

Identifikation in der Medizintechnik

Alexander Sievert, Institute of Automation, University of Rostock

Torsten Jeinsch, Institute of Automation, University of Rostock

Olaf Simanski, Hochschule Wismar,

University of Applied Sciences, Technology, Business and Design

Zusammenfassung

Die patientenindividuelle Therapie bietet in der Medizintechnik viele Vorteile für Patient und medizinisches Personal. Durch die hohe inter- und intrapatienten Variabilität bezüglich von physiologischen Parametern, ist die Entwicklung eines generischen Patientenmodells oftmals nicht möglich. Für die notwendige Online-Identifikation gelten dabei anwendungsspezifische Randbedingungen. An zwei Beispielen von regelungstechnischen Systemen in der Medizintechnik werden in diesem Beitrag die auftretenden Herausforderungen für die Parameteridentifikation skizziert.

1 Einleitung

Die Anwendung von Regelungstechnik in der Medizin erlaubt in vielen Bereichen eine Verbesserung existierender Therapieoptionen oder die Etablierung neuer Therapien. Regelkreise in der Medizintechnik schließen oftmals den menschlichen Körper oder Teile davon ein. Trotz eines ähnlichen physiologischen Aufbaus besteht von Mensch zu Mensch eine hohe inter-patienten Variabilität bezüglich der Prozessparameter. Aber selbst für einen individuellen Patienten kommt es durch die sogenannte intra-patienten Variabilität zu einer Zeitabhängigkeit von Prozessparametern.

Durch den Einsatz moderner Sensorsysteme ist es zunehmend möglich eine Modellstruktur für Teilsysteme des menschlichen Körpers zu identifizieren. Grundlage bilden Datensätze welche in klinischen Studien erfasst werden. Die Parametrisierung der Modelle für einen individuellen Patienten muss oftmals online erfolgen. In diesem Beitrag werden zwei Anwendungsbeispiele von Regelungstechnik in der Medizin vorgestellt. Dabei soll auf Besonderheiten der zu regelnden Systeme in Bezug auf die Modellierung und Parameteridentifikation eingegangen werden. Eine Anwendung beschäftigt sich mit der automatisierten Medikamentenapplikation während der Narkose. Genauer geht es um die Regelung der Hypnosetiefe mittels des intravenös applizierten Medikaments Propofol. Das zweite Anwendungsbeispiel bezieht sich auf die Regelung eines extrakorporealen Herzzunterstützungssystems.

2 Identifikation in der Anästhesie

Die Anästhesie ist essentieller Bestandteil bei fast allen Operationen. Die totalintravenöse Anästhesie ist charakterisiert durch die direkte Medikamentenapplikation in die Blutbahn des Patienten. Drei Komponenten sind unter dem Begriff Anästhesie zusammengefasst. Die Analgesie beschreibt die Schmerzfreiheit des Patienten. Die Muskelrelaxation ist die Dämpfung der Muskelfunktionen. In diesem Beitrag wird die Hypnose näher betrachtet, was einem medikamentös herbeigeführten Bewusstseinsverlust entspricht.

Auch heutzutage entspricht die manuelle Medikamentenapplikation durch einen Anästhesisten dem aktuellen Stand der Technik. Die für einen Patienten benötigte Medikamentenmenge wird aus Herstellerangaben und vorhandenem Expertenwissen berechnet. Für die Regelung der Hypnosetiefe werden Hypnotika wie Propofol mit Opioiden wie Remifentanyl kombiniert. Die messtechnische Erfassung des Hypnosezustandes des Patienten erfolgt über EEG basierte Messverfahren. Sowohl der Narcotrend- als auch der BIS-Index bilden den Hypnosezustand auf einer dimensionslosen Skala zwischen 0 und 100 ab [3] [4]. Für die Erhöhung der Patientensicherheit, der Reduzierung des Medikamentenverbrauches und für die technische Unterstützung des medizinischen Personals wäre eine automatische Medikamentenapplikation vorteilhaft. Dieses Ziel wird seit mehreren Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen weltweit verfolgt. Ein kommerzielles System ist nach wie vor nicht verfügbar. Die bei dem vorliegenden Prozess auftretenden Herausforderungen soll in diesem Beitrag skizziert werden.

2.1 Modellierung in der Anästhesie

Der Prozess der propofolinduzierten Hypnosetiefe wird in wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch eine Modellstruktur beschrieben, welche auf pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Komponenten basiert [5] [6]. Die Pharmakokinetik beschreibt den Vorgang der Medikamentenverteilung und die Verstoffwechslung des Medikaments im Körper des Patienten. Also den Zusammenhang zwischen Infusionsraten und Medikamentenkonzentration im Blut. Um einen Zusammenhang zwischen Medikamentenkonzentration und messbarem klinischen Effekt abzubilden, wird die Pharmakodynamik eingeführt. Diese Struktur ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Pharmakokinetik wird durch lineare LTI-Systeme beschrieben. Die Pharmakodynamik weist ein nicht-lineares Übergangsverhalten auf. Daher ergibt sich eine Modellstruktur nach Wiener für den Gesamtprozess von Medikamentengabe bis zum messbaren klinischen Effekt.

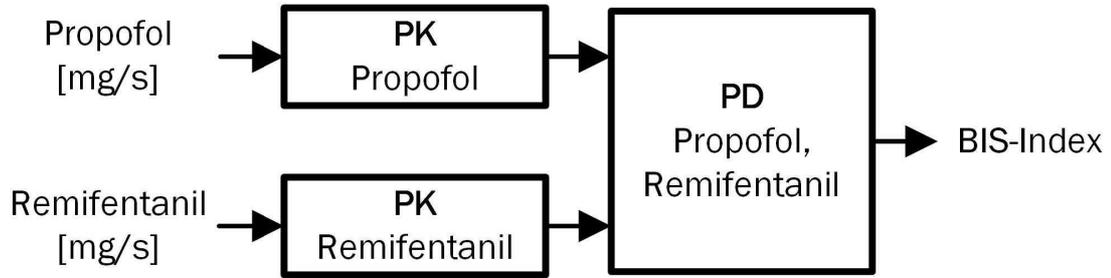


Abbildung 1: Stand der Technik für die Modellstruktur einer propofolinduzierten Hypnose unter Berücksichtigung der Querkopplungen mit dem Analgetikum Remifentanyl

2.2 Parameteridentifikation in der Anästhesie

Eine Modellstruktur für die propofolinduzierte, totalintravenöse Anästhesie wurde in verschiedenen Beiträgen untersucht und konnte erfolgreich gegen klinische Messdaten validiert werden. Für die Anwendung robuster Regelungsstrategien sollte die erwartete Parametervarianz zwischen den einzelnen Patienten bekannt sein. Dazu werden Daten aus großen klinischen Studien genutzt um eine Parameterschätzung für die verwendete Modellstruktur durchzuführen. Nachteilig an diesen Regelungsstrategien ist die mangelnde Berücksichtigung der Individualität des einzelnen Patienten. Daher kann es zu kurzfristiger Überdosierung des Medikaments kommen. Weiterhin kann die Kompensation von Störungen auf den Hypnosezustand zu langsam erfolgen. Störungen können zum Beispiel Schmerzreize durch den operativen Eingriff sein. Adaptive Regelungsstrategien bieten ein größeres Potential für die patientenindividuelle Therapie. Allerdings ist dabei die Kenntnis der individuellen Patientenparameter notwendig. Diese können nicht preoperativ bestimmt werden, sondern müssen online identifiziert werden.

Im Folgenden soll nun auf die Besonderheiten bei der Parameteridentifikation in der Anästhesie eingegangen werden. Zu diesem Zweck wird eine Modellstruktur nach Abbildung 2 angenommen.

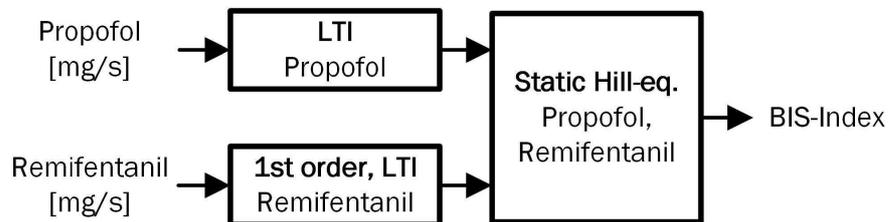


Abbildung 2: Modellstruktur für die Identifikation der propofolinduzierten Hypnosetiefe

In diesem Beispiel wird für die LTI Systeme von Propofol und Remifentanyl jeweils von einem System erster Ordnung ausgegangen. Daher ergibt sich:

$$G_{Propofol}(s) = \frac{k_{Propofol}}{s - p_{Propofol}} e^{-T_d s} \quad (1)$$

$$G_{Remifentanil}(s) = \frac{k_{Remifentanil}}{s - p_{Remifentanil}} e^{-T_d s} \quad (2)$$

Die Totzeit T_d wird als bekannt angenommen und ergibt sich zu einem Großteil aus dem verwendeten Berechnungsalgorithmus des BIS-Indexes. Der Effekt der Medikamentenkonzentrationen auf den durch den BIS-Index abgebildeten Hyponosezustand des Patienten, wird durch eine Hill-Gleichung modelliert:

$$E_{BIS}(t) = \frac{E_0}{1 + (y_{Propofol}(t) + y_{Remifentanil}(t))^\gamma} \quad (3)$$

E_0 ist ein konstanter Faktor und lediglich der Parameter γ ist patientenspezifisch. Insgesamt sind fünf Parameter unbekannt, jeweils zwei Verstärkungsfaktoren und zwei Zeitkonstanten sowie der Parameter der Nichtlinearität. Die Aspekte welche bei diesem Prozess eine Identifikation erschweren, sollen nun herausgestellt werden.

Eine Problematik, welche bei bei vielen biologischen Prozessen auftritt, stellt die Verfügbarkeit von belastbaren Sensorinformationen dar. Die Quantifizierung des Bewusstseinszustandes ist äußerst komplex. Wie zuvor beschrieben wird im Falle der Hypnose eine EEG-basierte Schätzung verwendet. Diese ist allerdings fehlerbehaftet, störanfällig und im Falle des BIS-Indexes nicht ausreichend dokumentiert. Zusätzliche Totzeiten und Nichtlinearitäten können so in den Prozess einkoppeln.

Eine weitere Besonderheit bei der Identifikation am Patienten betrifft die mögliche Anregung am Eingang des Systems. Es gibt strenge klinische Richtlinien zur Medikamentenapplikation. Diese sehen oftmals die Gabe eines Bolus mit anschließender Einstellung einer Erhaltungsdosis vor. Variationen der Infusionsraten, um den Eingangssignalen einen höheren Informationsgehalt aufzuprägen, sind im klinischen Alltag nicht vorgesehen. Hier wird ersichtlich warum eine relativ simple Modellstruktur gewählt wurde. Der fehlende Informationsgehalt der Stellgröße am Eingang des Systems würde die Identifikation komplexer Modelle mit vielen Parametern erschweren bzw. unmöglich machen. Kommt es zu einem Szenario in dem die Online-Identifikation im geschlossenen Regelkreis erfolgen soll, führt die Forderung nach einer hoher Regelgüte ebenfalls zu ähnlich gelagerten Problemen. Hier wäre die Variation am Ausgang des Systems in Relation zum Sensorrauschen gegebenenfalls zu gering, um komplexe Modelle robust zu identifizieren.

Der nichtlineare Bestandteil, welcher in vielen biologischen Prozessen zu finden ist, stellt eine weitere Herausforderung für die Parameterschätzung dar. Näher untersucht wurde dies an folgendem Szenario: angenommen wurde die Modellstruktur aus Abbildung 2 mit den Gleichungen 1, 2 und 3. Zur Veranschaulichung werden die Parameter $p_{Propofol}$, $p_{Remifentanil}$ und $k_{Remifentanil}$ als bekannt angenommen. Die Parameteridentifikation beschränkt sich also auf die Verstärkung $k_{Propofol}$ und den Parameter der nichtlinearen Hill-Gleichung γ . In Abbildung 3 ist die Verlustfunktion der Parameterschätzung dargestellt, welche durch die Summe der Fehlerquadrate zwischen Modellausgang und Messwerten definiert ist.

$$J = \frac{1}{2} \sum (y(t) - \hat{y}(t))^2 \quad (4)$$

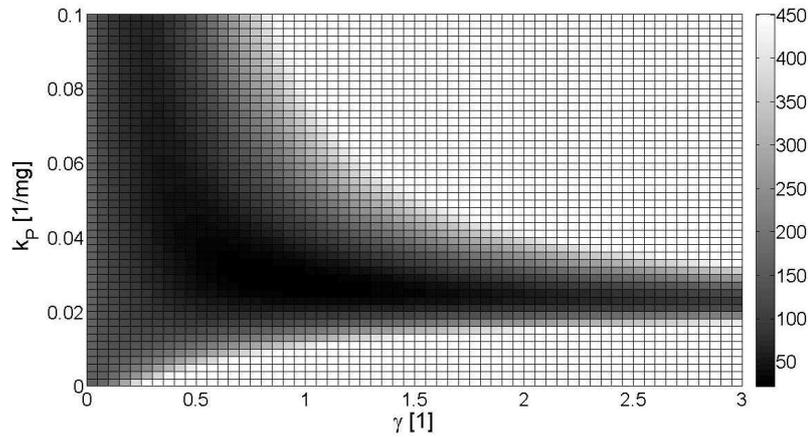


Abbildung 3: Darstellung der Modellgüte in Abhängigkeit von zwei freien Parameter für die Modellstruktur aus Abbildung 2

Das globale Minimum liegt in einem Bereich von $\gamma = 2$ und $k_P = 0,023 \frac{1}{mg}$. Zu erkennen ist ein flacher Bereich der Verlustfunktion in einem sehr weiten Bereich um das Optimum herum. Die Gradienten der Verlustfunktion hin zum Minimum sind sehr gering und erschweren eine robuste Konvergenz hin zu dem globalen Optimum. Diese Problematik wird durch eine Einbeziehung der drei im Beispiel als konstant angenommenen Parameter verstärkt.

3 Identifikation in der Regelung von Herzunterstützungssystemen

Die zweite Anwendung im Gebiet der Medizintechnik beschäftigt sich mit Herzunterstützungssystemen. Die Therapie mit solchen Systemen wird benötigt, für den Fall das der Patient unter terminalen Herzversagen leidet. Dabei ist der Herzmuskel geschädigt, so das der benötigte Blutvolumenstrom durch den menschlichen Kreislauf nicht durch das Herz erbracht werden kann. Eine mechanische Unterstützung des Herzens erfolgt durch Herzunterstützungssysteme. Das Regelungssystem und das entwickelte Modell des Herzunterstützungssystems wurden detailliert in [1] und [2] beschrieben. Hier werden lediglich die für das Verständnis des Prozesses notwendigen Grundlagen vorgestellt. Dem schließt sich eine Diskussion der Aspekte an, welche sich auf die Systemidentifikation beziehen.

3.1 Modellierung eines extrakorporealen Herzunterstützungssystems

In diesem Beitrag wird das extrakorporeale Herzunterstützungssystem EXCOR der Firma Berlin Heart GmbH behandelt. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 4 abgebildet. Die künstliche Blutpumpe ist zentrales Element dieses Systems und liegt außerhalb des menschlichen Körpers. Die Verbindung zum menschlichen Herzkreislaufsystem erfolgt

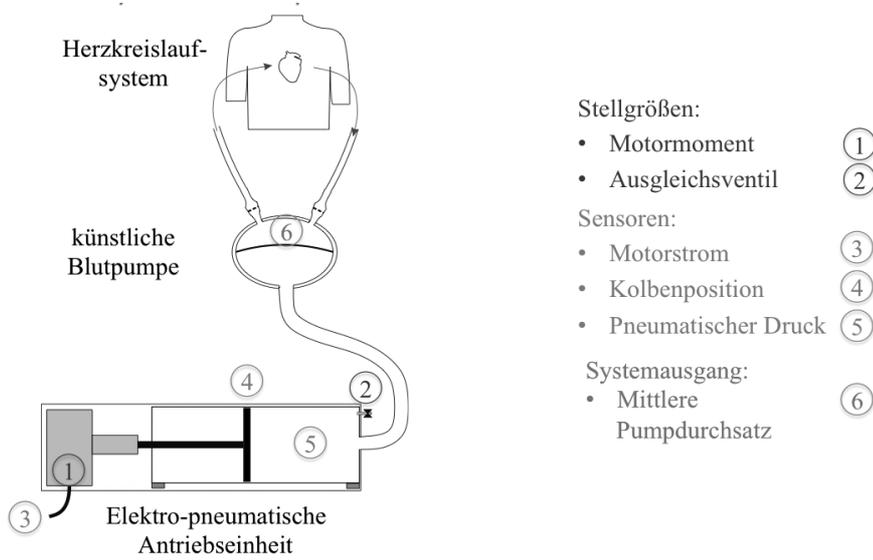


Abbildung 4: Schematische Darstellung des extrakorporealen Herzunterstützungssystems EXCOR

durch zwei flexible Kanülen. Die Blutpumpe ist durch eine flexible Membran in zwei Kammern aufgeteilt. Dadurch wird das zu pumpende Blut von der antreibenden pneumatischen Seite getrennt. Ein Luftschlauch verbindet die Blutpumpe mit einem Kolbenantrieb. Dieser generiert durch Kompression und Expansion des eingeschlossenen Luftvolumens die benötigten Druckverläufe.

Das abgebildete System kann durch ein nichtlineares Differentialgleichungssystem neunter Ordnung hinreichend genau beschrieben werden. Der Prozess der Modellierung ist in[1] beschrieben.

$$\dot{v} = \frac{l}{2 * \pi * J} * (M_M - M_{Reib}(v) - M_{Druck}(p_a)) \quad (5)$$

$$\dot{x} = v \quad (6)$$

$$\dot{p}_a = \frac{\dot{m}(p_a, p_l) * R * T - A * v * p_a}{V_{tot_{p_a}} + A * x} \quad (7)$$

$$\dot{p}_l = \frac{-\dot{m}(p_a, p_l) * R * T + (Q_{art} - Q_{ven}) * p_l}{V_{tot_{p_l}} + V_b} \quad (8)$$

$$\dot{V}_b = Q_{art} - Q_{ven} \quad (9)$$

$$\dot{Q}_{art} = \frac{f_{Membran}(p_l, V_b) - p_{art} - R_{art}(Q_{art}) * Q_{art}}{L_{art}} \quad (10)$$

$$\dot{Q}_{ven} = \frac{p_{ven} - f_{Membran}(p_l, V_b) - R_{ven}(Q_{ven}) * Q_{ven}}{L_{ven}} \quad (11)$$

$$\dot{p}_{art} = f_{artKL}(Q_{art}, p_{art}, p_{ven}) \quad (12)$$

$$\dot{p}_{ven} = f_{venKL}(Q_{art}, p_{art}, p_{ven}) \quad (13)$$

ι	Spindelsteigung
J	Trägheitsmoment
M_M	Motordrehmoment
M_{Reib}	Reibungsmoment
$M_{Druck}(p_a)$	Druckmoment
v	Kolbengeschwindigkeit
x	Kolbenhub
A	Kolbenfläche
p_a	Druck Kolbenantriebskammer
p_l	Druck Luftkammer (Pumpe)
$V_{tot,x}$	pneumatische Totvolumina
$\dot{m}(p_a, p_l)$	Luftmassenstrom durch den Antriebschlauch
R, T	Gaskonstante, Temperatur
V_b	Volumen der Blutkammer (Pumpe)
Q_{art}, Q_{ven}	arterieller bzw. venöser Blutstrom durch die Kanülen
p_{art}, p_{ven}	Druck im arteriellen bzw. venösen Gefäßsystem
$f_{Membran}(p_l, V_b)$	Membrankennlinie
$R_{art}(Q_{art}),$	hydraulischer Durchflusswiderstand in arterieller und venöser
$R_{ven}(Q_{ven})$	Kanüle
L_{art}, L_{ven}	hydraulische Induktivität der arteriellen und venösen Kanüle
f_{artKL}, f_{venKL}	Kreislaufersatzmodell 2-Tank

3.2 Identifikation an einem extrakorporealen Herzunterstützungssystem

Das in dem vorhergehenden Abschnitt eingeführte Modell des Herzunterstützungssystem bildet den Prozess mit einer ausreichenden Güte unter Laborbedingungen ab. Allerdings unterliegen einige Parameter des Modells in der Praxis hohen Schwankungen. Dabei können die zeitvarianten Parameter in zwei Kategorien eingeteilt werden - die langsam driftenden Parameter und die sich fast sprunghaft ändernden Parameter. Zu den sich langsam ändernden Parameter gehört z.B. die Reibung des elektro-pneumatischen Antriebs M_{Reib} . Durch die flexiblen Komponenten des Systems, kann es an den Kanülen oder dem Luftschlauch zu fast sprunghaftigen Änderungen der Durchflussparameter $\dot{m}(p_a, p_l)$, $R_{art}(Q_{art})$ und $R_{ven}(Q_{ven})$ kommen. Ebenso unterliegen die Zustände des menschlichen Herzkreislaufsystems p_{art} und p_{ven} Schwankungen, welche durch unzählige Faktoren beeinflusst werden.

In diesem Anwendungsbeispiel wird ein weiteres Hauptproblem für die Online-Identifikation in der Medizintechnik aufgezeigt - die Verfügbarkeit von Sensorik. Wie in Abbildung 4 ersichtlich wird, sind alle verfügbaren Sensorsignale im technischen Teil des Systems zu finden. Es gibt keine Sensorik im oder am Patienten selbst.

Für die Regelung eines solchen Systems, wäre eine Messung des erreichten Blutvolumenstrom sinnvoll. Aktuell verfügbare Messsysteme erfüllen jedoch nicht die notwendigen

Anforderungen an Robustheit und Praktikabilität im klinischen Dauerbetrieb. Einfacher zu erfassen wären Druckzustände. Es gibt ein großes Spektrum an kommerziellen Produkten für die Druckmessung. Um das vorgestellte Modell mit den zeitvarianten Parametern zur Laufzeit identifizieren zu können, wäre eine Messung der Kreislaufzustände p_{art} und p_{ven} notwendig. Anforderungen an die Robustheit eines Regelungssystems würden erfordern, dass auch ein einfacher Sensorausfall einen weiteren Betrieb ermöglicht. Zu bedenken ist, dass der Patient oftmals ohne die mechanische Pumpunterstützung nicht überleben kann oder zumindestens in kritische Unterversorgungsphasen kommt. Aber auch ein redundantes Sensorsystem hätte, abgesehen von den medizinischen Nachteilen, die Achilles Verse der Signalleitung zur Antriebseinheit. Aus diesem Grund ist bei dem vorliegenden extrakorporalen System die Sensorik auf die technischen Komponenten beschränkt. Die dargestellte Antriebseinheit liegt redundant vor und kann bei erkannten Sensorfehlern auf einen intakten Antrieb und dessen Sensoren umschalten.

Durch die begrenzt verfügbare Sensorik wurde für die Regelung des Herzunterstützungssystems ein Ansatz entwickelt, welcher den Pumpendurchsatz regelt. Dabei wird der Einfluss des Herzkreislaufsystems des Patienten lediglich als Störung auf den erreichten Pumpendurchsatz interpretiert [2].

4 Zusammenfassung

Die Online-Identifikation von Prozessparametern ist selten ein triviales Problem. Ist der Mensch als hochkomplexes nicht-lineares System Teil des betrachteten Prozesses, wirken zusätzliche Randbedingungen erschwerend für die Identifikation. An den zwei in diesem Beitrag vorgestellten Beispielen wurden einige Faktoren erläutert:

- Abbildung physiologischer Zustände durch technische Messsysteme
- Stark ausgeprägte Nichtlinearität von biologischen Systemen
- Fehlende Systemanregung durch klinische Randparameter
- Verfügbarkeit und Robustheit von Biosensorik

Auf dem Gebiet der Medizintechnik gibt es daher noch enormen Forschungsbedarf - sowohl in der Entwicklung von Sensorik als auch bei der Entwicklung von Identifikationsalgorithmen. Dadurch wird zunehmend eine individuelle Patiententherapie möglich, welche aktuelle Therapien verbessert oder neue Therapien ermöglicht.

Literatur

- [1] Sievert, Alexander; Drewelow, Wolfgang; Lampe, Bernhard; Arndt, Andreas; Simanski, Olaf: *Modellbasierte Regelung pneumatisch betriebener Herzunterstützungssysteme*, at - Automatisierungstechnik 11/2011, Oldenburg Verlag, 2011.
- [2] Sievert, Alexander; Drewelow, Wolfgang; Jeinsch, Torsten; Simanski, Olaf: *Modeling And Control Of An Extracorporeal Heart Assist Device*, IFAC 19th world congress, South Africa, 2014.
- [3] Glass, P.S.; Bloom, M.; Kearse, L.; Rosow, C.; Sebel, P.; Manberg, P.: *Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers*, *Anesthesiology*, vol. 86, pp. 836-847, 1997
- [4] Schmidt GN.; Bischoff, P.; Standl, T.; Lankenau, G.; Hilbert, M.; Schulte Am Esch, J.: *Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia.*, *Anesth Analg.* May;98(5):1346-53, 2004.
- [5] Shafer, A.; Doze, V.A.; Shafer, S.L.; White, P.F.: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia*, *Anesthesiology*, vol. 69, pp. 348-356, 1988.
- [6] Schüttler, J.; Ihmsen, H.: *Population Pharmacokinetics of Propofol: A Multicenter Study*, *Anesthesiology*, vol. 92, 2000.