

Medicijnregeling tijdens operaties met een hartlongmachine

Citation for published version (APA):

Peeters, J. M. (2000). *Medicijnregeling tijdens operaties met een hartlongmachine*. (DCT rapporten; Vol. 2000.015). Technische Universiteit Eindhoven.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/2000

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

TU/e

technische universiteit eindhoven
faculteit werktuigbouwkunde

Medicijnregeling tijdens operaties met een hartlongmachine

Begeleiders:

Ir. J.P. Banens

Dr. Ir. F.N. van de Vosse

J.M.Peeters 430337

2000.15

Eindhoven, 01-05-2000

Inhoudsopgave

Symbolenlijst	3
1 Inleiding	4
2 Het lumped compartimenten parametermodel	5
2.1 Model met 3 compartimenten	5
2.2 Model in formulevorm	6
2.3 Vergelijking model met werkelijkheid	7
3 Modeleigenschappen	9
3.1 Stabiliteit	9
3.2 Invloed eigenwaarden	10
4 Vereenvoudiging model	12
4.1 Het constant stellen van de veneuze druk	12
4.2 Orde-reductie	13
5 Toediening van medicijnen	15
5.1 Toediening op vaste tijdstippen	15
5.2 Toediening afhankelijk van de druk of de flow	15
6 Regeling toediening medicijnen	16
6.1 Invloed van de medicijnen	16
6.2 Toediening van medicijnen	17
6.3 Verschillende medicijnen	17
7 Aanbevelingen	19
Literatuurlijst	20
Bijlage 1: Insteltijden	21
Bijlage 2: Toestanden orde-reductie	22
Bijlage 3: Stapresponsie model met 3 vrijheidsgraden	23

Symbolenlijst

Symbool	Dimensie	Beschrijving
p	$mmHg$	druk ⁽¹⁾
q	$\frac{ml}{s}$	flow ⁽¹⁾
R	$\frac{mmHg \cdot s}{ml}$	weerstand ⁽¹⁾
C	$\frac{ml}{mmHg}$	compliantie ⁽¹⁾
λ	$\frac{l}{s}$	eigenwaarde
t	s	tijd
t_i	s	insteltijd
m	-	constante
θ	-	modelparameters
μ	$\frac{Ns}{m^2}$	viscositeit bloed
l	m	lengte bloedvat
r	m	straal bloedvat
E	$\frac{N}{m^2}$	elasticiteitsmodulus bloedvat
d	m	wanddikte bloedvat
ν	-	dwarscontractie coëfficiënt

(1) Bij deze symbolen zijn dimensies gebruikt, die in de medische wereld gebruikelijk zijn

I Inleiding

Het hart in het menselijk lichaam heeft een pompfunctie. Per hartslag wordt een bepaalde hoeveelheid bloed bij een bepaalde druk de aorta ingepompt. Deze flow-druk verhouding wordt gegenereerd om alle weefsels van bloed te voorzien. Het windketelmodel [3] is een eenvoudig mathematisch model, waarmee de relatie tussen de flow en de druk kan worden beschreven. Het windketelmodel bestaat uit één weerstand en één compliantie. In dit verslag is voor de mathematische beschrijving van de bloedsomloop een lumped compartimenten parametermodel gebruikt. Dit model bestaat uit 3 compartimenten, de arteriën, de arteriolen en de venen. Elk compartiment wordt gemodelleerd met behulp van één compliantie en één weerstand.

Van het lumped compartimenten parametermodel is een toestandsbeschrijving gemaakt, waarbij de drukken in de verschillende delen van het bloedvatenstelsel de toestanden zijn en de flow, die wordt gegenereerd door het hart, de ingang. Door middel van een eigenwaarden analyse wordt het model geïdentificeerd en de invloed van de verschillende onderdelen van het model op de toestanden bepaald.

Vervolgens wordt het model vereenvoudigd. De vereenvoudigingen worden vergeleken met het uitgebreide model, waarna er uiteindelijk een model over blijft waarbij de verschillen tussen het vereenvoudigde en het uitgebreide model klein zijn.

Het lumped compartimenten parametermodel is een model met zes modelparameters. Als deze parameters constant zijn, dan is het een lineair constant model. Tijdens een operatie is het echter mogelijk om de modelparameters te veranderen door het toedienen van medicijnen. Hierdoor wordt het model niet-lineair en tijdsafhankelijk. Door een beschrijving van de invloed van de medicijnen op de parameters kan er een regeling worden gemaakt voor de toediening van de medicijnen.

2 Het lumped compartimenten parametermodel

Het lumped compartimenten parametermodel is een model dat wordt gebruikt om de bloedsomloop in het menselijk lichaam te beschrijven in termen van druk en flow. Het is mogelijk om een dergelijk model weer te geven als een elektrisch circuit, waarbij de druk wordt weergegeven door de spanning en de flow door stroomsterkte. De weerstand van een bloedvat wordt voorgesteld als een elektrische weerstand en de compliantie van een bloedvat als de capaciteit van een condensator.

2.1 Model met 3 compartimenten

Het lumped compartimenten parametermodel bestaat uit 3 compartimenten [1], het arteriële (slagaders), arteriole (haarvaten) en het veneuze (aders) deel. Elk deel wordt beschreven met behulp van een compliantie en een weerstand. De compliantie en de weerstand van een bloedvat kunnen worden beschreven door middel van (2.1) en (2.2) [2].

$$C = \frac{2(1 - \nu^2)\pi r^3 l}{Ed} \quad (2.1)$$

$$R = \frac{8\mu l}{\pi r^4} \quad (2.2)$$

Hierin is ν de dwarscontractie coëfficiënt van de bloedvatwand, r de straal van het bloedvat, l de lengte van het bloedvat, E de elasticiteitsmodulus van de bloedvatwand, d de dikte van de bloedvatwand en μ de viscositeit van bloed. Door de aanwezigheid van de elasticiteitsmodulus in formule (2.1) is af te leiden dat de compliantie van een bloedvat afhankelijk is van de druk in het bloedvat. Bij een drukverhoging zal een bloedvat groter worden, waardoor er meer bloed in kan worden opgeslagen. De compliantie geeft dus de opslagcapaciteit van het bloedvat weer.

Aangezien niet elk bloedvat van het menselijk lichaam wordt gemodelleerd, maar enkel 3 compartimenten, is het een lumped compartimenten parametermodel. Het model voor één compartiment staat weergegeven in figuur 2.1a, het totale model met 3 compartimenten staat weergegeven in figuur 2.1b. Hierin is p_0 de buitendruk, ten opzichte waarvan de drukken in de verschillende compartimenten worden genomen.

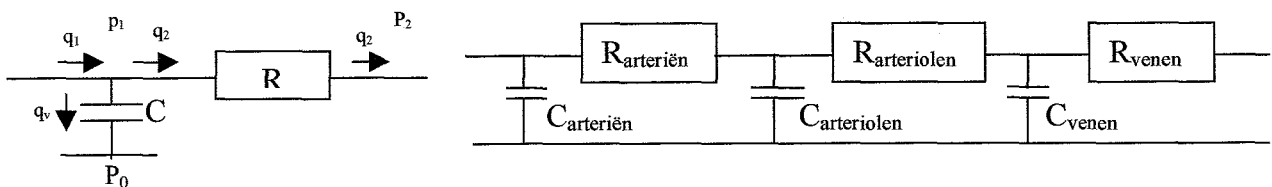


Fig 2.1: a) model van één segment, b) totale windketel model

2.2 Model in formulevorm

Eén compartiment van het lumped compartimenten parameter model heeft een ingaande en een uitgaande flow en zo ook een druk aan het begin en aan het eind van het compartiment. Met behulp van de wet van Kichhoff en de wet van Ohm kan het compartiment, zoals weergegeven in figuur 2.1a, door de formules (2.3) en (2.4) worden beschreven.

$$p_2 - p_1 = -Rq_2 \quad (2.3)$$

$$q_1 = q_2 + q_v = q_2 + C\dot{p}_1 \quad (2.4)$$

Eliminatie van q_2 levert de volgende differentiaalvergelijking:

$$RC\dot{p}_1 + p_1 = p_2 + Rq_1 \quad (2.5)$$

Voor segment k ($k=1,2,3$) komt dit er als volgt uit te zien:

$$R_k C_k \dot{p}_k + p_k = p_{k+1} + R_k q_k \quad (2.6)$$

Door het verbinden van de 3 segmenten kunnen q_2 en q_3 worden geëlimineerd. Dit leidt tot de volgende toestandsbeschrijving:

$$\dot{p} = Ap + Bq \quad (2.7)$$

Hierin is:

$$p = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \\ p_4 \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} -\frac{1}{R_1 C_1} & \frac{1}{R_1 C_1} & 0 & 0 \\ \frac{1}{R_1 C_2} & -\left(\frac{1}{R_1 C_2} + \frac{1}{R_2 C_2}\right) & \frac{1}{R_2 C_2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{R_2 C_3} & -\left(\frac{1}{R_2 C_3} + \frac{1}{R_3 C_3}\right) & \frac{1}{R_3 C_3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} \frac{1}{C_1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad q = [q_1]$$

Dit is een model met 1 ingang en 4 toestanden, met:

- q_1 de flow gegenereerd door het hart
- p_1 de druk aan het begin van het arteriële deel
- p_2 de druk aan het begin van het arteriole deel
- p_3 de druk aan het begin van het veneuze deel
- p_4 de druk bij terugstroming in het rechter atrium

2.3 Vergelijking model met werkelijkheid

Om te kijken of het model overeenkomt met de werkelijkheid kan een flow worden voorgeschreven die vergelijkbaar is met de flow die door het hart wordt gegenereerd bij een mens. Deze flow kan worden beschreven door middel van een Fourier reeks [2]. Hetzelfde geldt voor de aortadruk, deze kan ook worden beschreven met behulp van een Fourier reeks. Beide zijn te zien in figuur 2.2. Een op de werkelijkheid gebaseerde flow kan nu als ingang voor het model dienen. Het model voldoet als bij deze ingang een aortadruk wordt berekend die nagenoeg overeenkomt met de aortadruk in figuur 2.2b. De veneuze druk (p_3) moet daarbij ongeveer 15 mmHg en de einddruk (p_4) ongeveer 3 mmHg zijn [3].

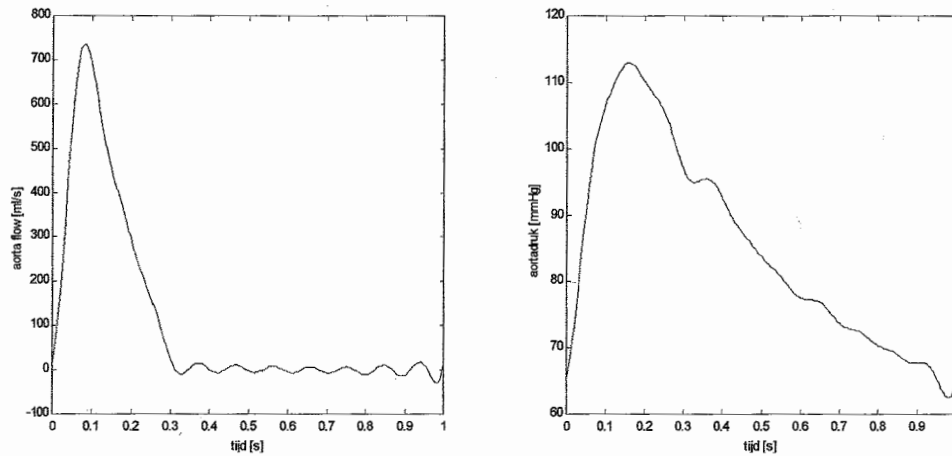


Fig 2.2: a) Flow beschreven met Fourier reeks, b) Aorta druk beschreven met Fourier reeks

Bij het invullen van de waarden voor de weerstanden en complianties zoals gegeven door Boschetti e.a. [1], zijn de gemiddelde aortadruk en de amplitude van de aortadruk te hoog. Na een kleine aanpassing van de parameters, waardoor het gemiddelde en amplitude beter overeenkomen, zijn de weerstanden en parameters als in (2.8) en (2.9).

$$- C = \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{\text{arterien}} \\ C_{\text{arteriolen}} \\ C_{\text{venen}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1.1 \\ 0.56 \\ 82.5 \end{bmatrix} \frac{\text{ml}}{\text{mmHg}} \quad (2.8)$$

$$- R = \begin{bmatrix} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_{\text{arterien}} \\ R_{\text{arteriolen}} \\ R_{\text{venen}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.048 \\ 0.65 \\ 0.11 \end{bmatrix} \frac{\text{mmHg} \cdot \text{s}}{\text{ml}} \quad (2.9)$$

Door de flow voor te schrijven als in figuur 2.2a, kunnen p_1 , p_2 , p_3 en p_4 worden berekend. Deze zijn te zien in figuur 2.3. In deze figuur valt op dat de gemodelleerde druk enigszins achter loopt op de druk in werkelijkheid. Ook kan het model de kleine schommelingen na de piek in de aortadruk niet voorspellen.

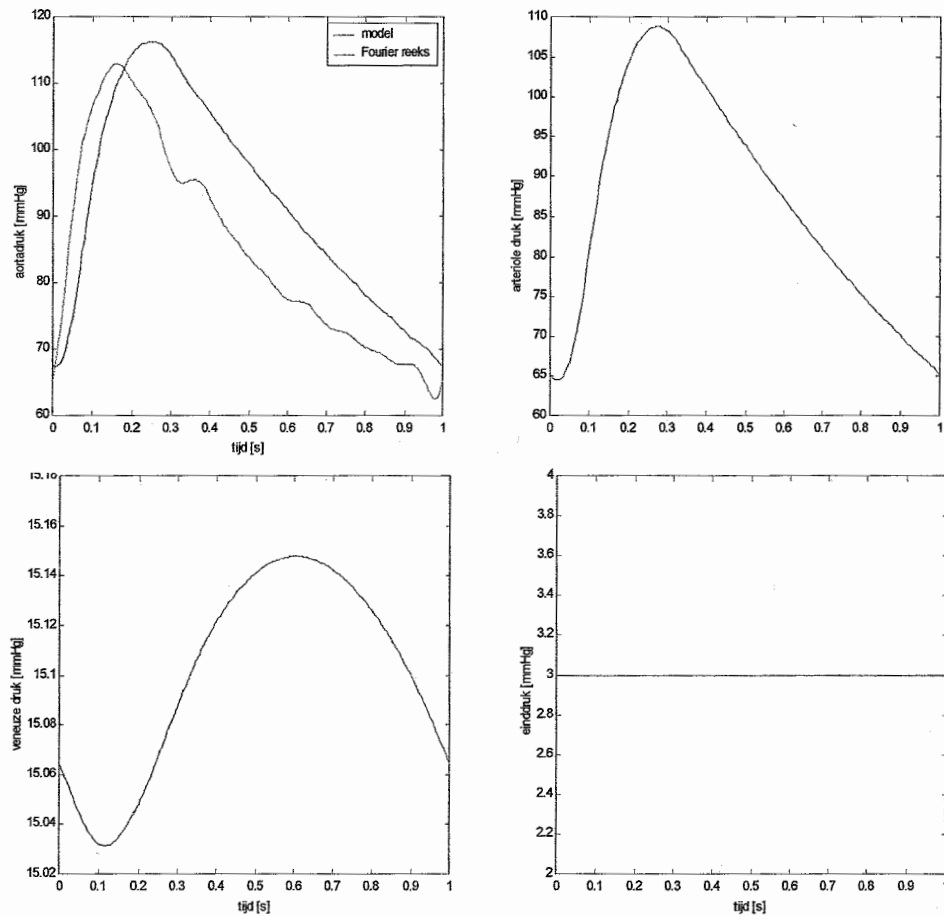


Fig 2.3: a) aortadruk, b) arteriole druk, c) veneuze druk, d) einddruk

3 Modeleigenschappen

Voordat er een regeling kan plaatsvinden is het nodig om de eigenschappen van het model in kaart te brengen. Hierbij wordt gekeken naar stabiliteit, inschakelverschijnselen en de relevantie van alle toestandsgrootheden. Hierdoor kan er worden bepaald of er mogelijkheden zijn om met een eenvoudiger model te werken.

3.1 Stabiliteit

De stabiliteit van het systeem kan worden bepaald door de eigenwaarden van systeemmatrix A uit (2.7) te berekenen. De eigenwaarden van deze matrix dienen om stabiliteit te garanderen in het linker halfvlak van het complexe vlak te liggen. De systeemmatrix A heeft de volgende eigenwaarden:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -58 \\ \lambda_2 &= -0.92 \\ \lambda_3 &= -0.11 \\ \lambda_4 &= 0\end{aligned}\tag{3.1}$$

De enige eigenwaarde die niet in het linker halfvlak ligt is λ_4 . Deze is namelijk gelijk aan nul en is dus op de rand van stabiliteit. Het is mogelijk om deze eigenwaarde te elimineren, door het model van vier vrijheidsgraden terug te transformeren naar een model met drie vrijheidsgraden. Dit kan met behulp van transformatiematrix T.

$$T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & k \end{bmatrix}\tag{3.2}$$

In (3.2) is k een constante ongelijk aan nul. Deze constante is toegevoegd om een reguliere transformatiematrix te verkrijgen, waardoor de toestandstransformatie eenvoudig is uit te rekenen.

$$p^* = T^{-1}ATp^* + B^*q = A^*p^* + B^*q\tag{3.3}$$

De vierde rij en de vierde kolom van A^* en de vierde rij van B^* bestaan volledig uit nullen. Hierdoor kan het vierde element van p^* worden geëlimineerd, omdat het een constante is die verder geen invloed meer heeft op de andere toestanden van p^* . Het model met drie vrijheidsgraden komt er als volgt uit te zien:

$$p^* = A^*p^* + B^*q\tag{3.4}$$

Hierin is:

$$p^* = \begin{bmatrix} p_1 - p_4 \\ p_2 - p_4 \\ p_3 - p_4 \end{bmatrix}, \quad A^* = \begin{bmatrix} -\frac{1}{R_1 C_1} & \frac{1}{R_1 C_1} & 0 \\ \frac{1}{R_1 C_2} & -\left(\frac{1}{R_1 C_2} + \frac{1}{R_2 C_2}\right) & \frac{1}{R_2 C_2} \\ 0 & \frac{1}{R_2 C_3} & -\left(\frac{1}{R_2 C_3} + \frac{1}{R_3 C_3}\right) \end{bmatrix}, \quad B^* = \begin{bmatrix} \frac{1}{C_1} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

De eerste drie toestanden worden dus relatief ten opzichte van p_4 genomen. De eigenwaarden van het systeem met 3 vrijheidsgraden zijn:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -58 \\ \lambda_2 &= -0.92 \\ \lambda_3 &= -0.11 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Deze drie eigenwaarden liggen in het linker halfvlak. Systeem (3.4) is dus een stabiel systeem. Een verandering in de ingang of in een van de toestanden zal niet leiden tot het weglopen van een andere toestand.

3.2 Invloed van de eigenwaarden

In paragraaf 2 zijn de eigenwaarden van het systeem berekend. De bijbehorende eigenvectoren kunnen ook worden berekend. De eigenvectoren staan in tabel 3.1 weergegeven. Van deze eigenvectoren is het eerste element genormeerd op 1.

Eigenwaarde	$\lambda_1 = -58$	$\lambda_2 = -0.92$	$\lambda_3 = -0.11$
Eigenvector	$\begin{bmatrix} 1 \\ -2.06 \\ 7 \cdot 10^{-4} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 \\ 0.95 \\ -0.023 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 \\ 0.99 \\ 0.88 \end{bmatrix}$

Tabel 3.1: eigenvectoren van model met 3 vrijheidsgraden

Een grote eigenwaarde staat voor een snelle respons, een lage eigenwaarde waarde voor een trage respons. De laagste eigenwaarde is daarom ook de dominante eigenwaarde van het systeem. Bij het bereiken van evenwicht wordt de insteltijd van het evenwicht bepaald door de dominante eigenwaarde. De insteltijd van het evenwicht is recht evenredig met de eigenwaarde. Als richtwaarde voor de insteltijd geldt:

$$t_i = 5 * \frac{1}{|\lambda|} \tag{3.6}$$

De insteltijden voor de eigenwaarden van systeem (3.5) zijn weergegeven in bijlage 1. Hierin is telkens de bij de eigenwaarde bijbehorende eigenvector als beginsituatie ($t=0$) gebruikt. Er is geen ingang op het systeem gezet ($q_1 = 0$).

De voor de eigenwaarden karakteristieke insteltijden zijn duidelijk te herkennen. De kortste insteltijd bedraagt 0.1 seconden en de langste 50 seconden.

In de figuren in bijlage 2 is de ingang niet gelijk aan nul gesteld, maar heeft een constante waarde, 50 ml/s. De 3 insteltijden zijn in één figuur te herkennen. Bij de beginconditie is er op gelet dat de kortste insteltijd nog te zien moet zijn. Dit kan door de beginconditie ongeveer gelijk te kiezen aan de eigenvector die bij de snelle respons hoort. In de figuur waar op de eerste 0.4 seconden is ingezoomd, is de snelle respons te zien. Verder stijgen p_1^* en p_2^* de eerste paar seconden snel naar hun eindwaarde, terwijl p_3^* er langzamer naar toe gaat. Dit is te verklaren aan de hand van de eigenvector die bij de derde eigenwaarde uit tabel 3.1 hoort. Dit is de enige eigenwaarde waarin p_3^* een belangrijk aandeel in heeft.

Het langzaam stijgen van p_3^* komt door de grote compliantie van het veneuze stelsel. Het veneuze stelsel is het voornaamste bloedreservoir in het menselijk lichaam met een grote capaciteit. p_1^* en p_2^* bereiken echter ook pas na ongeveer 50 seconden hun eindwaarde, omdat zij afhankelijk zijn van p_3^* . Hieruit blijkt dat de laagste eigenwaarde de dominante eigenwaarde van het systeem is. Tijdens een operatie met een hartlongmachine kan hiermee rekening worden gehouden. Gewenste effecten in de drukopbouw in het menselijk lichaam kunnen wel in een korte tijd (5 seconden) worden gerealiseerd, maar zullen geen blijvend karakter vertonen. De drukopbouw zal na ongeveer een minuut een nieuw evenwicht hebben bereikt. Blijven deze gewenste effecten echter na een paar minuten uit, dan zullen ze ook niet meer worden behaald.

4 Vereenvoudiging model

In figuur 2.3 is te zien dat de druk in de venen, p_3 , nagenoeg constant is. Dit komt door de grote veneuze compliantie, wat een constante flow in de venen tot gevolg heeft. Een mogelijke vereenvoudiging van het model is het constant stellen van de veneuze druk. Er blijft dan een model over met 2 graden van vrijheid. Door een orde-reductie kan er daarna een vereenvoudiging plaatsvinden naar een model met 1 graad van vrijheid.

4.1 Het constant stellen van de veneuze druk

De flow in de venen is nagenoeg constant, waardoor druk ook nagenoeg constant is. Er wordt nu de aanname gemaakt dat beide geheel constant zijn. Door deze aanname kunnen de veneuze weerstand en compliantie uit het model worden verwijderd. Dit houdt niet in dat p_3 niet meer bestaat, het is een afgeleide grootheid geworden, die rechtstreeks van de grootheden in het overgebleven model kan worden afgeleid. p_1 en p_2 worden nu relatief ten opzichte van p_3 genomen. Het model kan als volgt worden beschreven:

$$\begin{bmatrix} \dot{p}_1 \\ \dot{p}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{R_1 C_1} & \frac{1}{R_1 C_1} \\ \frac{1}{R_1 C_2} & -\left(\frac{1}{R_1 C_2} + \frac{1}{R_2 C_2}\right) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 - p_4 \\ p_2 - p_4 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{p_3 - p_4}{R_2 C_2} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} q \quad (4.1)$$

Er zijn nog twee vrijheidsgraden overgebleven. De druk in de arteriën en in de arteriolen wordt nu relatief genomen ten opzichte van de druk in de venen. De verschillen met het model met 3 vrijheidsgraden zijn te zien in figuur 4.1.

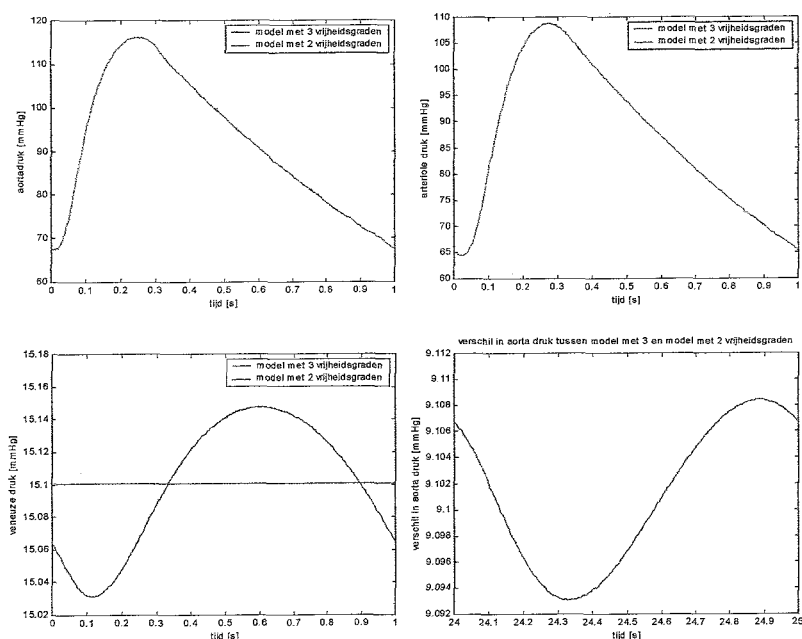


Fig 4.1: a) aortadruk, b) arteriole druk, c) veneuze druk, d) verschil in aortadruk tussen model met 3 en model met 2 vrijheidsgraden

Duidelijk is te zien dat het verschil tussen beide modellen erg klein is, waardoor deze vereenvoudiging kan worden gehandhaafd.

Van het 2-dimensionale model kunnen ook de eigenwaarden worden berekend en naar de insteltijden worden gekeken. De eigenwaarden met bijbehorende eigenvectoren staan in tabel 4.1.

Eigenwaarde	$\lambda_1 = -58$	$\lambda_2 = -0.90$
Eigenvector	$\begin{bmatrix} 1 \\ -2.06 \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} 1 \\ 0.95 \end{bmatrix}$

Tabel 4.1: Eigenwaarden en eigenvectoren van model met 2 vrijheidsgraden

De insteltijden als gevolg van deze eigenwaarden zijn te zien in bijlage 1. Deze zijn nagenoeg hetzelfde als bij het model met 3 vrijheidsgraden, omdat de eigenwaarden ook nagenoeg hetzelfde zijn. De kleinste eigenwaarde is verdwenen, waardoor ook de insteltijd van 50 seconden is verdwenen. Dit komt overeen met de conclusie uit paragraaf 3.2, dat het veneuze stelsel van grote invloed is op het trage verschijnsel in respons. Het veneuze deel is immers verwijderd

4.2 Orde-reductie

Een andere mogelijkheid om een het model te vereenvoudigen is orde-reductie. Met behulp van de eigenwaarden van het model met 2 vrijheidsgraden worden er 2 nieuwe toestanden gedefinieerd. Deze toestanden zijn lineaire combinaties van p_1^* en p_2^* . Op basis van eigenvectoren en eigenwaarden geldt de volgende vergelijking:

$$AV = V\Lambda \quad (4.2)$$

In (4.2) is V een matrix met eigenvectoren en Λ een eenheidsmatrix met op de diagonaal de bij de eigenvectoren horende eigenwaarden. Vergelijking (4.2) kan worden toegepast op de systeemmatrix in vergelijking (4.1).

$$\dot{x} = Ax + Bu \quad (4.3)$$

Als (4.1) wordt beschreven door (4.3), dan kan er een toestandstransformatie plaatsvinden, zoals (4.4).

$$x = Vx^* \quad (4.4)$$

De totale transformatie komt er dan als volgt uit te zien:

$$\begin{aligned} \dot{x}^* &= V^{-1}AVx^* + V^{-1}Bu \\ &= \Lambda x^* + B^*u \end{aligned} \quad (4.5)$$

Na het uitschrijven van vergelijking (4.5) ontstaan (4.6) en (4.7).

$$\dot{x}_1^* = \lambda_1 x_1^* + B_1^* u \quad (4.6)$$

$$\dot{x}_2^* = \lambda_2 x_2^* + B_2^* u \quad (4.7)$$

In bijlage 2 staan de vergelijking (4.6) en (4.7) uitgewerkt voor het lumped compartimenten parametermodel. Als één van beide eigenwaarden veel groter is dan de andere, dan kan de bij die eigenwaarde behorende vergelijking worden gezien als een statische relatie. Er geldt bijvoorbeeld $|\lambda_2| \gg |\lambda_1|$, dan wordt vergelijking (4.7) bij benadering een statische relatie. Deze relatie staat weergegeven in (4.8).

$$\lambda_2 x_2^* + B_2^* u = 0 \quad (4.8)$$

Relatie (4.8) kan als statisch worden beschouwd, omdat de eigenwaarde zo groot is en niet omdat \dot{x}^* nul is. In het model met 2 vrijheidsgraden is λ_1 ($=-58$) veel groter dan λ_2 ($=-0.90$). De relatie met λ_1 kan dus worden gezien als een statische relatie. Er blijft zodoende nog maar één dynamische relatie over. Hierdoor ontstaat dus een model met 1 vrijheidsgraad, waarin de toestand een lineaire relatie is tussen p_1^* en p_2^* . Er is nog één eigenwaarde overgebleven. Deze is gelijk aan de kleinste eigenwaarde van het model met 2 vrijheidsgraden. Het model met 1 graad van vrijheid heeft dus dezelfde karakteristieke insteltijd. Deze insteltijd staat in bijlage 1 weergegeven. Er is één toestand overgebleven.

Dezelfde ingang als in eerdere paragrafen gebruikt is, is op het systeem met 1 graad van vrijheid gezet. Het resultaat hiervan en de vergelijking met het systeem met 3 vrijheidsgraden zijn te zien in figuur 4.3. Ook deze vereenvoudiging leidt niet tot grote verschillen met het oorspronkelijke model.

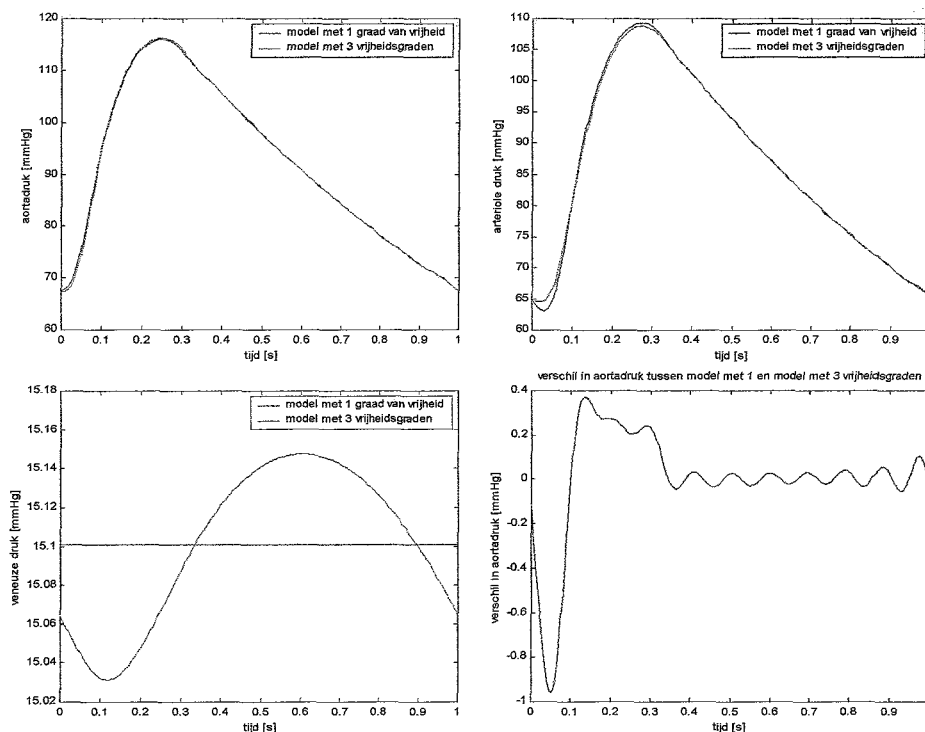


Fig 4.3: a) aortadruk, b) arteriole druk, c) veneuze druk, d) verschil in aortadruk tussen model met 3 vrijheidsgraden en model met 1 vrijheidsgraad

5 Toediening van medicijnen

Het lumped compartimenten parametermodel is een lineair constant model. De modelparameters hebben een constante waarde. In de praktijk situatie hoeft dit niet het geval te zijn. De weerstanden en complianties van bloedvaten kunnen tijdens een operatie veranderen, bijvoorbeeld door toediening van medicijnen die leiden tot bloedvat-vernauwing of -verwijding of door toediening van bloedverdunners. Hierbij kan er vanuit 2 verschillende standpunten naar de toediening van medicijnen worden gekeken.

1. Op vaste tijdstippen worden tijdens de operatie medicijnen toegediend.
2. Medicijnen worden toegediend afhankelijk van de bloeddruk en flow in het lichaam van de patiënt.

5.1 Toediening op vaste tijdstippen

Bij een operatie is het mogelijk om op vaste tijdstippen medicijnen toe te dienen met het gevolg dat de weerstand en compliantie van de bloedvaten veranderen. Hierdoor zijn de modelparameters niet meer constant, maar tijdsafhankelijk geworden. Het systeem kan op de volgende manier worden beschreven:

$$\dot{p} = A(t)p + Bq \quad (5.1)$$

Hoe $A(t)$ in de loop van de tijd verandert is afhankelijk van de tijdstippen waarop de medicijnen worden toegediend en hoe de weerstanden en de complianties veranderen in de tijd onder invloed van de toegediende medicijnen. Dit is echter niet de praktijk situatie. Tijdens een operatie zullen de medicijnen niet op geplande tijdstippen worden toegediend, maar als reactie op een te grote drukval of druktoename.

5.2 Toediening afhankelijk van de druk of de flow

Tijdens een operatie veranderen de druk en flow van het bloed voortdurend. Als er grenswaarden worden overschreden, kan er worden besloten om medicijnen toe te dienen, zodat het druk- en flowverloop in het lichaam weer binnen de grenswaarden blijven. De weerstand en compliantie van bloedvaten veranderen dan naar aanleiding van de optredende drukken en flows, de toestanden of afgeleide toestanden in het windketelmodel. Het systeem is niet-lineair geworden. Hoe de modelparameters veranderen onder invloed van de invloed van de medicijnen dient ook weer in rekening te worden gebracht. Het model is niet-lineair en tijdsafhankelijk en kan als volgt worden beschreven:

$$\dot{p} = f(p(t), q(t), \theta(t)) \quad (5.2)$$

Hierin worden de weerstanden en complianties weergegeven door $\theta(t)$, waarbij t de tijdsafhankelijkheid van de parameters weergeeft.

6 Regeling toediening van medicijnen

In het vorige hoofdstuk is beschreven hoe in de praktijksituatie de druk en flow van het bloed kunnen worden beïnvloed door toediening van medicijnen. Voor modellering van medicijntoediening zijn niet-lineaire tijdsafhankelijke modellen nodig. Lineariteitseigenschappen gaan in deze modellen verloren. Dit is ook de reden waarom er modelvereenvoudigingen zijn gemaakt. Niet-lineaire regel- en schattingsstrategieën zijn bij een model met weinig vrijheidsgraden eenvoudiger en meer betrouwbaar, dan bij een model met veel vrijheidsgraden. In het vereenvoudigde model hoeven minder parameters en toestanden te worden geschat en geregeld. De andere toestanden, die in het oorspronkelijke model met 3 vrijheidsgraden voorkwamen, kunnen worden afgeleid van de geregelde toestand.

Op dit moment is er echter nog geen niet-lineair model, waarin medicijntoediening is meegenomen. Eerst zal een mathematische beschrijving moeten komen van de invloed van de medicijnen op de modelparameters. Daarna kunnen aan de hand van dat model niet-lineaire regelingen plaatsvinden. In paragraaf 6.2 zijn de resultaten van een eenvoudige implementatie van een regeling van medicijntoediening te zien.

6.1 Invloed van medicijnen

Na toediening van medicijnen veranderen de modelparameters. Om de invloed van de medicijnen op de parameters te beschrijven moet de toestandsafhankelijkheid van de parameters worden beschreven. Een medicijn zal pas een bepaalde tijd na toediening in werking treden. Verder dient te worden aangegeven wanneer het noodzakelijk is om een medicijn toe te dienen. De druk in weefsels, zoals de hersenen en de nieren, mag niet te hoog worden. Bij een te hoge druk zullen weefselbeschadigingen optreden. Bij een te lage druk is het mogelijk dat de weefsels niet voldoende voedingsstoffen krijgen toegevoerd. Dit leidt ook tot weefselbeschadigingen. De weefseldruk, dit is de arteriole druk, heeft dus een boven- en een ondergrens. Als de arteriole druk deze limietwaarden overschrijdt, dan zal er een medicijn moeten worden toegediend. Om de arteriole druk te laten afnemen is er een medicijn nodig die de arteriole weerstand verlaagd. Voor een druktoename, zal de arteriole weerstand moeten toenemen. Een mogelijke beschrijving van een medicijn voor weerstandsverlaging is (6.1), een mogelijke beschrijving voor weerstandsverhoging is (6.2). Hierin wordt de tijd van responsie weergegeven door λ_R en de limietwaarde door p_{lim} . De weerstandsverandering is proportioneel met de overschrijding van de limietwaarde voor de arteriole druk. Bij een overschrijding van de bovengrens zal de weerstandsverandering negatief zijn, bij overschrijding van de ondergrens positief.

$$\dot{R} = \lambda_R (p_{lim} - p_2) \quad (6.1)$$

$$\dot{R} = \lambda_R (p_2 - p_{lim}) \quad (6.2)$$

6.2 Toediening medicijnen

Om de werking van een medicijn, die kan worden beschreven met (6.1), en een medicijn, die kon worden beschreven met (6.2), te illustreren is er een simulatie gemaakt. In deze simulatie is er een constante flow als ingang gebruikt. Door deze constante groot te kiezen wordt de flow in het lichaam groot en zal de druk in de weefsels hoog zijn, bij een kleine flow zal de druk laag zijn. Daarom is de ingaande flow twee keer met een stap veranderd. De eerste keer vindt er na 10 minuten een verhoging plaats van 110 ml/s naar 200 ml/s plaats. De tweede keer, na 20 minuten, een verlaging van 200 ml/s naar 50 ml/s . De bovengrens van de arteriole druk is op 130 mmHg gesteld, de ondergrens op 60 mmHg . In figuur 6.1 zijn de resultaten te zien.

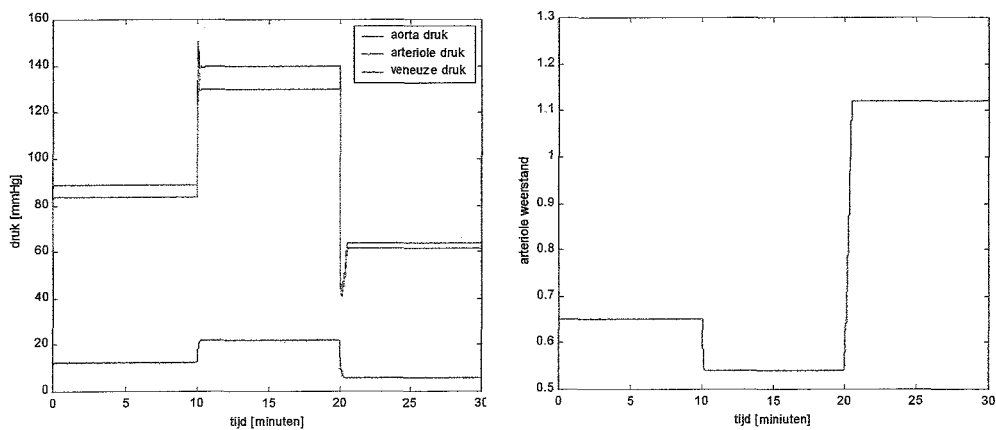


Fig 6.1: a) drukken van geregeld model, b) arteriole weerstand

Na 10 minuten wordt de flow verhoogd, waardoor de arteriole druk toeneemt. Er wordt een medicijn toegediend, met het gevolg dat de arteriole weerstand afneemt. Nadat de arteriole druk weer onder de bovengrens is gedaald, stopt de medicijntoediening en blijft de arteriole weerstand gelijk. Het gelijk blijven van de arteriole weerstand is te zien in figuur 6.1b. Na 20 minuten wordt de flow verlaagd. Dit heeft een drukafname tot gevolg. Na het toedienen van een medicijn dat de arteriole weerstand verhoogd, stijgt de arteriole druk weer en stopt de medicijntoediening.

6.3 Verschillende medicijnen

Een verandering van de arteriole weerstand kan worden gerealiseerd door het verkleinen of vergroting van de straal van de bloedvaten in het arteriole deel. Hoe groot de weerstandsverandering per haarvat is, kan worden berekend met formule (2.2). Niet alleen de weerstand verandert door een verandering van de straal van de haarvaten, maar ook de compliantie verandert hierdoor.

Een weerstandsverhoging gaat gepaard met een verlaging van de compliantie, een weerstandsverlaging met een verhoging van de compliantie. Dit kan worden afgeleid uit de formules (2.1) en (2.2). Hierdoor moeten dus tegelijkertijd een weerstands- en compliantieverandering worden gemodelleerd bij toediening van dergelijke medicijnen.

Een andere mogelijkheid om met medicijnen de arteriole weerstand te veranderen is verdunning of verdikking van het bloed. Hierdoor verandert de viscositeit van het bloed. In formule (2.2) is te zien dat dit alleen leidt tot een weerstandsverandering en niet tot een compliantieverandering. Een verandering van de viscositeit van het bloed zorgt voor een weerstandsverandering van alle bloedvaten in het lichaam. Ook een medicijn dat invloed heeft op de viscositeit van het bloed heeft dus een verandering van meerdere modelparameters tegelijkertijd tot gevolg. Een ander probleem bij medicijnen die invloed hebben op de viscositeit van het bloed is dat dergelijke medicijnen veel andere bijwerkingen hebben, waardoor gevaarlijke situaties kunnen ontstaan.

7 Conclusies en aanbevelingen

Het lumped compartimenten parametermodel model is opgebouwd uit weerstanden en complianties. Met dit model kan de bloedsomloop in termen van druk en flow in het menselijk lichaam redelijk goed worden beschreven. Een mogelijke verbetering van het model is het in rekening brengen van de traagheid van het bloed. De traagheid van het bloed kan worden gemodelleerd met behulp van een inertantie, elektrisch gerepresenteerd door een spoel. Deze kan in elk compartiment worden toegevoegd, waardoor er een uitgebreidere modellering ontstaat.

Het model met drie compartimenten kan worden beschreven met een toestandsbeschrijving met 3 vrijheidsgraden. Door enkele vereenvoudigingen blijft er een model met 1 graad van vrijheid over. Deze vereenvoudigingen hebben een verandering in resultaten tot gevolg. Deze afwijkingen zijn echter erg klein, waardoor de vereenvoudigingen kunnen worden gehandhaafd. De 3 toestanden in het model met 3 vrijheidsgraden kunnen met behulp van lineaire relaties van de toestand van het model met 1 vrijheidsgraad worden afgeleid.

De parameters in het model zijn constant, waardoor het een lineair constant model is. Door het toedienen van medicijnen kunnen deze parameters echter veranderen. Medicijntoediening vindt plaats bij het optreden van een te hoge of te lage druk in weefsels. Het model wordt niet-lineair en tijdsafhankelijk. Voor een automatische medicijnregeling moet er dus gebruikt worden gemaakt van niet-lineaire regelstrategieën. Hierbij is het een voordeel om met een zo eenvoudig mogelijk model te werken. De vereenvoudigingen van het model leiden zodoende tot een hogere betrouwbaarheid van de schattings- en regelstrategieën. Het gevolg hiervan is dat er nauwkeuriger geregeld kan worden. Het is wel belangrijk dat er niet alleen een goed model bestaat dat de bloedsomloop in het menselijk lichaam beschrijft, maar ook een model dat de invloed van de medicijnen beschrijft. De toestandsafhankelijkheid en de tijdsafhankelijkheid van de parameterverandering na toediening van een medicijn dienen in de beschrijving te worden meegenomen.

Medicijnen kunnen invloed hebben op meerdere modelparameters tegelijk. Hier dient bij de modellering rekening mee te worden gehouden. Een medicijn dat bloedvatvernauwing of -verwijding tot gevolg heeft, verandert tegelijkertijd de weerstand en de compliantie van het bloedvat. Een medicijn dat de viscositeit van het bloed verandert, verandert de weerstand in alle bloedvaten in het lichaam en niet voor één specifiek compartiment in het model.

Literatuurlijst

- 1 Boschetti, F., Montecvecchi, F.M., Fumero, R., Virtual extracorporeal circulation process, *The international journal of artificial organs*, 1997, 20: 341-351
- 2 Vosse, F.N. van de, Dongen, M.E.H. van, Cardiovascular fluid mechanics, *Collegediktaat Technische Universiteit Eindhoven*, 1998
- 3 Bernards, J.A., Bouman, L.N., Fysiologie van de mens, 1994

Bijlage I : Insteltijden

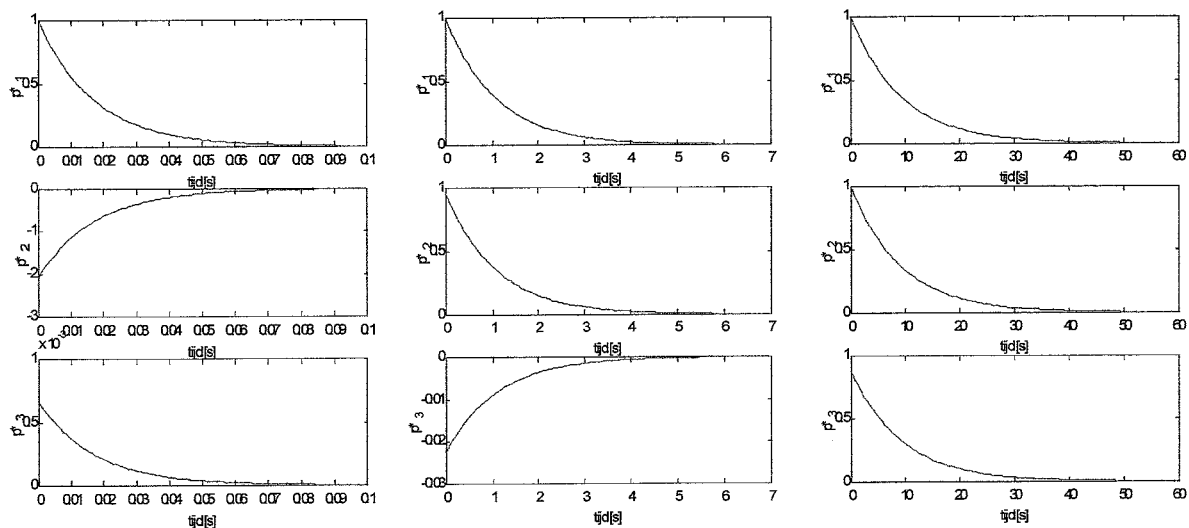


Fig 1: Insteltijden model met 3 vrijheidsgraden, a) λ_1 , b) λ_2 , c) λ_3

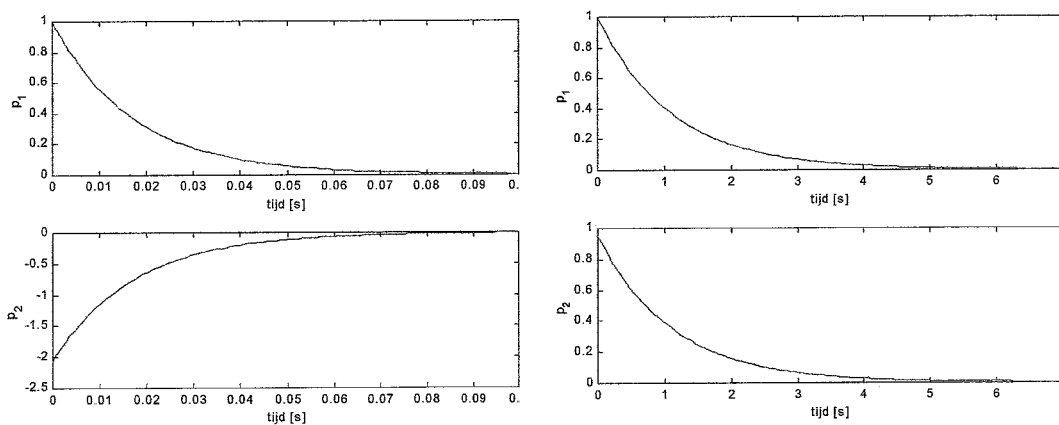


Fig 2: Insteltijden model met 2 vrijheidsgraden, a) λ_1 b) λ_2

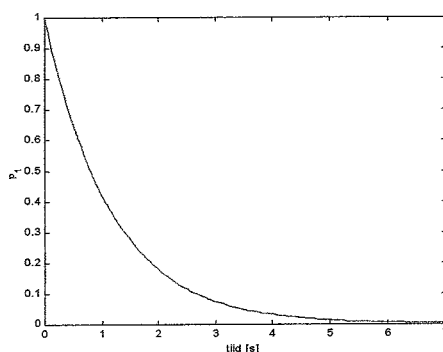


Fig 3: Insteltijd model met 1 graad van vrijheid

Bijlage 2: Toestanden orde-reductie

$\dot{x}_1^* = \lambda_1 x_1^* + B_1^* u$, met:

$$x_1^* = -0.742 p_1^* + 0.760 p_2^*$$

$$\lambda_1 = -58.0$$

$$B_1^* = -0.658$$

$\dot{x}_2^* = \lambda_2 x_2^* + B_2^* u$, met:

$$x_2^* = 0.945 p_1^* + 0.458 p_2^*$$

$$\lambda_2 = -0.897$$

$$B_2^* = 0.859$$

Bijlage 3: Stapresponsie model met 3 vrijheidsgraden

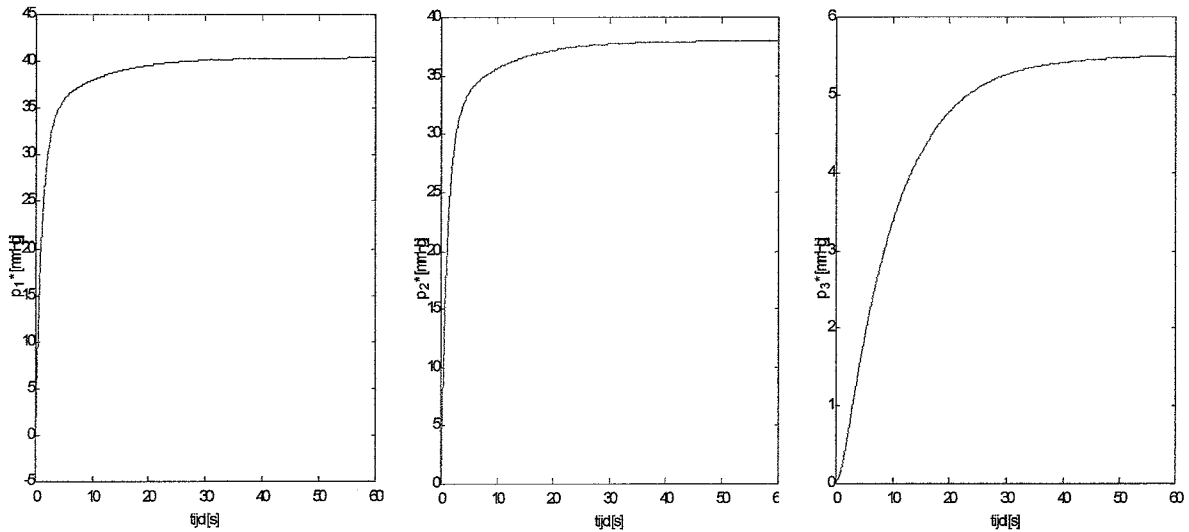


Fig 1: Stapresponsie van het systeem met 3 vrijheidsgraden, a) p_1^* , b) p_2^* , c) p_3^*

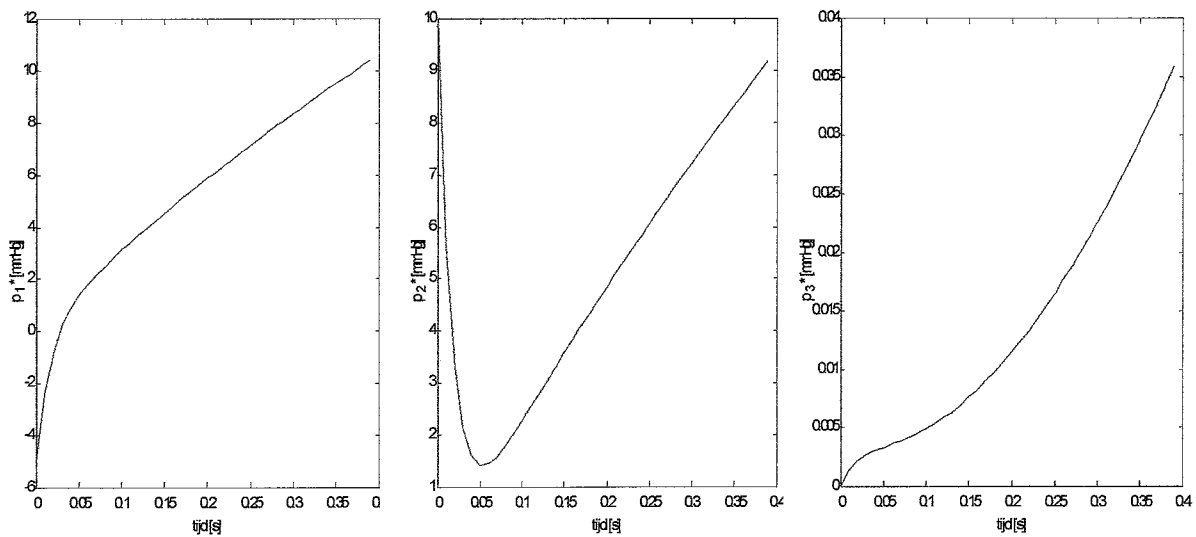


Fig 2: Stapresponsie op systeem met 3 vrijheidsgraden, ingezoomd op de eerste 0.4 seconden, a) p_1^* , b) p_2^* , c) p_3^*