rückführung zur Modellanpassung verwendet [Fö92].

Als Basis für das Beobachtersystem soll das oben bereits beschriebene mathematische Modell des menschlichen Kreislaufs unter EKZ dienen, das dazu in mehreren wesentlichen Punkten (Anästhesieauswirkungen, pathophysiologische Effekte, Hormon- und Elektrolythaushalt) erweitert werden muß. Des weiteren sollte auf der Grundlage von klinischen Daten ein geeigneter Korrekturalgorithmus zur Minimierung des Schätzfehlers entworfen werden.

## 2.1 Anästhesie

Neben dem verwendeten EKZ-Regime spielt die Anästhesie eine entscheidende Rolle für die Einstellung der Perfusionssituation während einer Herzoperation. Aufgrund der vielen verschiedenen in der Herzchirurgie gebräuchlichen Anästhesieverfahren und Medikamente wurde das Modell modular angelegt, so daß die Integration weiterer Medikamente und ggf. eine Anpassung des Anästhesieverfahrens jederzeit leicht durchführbar ist. Das im folgenden vorgestellte Anästhesiemodell beschränkt sich auf das Verfahren der balancierten Anästhesie. Dabei handelt es sich um eine Kombinationsnarkose, bei der intravenöse Anästhetika mit einem Inhalationsanästhetikum supplementiert werden. Folgende Medikamente werden im Modell verwendet: Sufentanil als Analgetikum, Midazolam, Etomidat und Propofol als hypnotisch wirksame Substanzen, Pancuronium zur Muskelrelaxation und das volatile Anästhetikum Isofluran.

Jedes Medikamentenmodell besteht aus zwei Teilen: einem Teil, der die Pharmakokinetik dieses Medikamentes, d. h. seine Verteilung im Organismus sowie die Elimination daraus beschreibt, sowie einen anderen Teil, der die Pharmakodynamik, also die Wirkung dieses Medikamentes auf den Organismus abbildet.

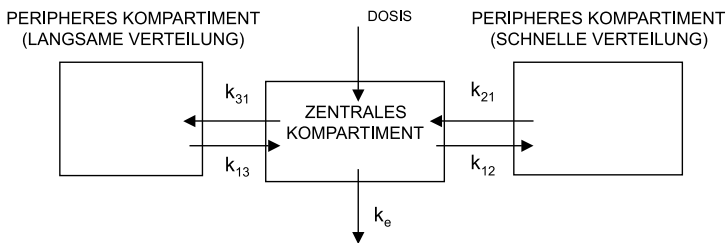


Abbildung 1: 3-Kompartiment-Modell

Zur Modellierung der Pharmakokinetik wurde auf den Ansatz der Kompartimentmodelle zurückgegriffen [Sh79]. Man unterscheidet sogenannte „physiologische“ pharmakokinetische Modelle, bei denen die Kompartimente einzelnen Organen oder Geweben zugeordnet werden können, und „abstrakte“ pharmakokinetische Modelle, die meist nur aus zwei oder drei Kompartimenten bestehen. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Aufbau eines 3-Kompartiment-Modells. Das zugehörige Gleichungssystem lautet in Zustandsraumdarstellung

$$\dot{\underline{x}} = \underline{A} \cdot \underline{\dot{x}} + \underline{b} \cdot \underline{D} \quad (1)$$

$$\underline{y} = \underline{c}^T \cdot \underline{x} \quad (2)$$

mit

$$\underline{A} = \begin{pmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} \end{pmatrix}, \quad \underline{b} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \underline{c}^T = (1 \quad 0 \quad 0)$$

Bei den physiologischen pharmakokinetischen Modellen ergeben sich die Verteilungsfaktoren durch die Blutflüsse in die einzelnen Organe. Im Modell wurde die Pharmakokinetik der intravenösen Anästhetika durch 2- bzw. 3-Kompartimentmodelle angenähert, wohingegen für das volatile Isofluran ein physiologisches Modell verwendet wurde.

Um die Pharmakodynamik zu modellieren, wird von der Annahme eines fiktiven Effekt-Kompartimentes ausgegangen, das so klein ist, daß es die Pharmakokinetik in den anderen Kompartimenten nicht beeinflusst, und in dem die sogenannte Wirkkonzentration des Anästhetikums vorliegt. Die Gesamtmenge des im Effekt-Kompartiment vorhandenen Anästhetikums nach einer Bolusinjektion berechnet sich zu

$$x_e = k_{1e} \sum_{i=1}^3 \frac{x_i}{k_{e0} - \lambda_i} (e^{\lambda_i t} - e^{-k_{e0} t}) \quad (3)$$

Die Intensität des Effektes in % kann daraus über die sigmoide Funktion

$$E = \frac{x_e^\gamma}{x_e^\gamma + x_e(50)^\gamma} \quad (4)$$

berechnet werden, wobei  $\gamma$  ein Maß für die Sigmoidität der Kurve ist und  $x_e(50)$  die Menge des Anästhetikums, die 50% des maximalen Effektes verursacht. Das vorliegende Modell wurde mit dem Ziel entwickelt, den menschlichen Kreislauf unter den Bedingungen der EKZ abzubilden und ist daher nicht in der Lage, die primären Anästhesiewirkungen, d. h. Bewußtlosigkeit oder Schmerzunempfindlichkeit, die sich z. B. durch Veränderungen im EEG messen lassen, darzustellen. Jedoch besitzen fast alle der erwähnten Anästhetika Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, z. B. auf den Blutdruck. Ausgehend von der berechneten Intensität des Effektes wird ein Faktor berechnet, der die Anästhesiewirkungen auf das Modell des arteriellen Körperkreislaufes überträgt.

## 2.2 Patientenvorgeschichte

**Arteriosklerose** ist eine bei herzchirurgischen Patienten sehr häufig anzutreffende Erkrankung des Gefäßsystems, die durch den Elastizitätsverlust und die Dickenzunahme der arteriellen Gefäßwände sowie durch die Verminderung der lichten Weite der Gefäße gekennzeichnet ist. Viele Faktoren und Erkrankungen können Arteriosklerose verursachen oder begünstigen, dazu gehören beispielsweise Hypertonie und Diabetes mellitus. Je nach Art und Schweregrad dieser Begleiterkrankungen wird ein charakteristischer Satz von Parametern (Elastizitätsmodul, Radius und Wanddicke) zusammengestellt.

**Stenosen** sind erworbene Verengungen im Gefäßsystem. Sie sind insbesondere dann gefährlich, wenn sie sich in Gefäßen entwickeln, die zu wichtigen inneren Organen führen. Im Rahmen dieser Arbeit wird das Phänomen „Stenose“ am Beispiel eines hirnversorgenden Gefäßes, der A. carotis communis sinistra untersucht. Hier treten klinisch relevante Symptome jedoch erst bei einer Gefäßverengung von 80% und mehr auf. Bei einer derart fortgeschrittenen Stenose ist die Annahme einer laminaren Strömung, auf der die Berechnung von Blutdruck und –fluß in den einzelnen Gefäßabschnitten basiert, nicht mehr gültig. Daher wird das stenosierte Gefäß durch einen Strömungswiderstand nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille modelliert. Dies stellt eine Abschätzung nach unten für den Strömungswiderstand dar [ST93]. Weiterhin wird angenommen, daß auch dem stenosierten Gefäß vor- und nachgeschaltete Gefäßabschnitte moderate Verengungen aufweisen.

**Infektionen** wie z. B. Endokarditis, sind u. a. durch eine erhöhte Körpertemperatur und einen niedrigen totalen peripheren Widerstand gekennzeichnet. Letzterer führt zu einem Absinken des Blutdrucks. Die erhöhte Körpertemperatur beeinflusst vor allem metabolische Parameter wie Sauerstoff- oder Kohlendioxid-Partialdruck sowie den Sauerstoffverbrauch, aber auch die Hämodynamik über die veränderte Blutviskosität. Falls ein Patient unter einer Infektion leidet, wird das Perfusionsregime insoweit verändert, daß die Körpertemperatur nur auf 37°C abgesenkt wird (anstatt auf 32°C) und daß der Pumpenfluß bis auf 3,2 l/min/m<sup>2</sup> erhöht wird (Standardregime 2,4 l/min/m<sup>2</sup>, um den niedrigen Blutdruck zu kompensieren und um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu befriedigen. Da das Modell der EKZ die Simulation verschiedener Perfusionsregimes ermöglicht, kann das modifizierte Perfusionsregime leicht durch entsprechende Einstellungen von Temperatur und Pumpenfluß im Subsystem „Herz-Lungen-Maschine/Extrakorporaler Kreislauf“ umgesetzt werden. Der totale periphere Widerstand wird im Modell durch die Abschlußwiderstände an den peripheren Gefäßabschnitten repräsentiert. Die veränderten Bedingungen bei Vorliegen einer Infektion werden durch eine Reduktion der Elemente des Vektors der Abschlußwiderstände auf 25-50% ihrer ursprünglichen Werte berücksichtigt.

### 2.3 Hormonhaushalt

Bisher wurden die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Modell der EKZ nicht berücksichtigt. Während EKZ werden stark erhöhte Katecholaminkonzentrationen gemessen, die durch die extreme Stresssituation „herzchirurgische Operation“ verursacht werden. Aufgrund der dadurch zu erwartenden, nicht vernachlässigbaren Effekte auf den totalen peripheren Widerstand (TPR) bzw. auf den Blutdruck wurden diese kreislaufwirksamen Hormone in die Modellierung aufgenommen. Ausgehend von der Ausschüttungsrate, die unter EKZ-Einfluß stark erhöht ist, und der Abbaurrate wird die aktuelle Katecholaminkonzentration im Blut berechnet. Diese bildet die Grundlage für die Berechnung der Gefäßwirkungen. Angriffspunkt für die Gefäßwirkungen im Kreislaufmodell ist der TPR, der über die Abschlußwiderstände der Endsegmente realisiert ist.

Zusätzliche Erweiterungen des Hormonhaushalts betreffen den Wasser- und Elektrolythaushalt und sind in Abschnitt 2.4 beschrieben.

## 2.4 Elektrolythaushalt

Das Modell unterscheidet jeweils zwischen intrazellulärer und extrazellulärer Elektrolytkonzentration. Ausgehend von der Bilanz zwischen Elektrolytaufnahme und –ausscheidung wird in jedem Rechenschritt die aktuelle Stoffmenge des jeweiligen Elektrolyts ermittelt. Bei der Berechnung von Resorption und Exkretion der jeweiligen Elektrolyte werden hormonelle Einflüsse berücksichtigt. Beispiele sind das Vitamin-D-Hormon bei der Resorption von Kalzium und Magnesium im Darm, Aldosteron bei der renalen Exkretion von Natrium, Kalium und Chlorid sowie Calcitonin und PTH bei der renalen Exkretion von Kalzium.

Während EKZ kann die Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten nur über den extrakorporalen Kreislauf erfolgen. Deshalb wird das Subsystem 'Wasser- und Elektrolythaushalt' folgendermaßen modifiziert: Die Elektrolytzufuhr aus der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wird eliminiert und bei der Berechnung der extrazellulären Elektrolytkonzentrationen werden die Flüssigkeitsvolumina, die im Rahmen der Anästhesieeinleitung und des Primings der HLM verabreicht wurden, sowie die darin enthaltenen Elektrolytkonzentrationen berücksichtigt. Für die Simulationen wurde angenommen, daß Ringerlaktat, eine Standard-Primingflüssigkeit, zur Hämodilution verwendet wurde. Mit Ausnahme von Magnesium sind die in dieser Lösung enthaltenen Elektrolyte ähnlich konzentriert wie im Blut, so daß während EKZ lediglich kleine Änderungen bezüglich der Elektrolytkonzentrationen auftreten.

## 2.5 Beobachtersystem

Aufgrund der Komplexität des Modells, seiner hohen Ordnung sowie der enthaltenen Nichtlinearitäten sind klassische Methoden zum Beobachterentwurf nicht anwendbar. Dennoch läßt sich eine beobachter-ähnliche Struktur erzeugen, indem man die geschätzten Werte aus den Berechnungen des Modells periodisch mit gemessenen Werten abgleicht und abhängig vom Schätzfehler eine Modellanpassung vornimmt.

Eine geeignete Meßgröße zum Parameter-Abgleich stellt der arterielle Druck in der A. radialis dar. Treten beispielsweise nur geringe Abweichungen zwischen den geschätzten und den gemessenen Werten für den Blutdruck in der A. radialis auf, so kann man davon ausgehen, daß auch die Blutdrücke in anderen Gefäßabschnitten, z. B. A. carotis oder A. renalis gut approximiert werden. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der zu beobachtenden Parameter (hämodynamische Parameter wie Blutdruck und -fluß in verschiedenen Organen bzw. metabolische Parameter wie Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck oder pH) wurde für jeden Parameter eine eigene Beobachter-Struktur aufgebaut.

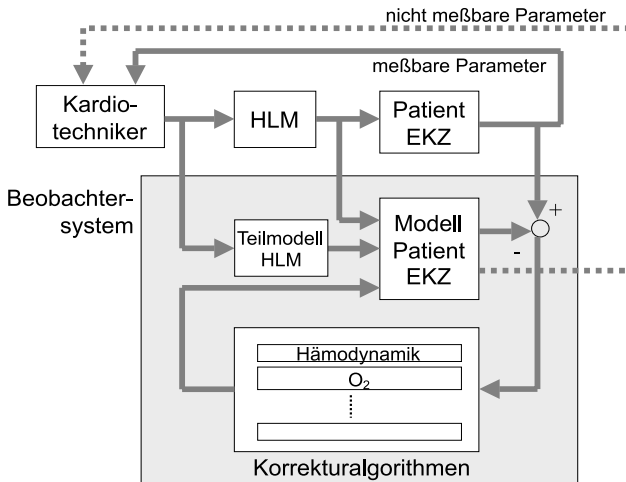


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des Gesamtsystems

### 3 Ergebnisse

**Anästhesie.** Das entwickelte Anästhesiemodell ist in der Lage, den Anästhesieverlauf während eines herzchirurgischen Eingriffs sowohl bezüglich der Pharmakokinetik als auch der Pharmakodynamik der einzelnen Medikamente nachzubilden [Na01a]. Der gewählte Ansatz für die Pharmakodynamik ermöglicht zusätzlich die Berechnung der spektralen Eckfrequenz des EEG. Die modulare Struktur bietet darüber hinaus den Vorteil, daß das Modell leicht um weitere Medikamente bzw. andere Anästhesieverfahren erweitert werden kann. Die Integration der Auswirkungen der Anästhesie in das Kreislaufmodell erfolgte für die Phase des totalen kardiopulmonalen Bypass' während der EKZ. Während dieser Phase ist die stark blutdrucksenkende Wirkung des Hypnotikums Propofol dominant, die über eine Anpassung des totalen peripheren Widerstandes realisiert wurde.

**Patientenvorgeschichte.** Kardiochirurgische Patienten sind häufig multi-morbid, d. h. sie weisen neben der Herzerkrankung weitere Krankheiten auf, die die intraoperative Perfusionssituation beeinflussen können. Daher wurden die Pathophysiologien Arteriosklerose, Stenose eines hirnersorgenden Gefäßes und Infektionen wie z. B. Endokarditis erstmalig in das Kreislaufmodell aufgenommen [Na01b]. Die Simulationsergebnisse zu Auswirkungen dieser Pathophysiologien auf die Hämodynamik während EKZ sind mit klinischen Daten konsistent.

**Hormonhaushalt.** Weiterhin wurde das Modell um die kreislaufwirksamen Hormone Adrenalin und Noradrenalin ergänzt. Diese Erweiterung ermöglicht außerdem die Modellierung der Gabe kreislaufwirksamer Medikamente durch den Anästhesisten

während der Operation. Darüber hinaus wurde der Hormonhaushalt in Hinblick auf den Elektrolythaushalt um wesentliche Elemente erweitert.

**Elektrolythaushalt.** Wichtig für das postoperative Outcome des Patienten ist u. a. eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz. Diese ist eng mit dem Elektrolythaushalt verknüpft, der im Rahmen dieser Arbeit um die Elektrolyte Calcium, Magnesium und Chlorid erweitert wurde [Na00]. Die Modellierung schließt Einflüsse des Säure-Basen-Status sowie hormonelle Einflüsse ein.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Das entwickelte Beobachtersystem ist in der Lage, wichtige Patientenparameter sowohl bezüglich der Hämodynamik als auch bezüglich des metabolischen Status des Patienten zu schätzen. Diese Parameter stehen bisher teilweise gar nicht (Meßorte prinzipiell nicht zugänglich) und teilweise nur in großen Zeitabständen (Blutanalyse im Labor) zur Verfügung. Damit sind die Grundlagen für eine intraoperative Ergänzung des Patientenmonitoring gelegt. Dem Kardiotechniker können so mehr Informationen als bisher zur Verfügung gestellt werden und somit die Basis für seine Entscheidungen erheblich erweitert werden. Dies erhöht einerseits die Sicherheit während der Operation und bietet andererseits die Chance, das Perfusionsregime den aktuellen Bedürfnissen des Patienten besser anpassen und damit die Operation für den Patienten insgesamt schonender gestalten zu können. Darüber hinaus können anhand des Modells der EKZ sowie des entwickelten Beobachtersystems nun auch Verbesserungsmöglichkeiten bei der Anwendung und insbesondere bei der Regelung der HLM untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

- [Av80] Avolio, A. P.: Multi-branched model of the human arterial system. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 18, 1980, 709-718.
- [Ba99] Bauernschmitt R., Naujokat E., Mehmanesh H., Schulz S., Vahl C.F., Hagl S., Lange R.: Mathematical modelling of extracorporeal circulation: simulation of different perfusion regimens. *Perfusion* 14, 1999, 321-30.
- [Fö92] Föllinger, O.: *Regelungstechnik*. Heidelberg: Hüthig Buch Verlag, 1992.
- [GCG72] Guyton, A. C., Coleman, T. G., Granger, H. J.: *Circulation: Overall Regulation*. *Annual Review of Physiology* 1977.
- [Mu95] Murkin, J. M.: The Role of CPB Management in Neurobehavioral Outcomes after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 59, 1995, 1308-11.
- [Na00] Naujokat, E.: Implementation of Electrolyte Balances in a Model of the Human Circulatory System. In: *Reports of Industrial Information Technology*, 3, Hrsg.: U. Kiencke und K. Dostert. Egelsbach, Frankfurt a. M., Washington: Hänsel-Hohenhausen, 2000, 91-101.
- [Na01a] Naujokat, E.: Mathematical Modelling of Anaesthesia in Cardiac Surgery. In: *Reports of Industrial Information Technology*, 4, Hrsg.: U. Kiencke und K. Dostert. Egelsbach, Frankfurt a. M., Washington: Hänsel-Hohenhausen, 2001, 27-38 (im Druck).
- [Na01b] Naujokat, E., Kiencke, U., Vahl, C. F.: A Mathematical Model of the Human Circulatory System under Extracorporeal Circulation, IX. *Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing*, Pula (Kroatien), Juni 2001.

- [Sh79] Sheiner, L. B., Stanski, D. R., Vozech, S., Miller, R. D., Ham, J.: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-Tubocurarine, *Clin Pharmacol Ther*, 25, 1979, 358-371.
- [ST93] Schmidt, R. F., Thews, G. (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 25. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer 1993.