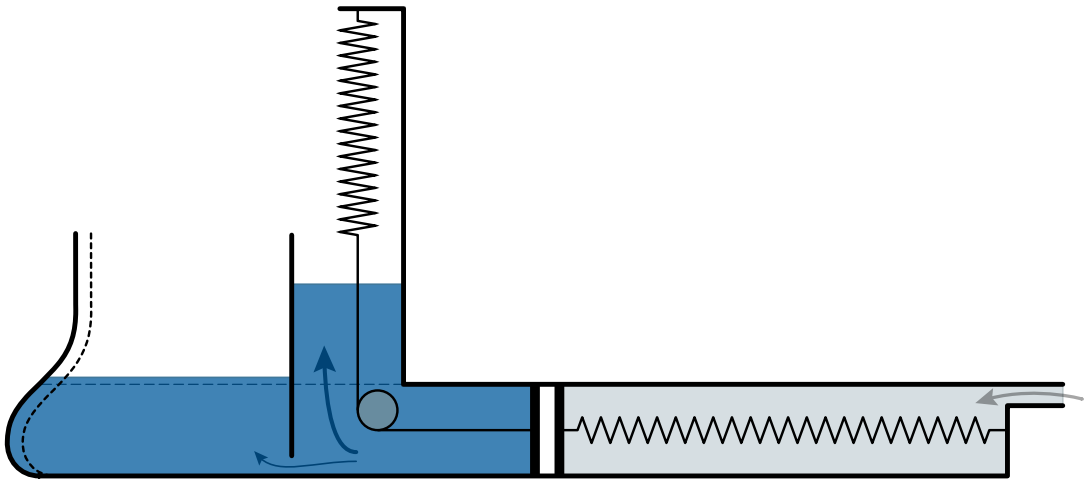
CHALMERS



Studie av lungfunktion under respiratorbehandling

Ett modelleringsarbete i Simulink

Kandidatarbete inom Automation och mekatronik

MATILDA ROSANDER
LARS SJÖBERG
CAROLINE STOLT

Institutionen för Signaler och system
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2015

Kandidatarbete SSYX02-15-07

Studie av lungfunktion under respiratorbehandling

Ett modelleringsarbete i Simulink

MATILDA ROSANDER

LARS SJÖBERG

CAROLINE STOLT



CHALMERS

Institutionen för Signaler och system
Signalbehandling och Medicinsk teknik
Medicinska signaler och system
Chalmers tekniska högskola
Göteborg, Sverige 2015

Studie av lungfunktion under respiratorbehandling
Ett modelleringsarbete i Simulink
MATILDA ROSANDER, LARS SJÖBERG, CAROLINE STOLT

© MATILDA ROSANDER, LARS SJÖBERG, CAROLINE STOLT, 2015.

Handledare: Ants Silberberg, Signaler och system & Ola Stenqvist, Sahlgrenska akademin
Examinator: Bo Håkansson, Signaler och system

Kandidatarbete SSYX02-15-07
Institutionen för Signaler och system
Signalbehandling och Medicinsk teknik
Medicinska signaler och system
Chalmers tekniska högskola
SE-412 96 Göteborg
Telefon +46(0) 31 772 1000

Omslag: Modell över det respiratoriska systemet. Återgiven med tillstånd från upphovsmannen, Ola Stenqvist.

Typsatt i LaTeX
Göteborg, Sverige 2015

Studie av lungfunktion under respiratorbehandling
Ett modelleringsarbete i Simulink
MATILDA ROSANDER, LARS SJÖBERG, CAROLINE STOLT
Institutionen för Signaler och system
Chalmers tekniska högskola

Sammanfattning

För en korrekt utförd behandling vid respiratorvård har det hittills krävts att en, för patienten, obehaglig undersökning genomförs. Undersökningen är komplex och genererar generellt osäkra resultat. En ny tolkning av hur lungor och bröstkorg interagerar med buken vid respiratorbehandling har lett till en förenklad undersökningsmetod, som baseras på mätning av volymförändringen i lungorna, orsakad av en tryckförändring vid slutet av en expiration. Syftet med detta kandidatarbete, utfört på Chalmers tekniska högskola, i samarbete med Ola Stenqvist, professor vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, var att utveckla en modell för datorsimulering av lungornas fysiologiska funktion, baserat på den nya tolkningen.

En mekanisk fjäderkraftsmodell av lunga, bröstkorg och buk har translaterats till ett elektriskt system, vars matematiska modell har implementerats i simuleringsverktyget Simulink. Resultat av simuleringar stämmer väl överens med observationer för mekanisk ventilation, anslutna till studier av Stenqvist et al., med förbehåll för jämförelser med specifika individer. Sådan detaljanalys ligger utanför projektets omfattning, jämte stringent implementation av parametervärden och pluralism för närbesläktade systemegenskaper; som effekt av en i allmänhet hög abstraktionsnivå.

Modellen kan således fylla en verifieringsfunktion för den nya tolkningen av respirationsmekanik, och äger potential inom behandlingsutvärdering, patientundersökning samt beskrivning och undervisning av detta nya koncept.

Nyckelord: modellering, simulering, respiratorbehandling, Simulink

Study of Lung Function under Mechanical Ventilation
A Modelling Project in Simulink
MATILDA ROSANDER, LARS SJÖBERG, CAROLINE STOLT
Department of Signals and Systems
Chalmers University of Technology

Abstract

Up until recently, in providing proper ventilation therapy, it has been required to perform a discomfortable patient examination. This complex procedure commonly produce equivocal and ambiguous results. A novel interpretation of the interaction between lungs, rib cage and abdomen has resulted in a simplified examination procedure, based on taking measurements of a change in lung volume as a consequence of a change in end-expiratory pressure. The purpose of this bachelor thesis, performed at Chalmers University of Technology, in collaboration with MD PhD Ola Stenqvist at Sahlgrenska University Hospital, was to develop a model for computer simulation of the physiological function of the lungs, based on this new interpretation.

A mechanical spring-out force model, describing lungs, rib cage and abdomen, has been translated to an electrical system, which corresponding mathematical model has been implemented in the simulation tool Simulink. The results of simulations shows a good correlation with observations in mechanical ventilation treatments, affiliated with research by Stenqvist et al., with dissent to comparisons with specific patients and subjects. Such detailed analysis is outside the scope of this study, along with rigorous implementation of parameter data.

The model may thus be relevant in verifying the novel interpretation of respiratory mechanics, and posses potential in areas of treatment validation, patient examination as well as in description and education of this new concept.

Keywords: modelling, simulation, mechanical ventilation, Simulink

Förord

Projektet som beskrivs i denna rapport är ett kandidatarbete utfört på civilingenjörsprogrammet Automation och mekatronik, i anslutning till institutionen för Signaler och system, vid Chalmers tekniska högskola. Kandidatarbetet, som omfattar 15 högskolepoäng, genomfördes från januari till maj 2015, under handledning av Ola Stenqvist, professor vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg, som även är upphovsman till idén för projektet.

Vi vill tacka Ola Stenqvist för sitt stora engagemang, sin förmåga att framkalla ambition och motivation hos sina kollegor samt för sitt tålamod med de mindre upplysta inom ämnet medicin. Vi vill också ge ett stort tack till vår handledare Ants Silberberg, som har hjälpt oss att överbrygga gapet mellan ingenjörskonst och medicin, och som har guidat oss med svar på många frågor, stora och små, genom projektets gång.

Författarna, Göteborg, Maj 2015

Innehåll

Figurer **xiii**

Tabeller **xv**

Nomenklatur **xvii**

1 Inledning **1**
1.1 Mekanisk fjäderkraftsmodell 1
1.2 Problemformulering 3
1.3 Syfte 3
1.3.1 Projektets mål 3
1.3.2 Avgränsningar 4
1.4 Metod 4
1.4.1 Arbetsstrategi 5
1.4.2 Utförande 5
1.5 Disposition 5

2 Fysiologisk bakgrund **7**
2.1 Grundläggande respirationsdynamik 7
2.1.1 Flödesresistans 7
2.1.2 Flödesträghet 8
2.1.3 Elasticitet: eftergivlighet och elastans 9
2.2 Respiration 9
2.2.1 Respirationssystemets anatomi 10
2.2.2 Respirationsmekanik 12
2.2.3 Lungvolymer 13
2.3 Mekanisk ventilation 14
2.3.1 Komplikationer vid mekanisk ventilation 15

3 Inledande modellbeskrivning **17**
3.1 Modell av andningsmekanik vid normal andning 17
3.1.1 Icke-linjär eftergivlighet: lunga och bröstkorg 17
3.1.2 Flödesresistans i luftvägar 19
3.1.3 Pneumatiska ekvationer för respirationssystemet 19
3.2 Respirationssystemets mätbarhet 20
3.2.1 Skattning av statisk eftergivlighet 21

3.2.2 Tryckmätning . . . 21
3.2.3 Skattning av lungparametrar efter PEEP-manöver . . . 22
3.3 En elektrisk analogi av respirationssystemet . . . 23

4 Modellutveckling **25**
4.1 Modell av lungfunktion utan buk . . . 25
4.1.1 Analytiskt resonemang . . . 26
4.1.2 Numerisk analys med Simulink . . . 26
4.2 Modell av lungfunktion med buk . . . 27
4.2.1 Implementation av icke-linjär lungeftergivlighet . . . 28

5 Modellutvärdering **31**
5.1 Simuleringsmiljö . . . 31
5.2 Simuleringsresultat . . . 33

6 Diskussion **35**
6.1 Diskussion av resultat . . . 35
6.2 Metodik och osäkerheter . . . 36
6.2.1 Modellrepresentation . . . 36
6.2.2 Val av simuleringsverktyg . . . 36
6.2.3 Val av arbetsmetodik . . . 37
6.2.4 Förenklingar . . . 37
6.3 Rekommendationer för fortsatt arbete . . . 38
6.3.1 Hydrostatiskt tryck . . . 38
6.3.2 Simuleringsmiljö . . . 38

7 Slutsatser **39**

Litteratur **41**

A Laplacetransformen **I**

B Grundläggande analys av RC-kretsar **III**

Figurer

1.1 Fjäderkraftsmodell av det respiratoriska systemet 2

2.1 Flöde genom rörformad ledning 8
2.2 Markörer för andningsdynamik vid normal andning 13

3.1 Mekanisk representation av ett lungutrymme och bröstkorg 17
3.2 Icke-linjära tryck-volymrelationer 19
3.3 Hysteres i godtycklig lungmekanik 20

4.1 Elektrisk ekvivalent modell för lungor och bröstkorg 25
4.2 Simulinkmodell av lungor och bröstkorg. 27
4.3 Elektrisk ekvivalent modell för lungor, bröstkorg och buk 27
4.4 Simulinkmodell av lungor, bröstkorg och buk. 28
4.5 Simulinkmodell av lungor, bröstkorg och buk, med icke-linjär lungeftergivlighet. 29

5.1 Realisering av volymstyrd respiratorfunktion i Simulink. 31
5.2 Blockschema för simuleringsmiljö 32
5.3 Typisk kontrollerad ventileringscykel 32
5.4 Simuleringsresultat för modell av lungor och bröstkorg 33
5.5 Simuleringsresultat för modell av lungor, bröstkorg och buk 34
5.6 Simuleringsresultat för modell av lungor, bröstkorg och buk, med icke-linjär lungeftergivlighet 34

B.1 Generisk RC-krets III

Tabeller

2.1 Karakteristiska lungvolymer 14

3.1 Analogier mellan elektrisk krets och fluidsystem 23

5.1 Systemparametrar för simulering 33

A.1 Laplacetransformens egenskaper II

Nomenklatur

Ordlista

Esofagus eller matstrupen, från lat. *oesophagus*, är det smala rörformade organ som hos ryggradsdjur förenar svalg och magsäck.

Parietala pleuran är det yttre membranet i lungsäcken, pleuran, som fäster vid bröstkorgen, mediastinum och diafragman.

Pleura lungsäck, dubbelväggigt membran som omsluter lungan.

Viscerala pleuran är det inre membranet i lungsäcken som omsluter lungan.

Akronymer

ALI *Acute Lung Injury*

ARDS *Acute Respiratory Distress Syndrom*

EE *End-Expiratory*: Händelsemarkör, vid slutet av en expiration.

EELV *End-Expiratory Lung Volume*: Händelsemarkör, lungans totala volym i slutet av en expiration.

EI *End-Inspiratory*: Händelesemarkör, vid slutet av en inspiration.

FRC *Functional Residual Capacity*: Lungans volym i slutet av en expiration vid avslappnad andning.

PEEP *Positive End-Expiratory Pressure*: Konstant tryck som används vid respiratorbehandling för att bbehålla ett positivt tryck i lungan i slutet av utandning.

RV *Residual Volume*: Minsta lungvolym en person kan åstadkomma på egen hand.

TLC *Total Lung Capacity*: Total lungkapacitet, maximal volym en lunga kan utvidgas till.

VILI *Ventilator Induced Lung-Injury*: Lungskada som uppstår till följd av respiratorbehandling.

ZEEP *Zero End-Expiratory Pressure*

Symboler

A	Tvärsnittsarea
C	Eftergivlighet
C_{ABD}	Eftergivlighet för bukkärl med långsam tidskonstant
C_{CW}	Bröstkorgseftergivlighet
C_{L}	Lungeftergivlighet
C_{tot}	Seriell totalkapacitans
E	Elastans, reciprok eftergivlighet
E_{CW}	Bröstkorgselastans
E_{L}	Lungelastans
i	Elektrisk ström
L	Induktans (elektrisk), flödesträghet (fluid)
ℓ	Längd
μ	Dynamisk viskositet
p	Tryck
p_{A}	Alveolärtryck
p_{AW}	Luftvägstryck
p_{AWO}	Tryck vid luftvägsöppning
p_{BS}	Tryck vid kroppsytan
p_{MUS}	Muskeltryck
p_{PEE}	*Positive End-Expiratory Pressure*, se PEEP
p_{PL}	Pleuratryck, trycket mellan det viscerala och parietala pleuramembranet
p_{TM}	Transmuralt tryck, tryckskillnad över en kärlvägg
p_{TP}	Transpulmonellt tryck, tryckskillnad över lungstruktur
q	Flödeshastighet, elektrisk laddning
R	Resistans
r	Radie

R^2	Determineringskoefficient (justerad)
R_{ABD}	Resistans mellan bukkärl
R_{AW}	Luftvägsresistans
Re	Reynoldstalet, kriterium för laminärt kontra turbulent flöde
ρ	Densitet
s	Laplacedomänvariabeln
t	Kontinuerlig tidsvariabel
τ	Tidskonstant, intergrationsvariabel
τ_{ABD}	Tidskonstant, elektriskt buksystem
u	Elektrisk spänning
u_c	Kondensatorspänning
V	Volym
v	Hastighet
V_{T}	Tidalvolym, andetags- eller ventilationsvolym

1
Inledning

Av olika anledningar, orsakade av olycka eller sjukdom, kan en sjukhuspatient behöva hjälp att andas. Patienten kan då, under en kortare eller längre tid, få behandling med en respirator: en maskin vars syfte är att förse patientens lungor med syre, och avlägsna koldioxid från cellandningen. Behandlingsmetoden är i dagens läge högt sofistikerad, såväl kliniskt som tekniskt. Det kvarstår emellertid svårigheter med att utforma en problem- och konsekvensfri, individanpassad respiratorbehandling. Med felaktiga respiratorinställningar kan behandlingen rent av vara vådlig och orsaka infektion eller skador på lungorna [1].

Vid en respiratorbehandling används ett övertryck för att blåsa in luft i lungorna. Beroende på lungornas mekanisk–elastiska egenskaper varierar trycket de tål att utsättas för. Om det *transpulmonella* trycket, tryckskillnaden mellan lungans insida och utsida, under en sådan inblåsning blir för högt, kan tänjningsskador på lungvävnaden uppstå. För att undvika detta krävs kunskap om lungornas egenskaper hos varje patient. En metod som i dagsläget används för att bestämma dessa egenskaper går ut på att mäta tryckskillnader i lungsäcken (eller *pleura*) med hjälp av en kateter som förs ned i matstrupen på patienten (se avsnitt 3.2.2). Resultaten av denna förhållandevis komplexa metod är ofta osäkra och svåra att tolka.

Det har emellertid utvecklats en ny tolkning av hur lungorna samspelar med bröstkorg-diafragma-buk, vid behandling med respirator (se Figur 1.1), med implikationer för hur lungornas egenskaper kan fastställas. I denna tolkning utgör lungorna en elastisk enhet, vilken strävar efter kollaps, medan bröstkorgen strävar utåt. Förändringar av lungans volym följs åt av likvärdiga volymförändringar av brösthålans inre volym. På det här viset hålls lungornas utsida och bröstkorgens insida ihop. Därav motverkas de elastiska krafterna i lungan av revbenskorgens utåtsträvande krafter, och lungorna hålls utspända.

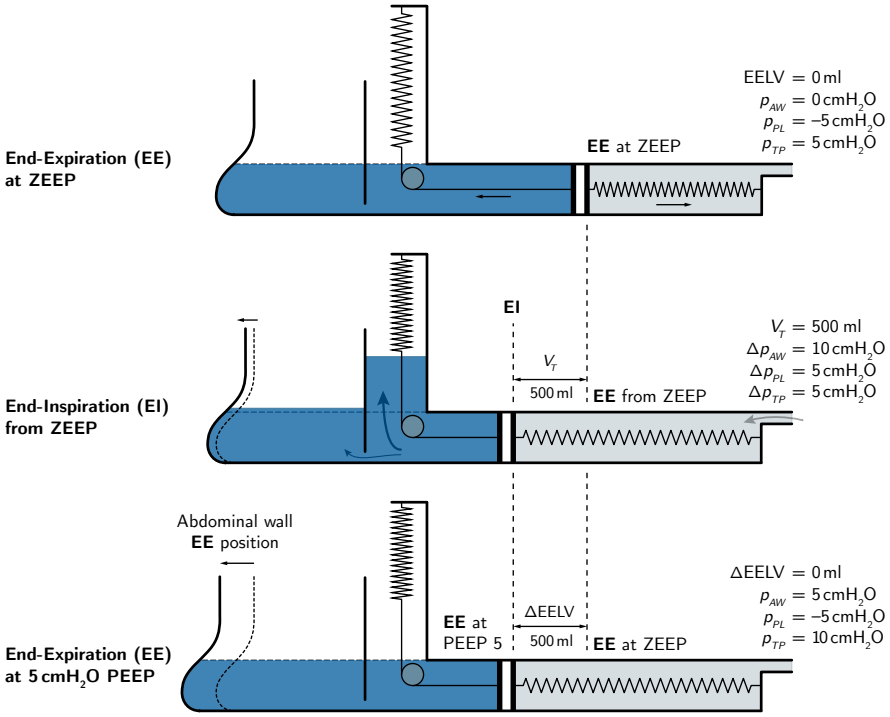
För att underlätta och förenkla processen med att utröna en patients lungegenskaper har en ny metod framtagits, vilken bygger på ovan beskrivna tolkning. Med denna metod kan dessa egenskaper bestämmas utan att en kateter behöver sänkas ned i matstrupen. Istället mäts förändringen av volym i lungorna, orsakad av en tryckförändring i slutet av en expiration.

1.1 Mekanisk fjäderkraftsmodell

Den nya tolkningen av samspelet mellan bröstkorg, diafragma och buk beskrivs enligt Stenqvist et al. [2] och Grivans [3] lämpligen som ett system av växelverkande fjäderkrafter. Modellen (Figur 1.1) består av ett lungutrymme med en rekylfjäder och ett

vätskefyllt bukutrymme med en bröstkorgsfjäder, något starkare än lungutrymmets rekylfjäder. Fjädrarna verkar på varsin kolv, motsvarande diafragman och lungans yttre, i motsatt riktning, och orsakar ett negativt tryck mellan pleurans parietala och viscerala blad. Bukutrymmet består av ett snabbt och ett långsamt kärl, med liten respektive stor tidskonstant. Vätskan i bukutrymmet kan flöda mellan dessa båda kärl, och verkar som en last på bröstkorgskolven.

Den mittersta illustrationen i Figur 1.1 visar effekten av en intrusion från diafragman, efter en ökning av det positiva respiratortrycket i slutet av en expiration (PEEP).[1] Som synes i exemplet assimileras det mesta av den deplacerade vätskan initialt av det snabba kärlet. Inflation efter inflation ackommoderar sedan det långsamma kärlet successivt den extra volymen, tills vätskenivån har nått sitt initiala läge, åskådliggjort i den nedre illustrationen. Bukväggen kan alltså expandera för att tillgodose en ökad vätskevolym eller ett intrång från diafragman när PEEP ökas, utan att vätskenivån stiger. Detta är en effekt av bukväggens vävnadsstruktur, snarare än ett elastiskt fenomen, men skall i detta arbete modelleras med svaga elastiska egenskaper.



Figur 1.1: Fjäderkraftsmodell av det respiratoriska systemet. Figuren illustrerar effekten på luftvägs-, pleura- och transpulmonellt tryck; position för arbetspunkt (EE); och bukutrymmets expansion givet en ändring i PEEP från 0 till 5 cmH$_2$O. Se texten för närmare förklaringar. Från [3], Återgiven med tillstånd från upphovsman, Ola Stenqvist.

Figur 1.1 ovan illustrerar med exempelvärden kortfattat modellens funktion i termer av lungans elastiska egenskaper, bröstkorgens strävan utåt samt bukutrymmets kompensation vid förflyttning av arbetspunkten, dvs. tillstånd vid slutet av

[1] *Positive End-Expiratory Pressure*. En respiratorinställning var syfte är att, genom applicering av ett positivt tryck i slutet av en expiration, motverka sammanfall av alveoler då volymen luft minskar i lungorna. Se avsnitt 2.3.1.

expirationen (EE).[2] I modellen är eftergivligheten[3] för både lunga och bröstvägg 100 ml/cmH_2O, vilket ger systemets totala eftergivlighet 50 ml/cmH_2O. En normal inflation med tidalvolym $V_T = 500$ ml resulterar då i en ökning av luftvägstrycket med 10 cmH_2O, pleuratrycket med 5 cmH_2O och således det transpulmonella trycket med 5 cmH_2O. Följer sedan en ökning av PEEP från 0 till 5 cmH_2O expanderar systemet för varje respirationscykel tills ett nytt jämviktsläge nås, då lungvolymen vid slutet av expirationen har ökat med 500 ml. Diafragman har i denna tid förflyttats mot bukutrymmet, som har expanderat för att kompensera för intrånget.

Modellen understryker vikten av bröstkorgens utåtfjädrande effekt och hur volymändringen påföljande en ändring i PEEP kan observeras utan att pleuratrycket ändras [3].

1.2 Problemformulering

Det är viktigt att på ett effektivt sätt kunna undersöka effekten av olika respiratorinställningar, utan att det innebär en risk för patienten. För att underlätta denna process vill man kunna simulera dynamiken för tryck, volym och flöde, givet mekaniska egenskaper för lungor och bröstkorg. Med utgång från fjäderkraftsmodellen i föregående avsnitt skall ett simuleringsprogram utvecklas med avsikten att

(a) beskriva och undervisa;
(b) utvärdera klinisk behandling;
(c) utröna mekaniska egenskaper för det respiratoriska systemet.

Funktionerna (a) och (c) är förbundna med den tidigare presenterade undersökningsmetoden; se avsnitt 3.2.3 för detaljerad beskrivning. För funktionen (b) förutsätts att systemparametrar för lungelastans, bröstkorgselastans och bukmekanik kan anges, samt att respiratorinställningar såsom ventilationsstorlek, ventilationsfrekvens och PEEP kan specificeras.

1.3 Syfte

Syftet med denna studie är att i det datorbaserade verktyget Simulink utveckla en simuleringsbar modell, baserad på den nya tolkningen av lungornas mekaniska egenskaper, presenterad i avsnitt 1.1. I datormodellen skall egenskaper för lungor, bröstkorg och buk samt relevanta respiratorinställningar kunna varieras, se avsnitt 1.2, för att möjliggöra simulering av olika patienttillstånd och respiratorbehandlingar.

1.3.1 Projektets mål

Huvudmålet med projektet är att ta fram ett simuleringsverktyg som ska underlätta för läkare att ta fram vilka effekter respiratorinställningar ger hos patienten. För

[2] *End-Expiratory.* Händelsemarkör i andnings- eller ventileringscykel.

[3] *Eftergivlighet* är ett mått på tendensen för ett expansionsbenäget kärl att öka i volym, givet en tryckförändring. Se avsnitt 2.1.3 för utförligare förklaring.

att underlätta processen att nå fram till huvudmålet sätts delmål upp. Det första delmålet ger en grund att stå på vid det fortsatta arbetet.

1. **Initial modell.** Som ett första steg åsidosätts den del av modellen som ska representera buken. Övriga delar av modellen, luftväg och lunga, översätts till en elektrisk krets och implementeras därefter i Simulink.

2. **Bukutrymme.** Nästa delmål är att inkludera buken i den elektriska analogin, vilket följs av ytterligare simuleringar.

3. **Konfiguration av insignal.** När systemsvaret anses rimligt utifrån ett anatomiskt perspektiv skall insignalen justeras för att motsvara funktionen hos en respirator.

4. **Parameterkonfiguration.** Givet en fullständig elektrisk representation av lunga-buk-bröstkorg skall systemet konfigureras med lämpliga parametervärden.

5. **Verklighetsnärhet.** För en mer naturtrogen systemdynamik implementeras utförligare parameterbeskrivningar. Speciellt introduceras en icke linjär lungeftergivlighet.

1.3.2 Avgränsningar

Modelleringsarbetet utförs exklusivt inom ramarna för tolkningen av samspelet mellan diafragma, bröstkorg och buk, presenterat i avsnitt 1.1. Detta innebär en utgångspunkt karakteriserad av:

(i) patienten befinner sig i liggande position;
(ii) skillnaden i det hydrostatiska trycket i lungan försummas i detta läge;[4]
(iii) lungorna betraktas som ett enskilt expansionsbenäget kärl;
(iv) ventilering sker uteslutande kontrollerat.

Antagandet (iv) innebär att patienten är helt passiv; respiration sker endast mekaniskt, se avsnitt 2.3, s. 14.

Vidare implementeras endast normalvärden för de olika systemparametrarna, utan speciell noggrannhet eller hänsyn till precision. Fokus ligger på modellutveckling, snarare än realisering och konfiguration.

1.4 Metod

Här redogörs för metoder som använts under projektets gång samt i vilka steg projektet tagits framåt.

[4]Förenklingen (ii) förs lämpligen över till en mer verklighetstrogen representation genom att ”parallellkoppla” olika konfigurationer av den slutliga modellen.

1.4.1 Arbetsstrategi

Strategin som används för att genomföra arbetet är en iterativ arbetsgång. Den här typen av tillvägagångssätt innebär att utvecklingen av modellen kommer ske stegvis. Det första steget är att ta fram en enkel modell. Denna utvärderas sedan för att ligga till grund för nästa version av modellen. De fel och brister som finns hos den första versionen av modellen rättas till för att skapa den andra versionen. Detta upprepas sedan fram till dess att färdig modell har utvecklats.

1.4.2 Utförande

Nedan ges en översikt av vilka steg projektet genomgår och hur dessa utförs på vägen mot att nå projektets mål.

1. **Litteraturstudie.** Under projektets inledning ligger största vikt vid att samla relevant fakta och teori kring ämnet. Det som fokuseras på är framförallt hur den nya, givna fjäderkraftsmodellen [3] fungerar, en lungas funktion samt en respirators funktion.

2. **Elektrisk analogi för mekanisk modell.** Till den mekaniska modell som finns beskriven i Figur 1.1 skapades en motsvarande elektrisk krets. Till en början var denna elektriska krets av det enklare slaget, se Figur 4.1. Den här modellen byggs, efter tester av den, på med en del som motsvarar buken, se Figur 4.3.

3. **Matematisk modell.** Utifrån den elektriska modell som farmtagits sätts några grundläggande ekvationer upp. Efter vidare beräkningar fås de ekvationer som är nödvändiga för Simulinkmodellen.

4. **Simulering.** Då den elektriska modellen anses uppfylla formulerade krav, se avsnitt 1.3, förs motsvarande matematiska modell över till en blockschemarepresentation i Simulink. I denna miljö simuleras mekanisk ventilation av det respiratoriska systemet, med ändamålet att kunna förutsäga ett motsvarande verkligt beteende, givet en viss parameteruppsättning.

5. **Verifiering av resultat.** I slutskedet av rapporten ska resultaten av simuleringarna verifieras. För att uppnå korrekt bedömning av resultaten i verifieringen konsulteras Ola Stenqvist.

1.5 Disposition

I teorikapitlet redogörs för relevant teori kopplat till ämnet. Kapitlet ska ge läsaren en inblick i den fysiologiska bakgrunden med syftet att förstå både en lungas funktion, men också hur lungan fungerar med en respirator kopplad till sig. I kapitel 3 fastställs grundläggande systemegenskaper, följt av kapitlet där processen för att ta fram en elektrisk analogi för den givna fjäderkraftsmodellen lyfts. Det här blir sedermera den modell som ska simuleras i Simulink.

Rapporten avslutas med redovisning av simuleringsresultatet med kommentarer i det efterföljande diskussionskapitlet. Förutom dessa kommentarer diskuteras även viktiga val och svårigheter som har uppstått under projektets gång. I det sista och avslutande kapitlet redogörs för de slutsatser som dragits efter projektets avslutande.

2

Fysiologisk bakgrund

För att ta fram en sanningsenlig modell av en lungfunktion under respiratorbehandling erfordras viss kunskap om hur ett sådant system fungerar utan abstraktioner. Det är också värdefullt att tillägna sig vedertagna perspektiv och tillvägagångssätt för analys av det respiratoriska systemet. Detta förutsätter viss kännedom om grundläggande fluiddynamik, vilket inleder detta kapitel om den fysiologiska bakgrunden för respiration. Speciellt diskuteras mekanisk ventilation med motivation för den nya kliniska metod [2] som kort introducerades i början av kapitel 1.

2.1 Grundläggande respirationsdynamik

I detta avsnitt ges en kortfattad beskrivning av karakteristiska parametrar för respirationssystemet. Avsnittet ligger inom en relativt hög abstraktionsnivå, trots en intuitiv uppfattning av människokroppen som mycket komplex. I detta fall visar det sig tillräckligt att tillämpa ett sådant förhållningssätt för området av intresse och vi nöjer oss med att här behandla elementära fysikaliska storheter.

2.1.1 Flödesresistans

Initialt studeras flöde genom en rörformad ledning. *Flödeshastigheten* q $[\mathrm{ml} \cdot \mathrm{s}^{-1}]$ för en fluid inom en sektion av en ledning, säges vara proportionell mot skillnaden i tryck, Δp $[\mathrm{cmH_2O}]$[1], mellan sektionens båda ändar [5, s. 580],

$$q \propto \frac{\Delta p}{R}. \tag{2.1}$$

Likhet gäller om man kan definiera *resistansen*, R $[\mathrm{cmH_2O} \cdot \mathrm{s} \cdot \mathrm{ml}^{-1}]$, mot flödet. Denna proportionalitet bestäms på olika vis, beroende på flödets och ledningens karaktär. Förutsätts laminär strömning i ett rakt rör med cirkulärt tvärsnitt, säger *Poiseuilles lag* att resistansen kan beräknas som:

$$R = \frac{8\mu\ell}{\pi r^4}, \tag{2.2}$$

där μ $[\mathrm{cmH_2O} \cdot \mathrm{s}]$ betecknar fluidens dynamiska viskositet, ℓ [cm] rörets längd och r [cm] dess radie [6, s. 191]. För det respiratoriska systemet kan det tänkta rörets längd

[1] Konvention i respiratoriska sammanhang är att ange tryck i $\mathrm{cmH_2O}$ (istället för mmHg), dvs. trycket från en 1 cm hög vattenpelare, vilket motsvarar ca $9{,}806\,38 \cdot 10^1$ Pa [4]. Samtliga tryck anges fortsättningsvis med denna enhet.

ses som konstant, likaledes viskositeten. Flödesresistansen kan därför betraktas som omvänt proportionell mot fjärde potensen av luftvägsradien, $R \propto r^{-4}$. Detta mått har således en mycket stor betydelse: små skillnader i radie medför stora skillnader för flödesresistansen [5, s. 587].

Gas i laminär strömning resulterar i lägre motstånd än vid turbulent strömning. Huruvida det ena eller andra är fallet för flöde i ett rör kan generellt bestämmas från *Reynoldstalet*,

$$Re = \frac{2r\rho v}{\mu},$$

som är en dimensionslös konstant beroende av fluidens densitet, ρ [$\mathrm{cmH_2O \cdot cm^{-2} \cdot s^2}$], dynamiska viskositet, μ, medelhastighet, v [$\mathrm{cm \cdot s^{-1}}$], och rörets radie,[2] r [8]. Man säger att strömningen blir turbulent vid någon kritisk flödeshastighet v_c, varvid Reynoldstalet generellt överstiger värden omkring 2000 [9].

2.1.2 Flödesträghet

Betrakta återigen flöde genom en rörformad ledning, med konstant tvärsnittsarea $A = \pi r^2$. Låt resonemanget inrikta sig på ett inkompressibelt flödeselement av längd ℓ, se Figur 2.1. Kraftjämvikt för elementet i flödesriktningen ger

$$A\Delta p = \rho \ell A \dot{v},$$

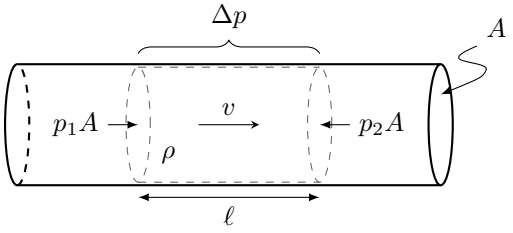
där elementets massa ges av $m = \rho \ell A$. Notera relationen till flödeshastighet, $q = Av$ så att $\dot{q} = A\dot{v}$, vilket innebär att jämvikten kan skrivas som

$$\Delta p = \frac{\rho \ell}{A} \dot{q}.$$

Detta är mycket likt ekvationen för spänning över en elektrisk induktor [10, s. 157],

$$\Delta u = L \frac{\mathrm{d}i}{\mathrm{d}t},$$

vilket talar för att definiera en motsvarande tröghetsegenskap för fluider [11].



Figur 2.1: Flöde genom rörformad ledning. Ett flödeselement av längd ℓ förflyttas med hastigheten v, genom en ledning med tvärsnittsarea A, och påverkas av krafterna p_1A och p_2A i och mot flödesriktningen.

[2] I den generella definitionen av Reynoldstalet betraktas en representativ längd ℓ, som för ett cirkulärt rör lämpligen tas som maximal diameter [7], dvs. $\ell = 2r$.

Definition. *Flödesträgheten* L [$\mathrm{cmH_2O \cdot cm^{-3} \cdot s^2}$] för ett medium genom en sektion av en rörformad ledning, definieras som

$$L = \frac{\rho \ell}{A}, \tag{2.3}$$

där ℓ är sektionens längd och A är ledningens tvärsnittsarea.

2.1.3 Elasticitet: eftergivlighet och elastans

Vid granskning av system med lagringskapacitiva element är man ofta intresserad av mått på hur dessa entiteter svarar givet någon belastning av viss intensitet. Det kan exempelvis röra sig om elektriska, fluida eller mekaniska system. Granskas det mänskliga respirationssystemet är det i många fall naturligt att betrakta en lunga (eller båda lungorna) som ett ihåligt kärl, som givet ett visst *transmuralt tryck* ΔP_{TM}, tryckskillnad över kärlvägg, svarar med en expansion eller krympning, dvs. en ändring i volym V. Tendensen för en sådan utvidgning kallas *eftergivlighet* C [$\mathrm{ml \cdot cmH_2O^{-1}}$] (eng. *compliance*) och definieras allmänt som kvoten mellan volym- och tryckändring enligt beskrivningen ovan:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p_{\text{TM}}}.$$

Det är också i många sammanhang vanligt att tala om reciprok eftergivlighet, se exempelvis [2], [12], [13], eller *elastans*,

$$E = \frac{1}{C}, \tag{2.4}$$

som istället anger styvheten eller expansionsmotståndet [$\mathrm{cmH_2O \cdot l^{-1}}$][3] för en viss struktur.

Resistans och elasticitet behandlas närmare och mer ämnesspecifikt för det respiratoriska systemet i avsnitt 3.1, där flödesträghet tvärtom betraktas som försumbar, på grund av dess minimala effekt för arbetet i fråga.

2.2 Respiration

Respirationssystemet har ett antal vitala funktioner varav en av de främsta är gasutbytet av syre, O_2, och koldioxid, CO_2, mellan omgivningen och blodet. Detta möjliggörs genom yttre andning, vilket kan delas upp i följande fyra faser: [14]

1. Ventilation, då luft förflyttas mellan omgivningen och lungorna.
2. Utbytet av O_2 och CO_2 mellan lungorna och blodet genom diffusion.
3. Transport av O_2 och CO_2 mellan lungorna och kroppens celler, vilket sker via blodet.

[3] Till skillnad från eftergivlighet betraktar man volymändringen för elastans i liter (istället för ml) för att slippa många decimaler.

4. Utbytet av O_2 och CO_2 mellan blodet och kroppens celler.

Respirationssystemet utgörs av de vävnader som ingår vid ventilation samt vid gasutbyte mellan lunga och blod. Det finns vissa skillnader i vilken muskulatur som används vid avslappnad respektive forcerad andning.[4] Fokus kommer framförallt att ligga på avslappnad andning.

Nedan beskrivs anatomin bakom respirationssystemet, mekaniken bakom andningen samt en förklaring av olika volymer som förekommer i lungan.

2.2.1 Respirationssystemets anatomi

Respirationssystemet delas upp i två delar, de övre luftvägarna och de nedre luftvägarna. De övre luftvägarna består av munhåla, näshåla, svalg och struphuvud. Till de nedre luftvägarna räknas luftstrupen, bronkerna, bronkiolerna och alveolerna. De nedre luftvägarna börjar med luftstrupen som förgrenas i två primära bronker, vilka i sin tur leder till varsin lunga. Inuti lungorna övergår bronkerna successivt i mindre bronker. De minsta bronkerna förgrenas sedan i ytterligare mindre luftvägar, så kallade bronkioler. Bronkiolerna mynnar slutligen ut i alveolerna, de miljontals säckar där gasutbytet mellan lungan och blodet sker [5].

Brösthålans anatomi

De nedre luftvägarna ligger i det utrymme som kallas brösthålan. Brösthålan innesluts av ryggradens och bröstkorgens ben och tillhörande muskler. Den största av dessa muskler, diafragman, utgör ett golv till brösthålan och skiljer därmed brösthålan från buken. Diafragman är i avslappnat tillstånd kupad in mot brösthålan medan den i kontraherat tillstånd dras ihop mot buken. Revbenen och ryggraden bildar brösthålans väggar och tak. Andra viktiga muskler i brösthålan är de två uppsättningar av intercostalmuskler, de interna och de externa intercostalmusklerna, som håller samman revbenen [5].

Respirationssystemets muskulatur

Vid normal andning är det huvudsakligen diafragman och interkostalmusklerna som är aktiva. Den största volymförändringen vid inandningen orsakas av diafragman som vid avslappnad andning bidrar till 65–70 % av den totala volymförändringen [5], medan de externa intercostalmusklerna står för upp till 30 % [14].

Vid forcerad andning inkluderas även viss bukmuskulatur och ytterligare bröstmuskulatur så som de interna interkostalmusklerna [5].

Lungan

Den största delen av brösthålan fylls ut av lungorna. Lungorna är konformade organ uppbyggda av mjuk, elastisk vävnad. Lungorna strävar mot kollaps men hålls utspända av bröstkorgens utåtsträvande kraft. Deras nedre del vilar på diafragman medan resten hålls uppe utav bröstkorgen, se avsnittet om lungsäcken [5].

[4] Forcerad andning förekommer vid ökad ansträngning, till exempel vid träning [5].

Lungorna består av två respektive tre lober, den högra lungan är uppbyggd av tre lober medan den vänstra lungan till följd av hjärtats placering är något mindre med två lober. Inuti lungan finns de luftvägar och blodkärl som leder luft respektive blod till alveolerna samt nerver och stödjande vävnader till dessa strukturer. Större delen av lungorna upptas av alveolerna, vilka omges av ett nät av kapillärer [15]. Det är alveolernas vävnad som ger lungan dess elasticitet, se avsnittet om alveoler [5].

Lungans elasticitet och eftergivlighet

Lungans möjlighet att expandera och tänjas kallas lungans eftergivlighet, se avsnitt 2.1.3. En lunga med hög eftergivlighet utvidgas lätt medan en lunga med låg eftergivlighet kräver mer kraft för att utvidgas. Som vi tidigare sett i avsnitt 2.1.3 definieras eftergivligheten enligt [5]

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}.$$

Lungans eftergivlighet är inte konstant utan minskar med ökad volym, se avsnitt 3.1.1 samt Figur 3.1.

Inversen till eftergivlighet är elastans, se ekvation (2.4), vilket syftar till hur väl lungan motverkar deformering samt hur lätt lungan återgår till sin ursprungliga form efter påverkan från yttre kraft. En lunga som inte återgår till sin naturliga form kan ha förlorat sin elastans. Lungan utvidgas då lätt och kommer inte återgå till sin vilovolym vid slutet av utandningen, se avsnitt 2.2.2 och 2.2.3 [5].

Vid ventilationen är det av stor vikt att lungan både kan utvidgas vid inandning men också återgå till sin ursprungliga form till följd av den elastiska rekylen vid utandning [5].

Alveolerna

Alveolernas huvudsakliga syfte är gasutbytet mellan lungan och blodet. Varje alveol består av ett enda lager av så kallade epitelceller. Mellan epitelcellerna finns bindande vävnad som håller dem samman. Denna vävnad innehåller mycket kollagen och elastin, vilka är de ämnen som skapar den elastiska rekylen hos lungan [5], [14].

Det finns två olika typer av alveoler. Den ena sorten är mycket tunn med en stor ytarea. De tunna väggarna mellan alveolen och kapillärerna möjliggör gasutbytet mellan lungan och blodet genom diffusion. Den andra alveoltypen producerar och utsöndrar kemikalien *surfaktant*. Surfaktanten minskar ytspänningarna på alveolväggen som uppstår till följd av vattenmolekyler på alveolens yta. Genom att blanda sig med vattenmolekylerna minskar surfaktanten de kohesiva krafterna mellan vattenmolekylerna och hjälper därmed lungan att expandera vid andning [5], [15].

Lungsäcken

Varje lunga omsluts av ett dubbelväggigt elastiskt membran som kallas lungsäck [5]. Lungsäckens yttre vägg, parietala pleuran, är fäst vid bröstkorgens insida, diafragman

och mediastinum[5] medan den inre väggen, viscerala pleuran, omsluter lungan [17]. Mellan lungsäckens väggar, i pleurahålan, finns ett mycket tunt lager pleuravätska. Pleuravätskan orsakar starka kohesiva krafter mellan membranen och därmed hålls de samman. De motverkande krafterna från lungorna och bröstkorgen orsakar vid vila ett negativt pleuratryck på ungefär $-5\,\mathrm{cmH_2O}$ under det atmosfäriska trycket. Det är detta negativa pleuratryck som gör att lungans utsida och bröstkorgens insida följs åt och den elastiska lungan, som annars strävar mot kollaps, hålls på så sätt utspänd av bröstkorgens utåtsträvande kraft [15]. Pleuravätskan gör det även möjligt för membranen att glida friktionsfritt mot varandra vilket tillåter lungan att röra sig inuti brösthålan [5].

2.2.2 Respirationsmekanik

Vid andning förs luft in i och ut ur lungorna till följd av tryckskillnader mellan lungorna och omgivningen. Tryckskillnaderna uppstår till följd av volymförändringar i lungorna som orsakas av respirationssystemets muskulatur. Enligt *Boyles lag* för gaser gäller att vid konstant temperatur

$$p_1 V_1 = p_2 V_2,$$

vilket innebär att en ökning i volym leder till en minskning i tryck och vice versa. Precis innan en inandning påbörjas är tryckskillnaden mellan lungorna och atmosfären $0\,\mathrm{cmH_2O}$ [5].[6]

Vid inandning ökar brösthålans volym till följd av att de inspiratoriska musklerna, diafragman och de externa intercostalmusklerna, kontraherar. När diafragman kontraherar spänns den och plattas ut nedåt mot buken vilket gör att bukorganen trycks nedåt och buken expanderar. Samtidigt drar kontraktionen av de externa intercostalmusklerna bröstkorgen utåt. Brösthålans utvidgning ger upphov till ett ökat undertryck mellan lungsäckens inre och yttre vägg och lungan följer därför brösthålans utvidgning och volymökning. När lungans volym ökar minskar trycket inuti lungan enligt Boyles lag. Trycket i alveolerna sjunker till omkring $-1{,}35\,\mathrm{cmH_2O}$ under det atmosfäriska trycket. Detta undertryck i lungan i förhållande till atmosfären får luft att strömma från atmosfären till lungorna [5].

Till skillnad från inandning är utandningen vid avslappnad andning en passiv process. Musklerna som spänns vid inandning slappnar av och elasticiteten i lungan gör att den återgår till sin ursprungliga form [14]. Trycket inuti lungan ökar därmed och uppgår till ett maximalt värde på ungefär $1{,}35\,\mathrm{cmH_2O}$ över det atmosfäriska trycket. Denna tryckskillnad leder till att luften nu flödar från lungan till atmosfären. Luftflödet fortsätter tills tryckskillnaden mellan lungan och atmosfären återgår till $0\,\mathrm{cmH_2O}$ och en ny andningscykel kan påbörjas [5].

[5]Mediastinum är det utrymme mellan lungorna där bland annat hjärtat, luftstrupen, matstrupen och stora blodkärl som aortan ryms [16].

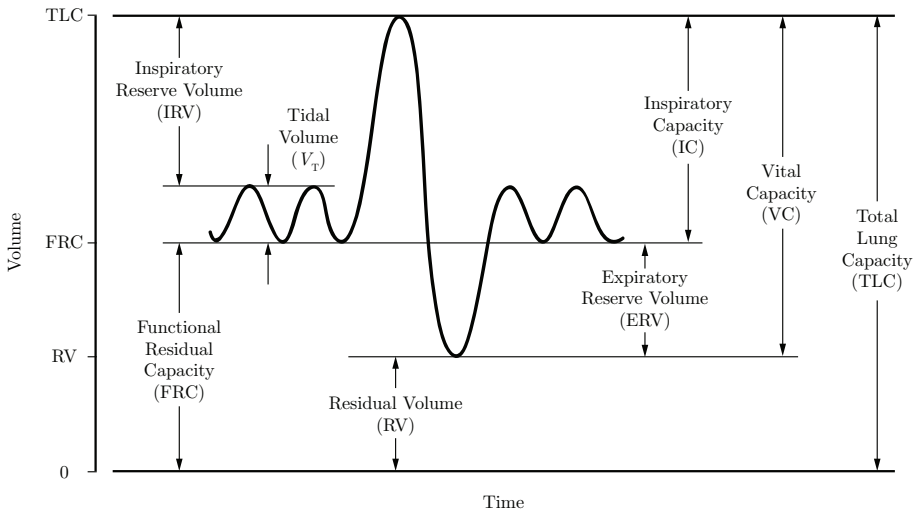
[6]Referenslitteraturen anger tryck i mmHg men räknas här om till $\mathrm{cmH_2O}$ med siffror från boken *Guide for the use of the international system of units* [4].

Pleuratryck under andningscykeln

Vid vila, precis efter en utandning, är de utåtfjädrande krafterna från bröstkorgen och de elastiska krafterna i lungan i balans. Bröstkorgen strävar då utåt och de elastiska krafterna i lungan strävar mot kollaps. Detta leder till ett negativt pleuratryck ungefär $-5\,\mathrm{cmH_2O}$ [2]. När de inspiratoriska musklerna vid inandningen kontraherar och utvidgar brösthålan minskar pleuratrycket något. Lungorna svarar på denna minskning i pleuratryck genom att följa bröstkorgens utvidgning. Pleuratrycket beror därmed på lungans eftergivlighet och har sitt lägsta värde i slutet av inandningen. Pleuratrycket återgår i slutet av utandningen till sitt ursprungliga värde [18].

2.2.3 Lungvolymer

I detta underkapitel utreds vanligt förekommande, såväl i denna rapport som i annan respiratorisk litteratur, index för det respiratoriska systemets mekaniska tillstånd vid olika andningsrörelser [19]. I Figur 2.2 illustreras andningsdynamik vid normal andning, lungvolym som funktion av tid, vid atmosfärtryck. Den totala volymen luft i lungorna eller *totala lungkapaciteten* (TLC) kan delas upp i fyra delar. Vid normal andning deplaceras endast en mindre mängd luft, så kallad *tidalvolym*, vanligen betecknad V_T. Återsående kapacitet efter en sådan inspiration kallas *inspiratorisk reservvolym* (IRV), och betecknar således den maximala volymen en person kan andas in. Analogt definieras *expiratorisk reservvolym* (ERV), vars undre gräns markeras av *residualvolymen* (RV), som är den minsta lungvolym en person kan åstadkomma på egen hand [14]. Normalvärden för ovanstående lungvolymer återfinnes i Tabell 2.1.



Figur 2.2: Markörer för andningsdynamik vid normal andning. Lungvolym som funktion av tid vid atmosfärtryck, intakt respirationssystem och utan laster [19, fig. 9.5].

Med dessa index införs ytterligare tre markörer. *Funktionell residualkapacitet* (FRC) är summan av ERV och RV, och definierar följaktligen den kvarvarande volymen i lungorna vid slutet av en normal expiration. I kontrast till FRC införs *ispirationskapacitet* (IC), som är summan av IRV och V_T, vilket är den maximala volym som kan andas in vid slutet av en normal expiration. Slutligen säges *vitalkapaciteten* (VC) vara den volym luft som kan andas ut efter en maximal inandning.

Tabell 2.1: Karakteristiska lungvolymer. Samtliga värden angivna i ml för en 70 kg man eller 50 kg kvinna, båda 28 år gamla [5, fig. 17.7].

Index	Man	Kvinna
Inspiratorisk reservvolym, IRV	3000	1900
Tidalvolym, V_T	500	500
Expiratorisk reservvolym, ERV	1100	700
Residualvolym, RV	1200	1100
Total lungkapacitet, TLC	5800	4200

2.3 Mekanisk ventilation

Det finns i dagens sjukvård ett stort utbud av respiratorer. Något som är gemensamt för de allra flesta moderna respiratorer är att de använder sig av ett positivt tryck, till skillnad från förr då ett negativt tryck användes. Detta innebär att de på olika vis ökar trycket i luftvägarna och pressar ned luft i lungorna, varefter trycket avlägsnas för att låta luften strömma ut ur lungorna av sig självt [20].

Den allra första respiratorn kom omkring år 1930 och kallades för ”järnlungan”. Patienten placerades då i en, från hals till fot, heltäckande metallcylinder. Trycket i cylindern sänktes, vilket medförde att bröstkorgen hos patienten vidgades och därmed drogs luft ned i lungorna på patienten. När trycket sedan utjämnades drog patientens bröstkorg ihop sig och luften andades ut [20].

På respiratorer i dagens sjukvård finns flera avancerade inställningar och ventilationssätt, för att på bästa sätt kunna anpassa behandlingen efter just den patient som behöver ventilationshjälp. Dessa inställningar går att dela in i tre grupper: kontrollerad, spontan samt en kombination av dem båda. I dessa grupper finns flera möjligheter till respiratorinställningar. Ett exempel på en kontrollerad ventilationsmetod är tryckkontrollerad andning. Här bestäms inandningstryck och andningsfrekvens genom inställningar på respiratorn. Resultatet blir en inandad volym beroende av motstånd i luftvägar och lungans elasticitet. Detta sätt är att föredra, då det i högre utsträckning skyddar lungan mot höga tryck, till skillnad från volymkontrollerad andning. Sistnämnda kontrollerade ventilationsmetod går ut på att tidalvolym, alternativt minutvolym, samt en respirationsfrekvens ställs in. Ventilationen blir stabil; här förändras motståndet i luftvägarna och lungans elasticitet [21].

Att föredra framför dessa två metoder är den av spontan typ, då den skapar färre komplikationer samt medför större komfort för patienten. Här kallas den vanligaste typen för tryckunderstödd ventilation, vilket betyder att patienten initierar ett andetag och att respiratorn då blåser in ett förinställt inandningstryck. Även om inandningstrycket, motståndet i luftvägarna samt lungans elasticitet är förinställt varierar tidalvolymen beroende av kraften i patientens inandning [21].

Den främsta bland dessa tre grupper är kombinationen mellan kontrollerad och spontan andningsmetod, det är något som länge efterfrågats för respiratorbehandlingar. Med hjälp av denna metod kan patienten utan större obehag spontant andas in och ut genom hela andningscykeln.

En matematisk modell för mekanisk ventilation erhålles lämpligen genom att

betrakta den algebraiska summan av alla tryckfall som kan observeras i det respiratoriska systemet, givet ett drivande tryck. Generellt består denna excitation av ett muskeltryck, p_{MUS}, och ett tryck genererat från respiratorn, p_{VENT}. Med avseende på egenskaperna resistans, tröghet och elasticitet för det respiratoriska systemet, kan en rörelseekvation [22] formuleras med bakgrund av avsnitt 2.1:

$$p_{\text{VENT}} + p_{\text{MUS}} = EV + R\dot{V} + L\ddot{V}.$$

I högerledet är alltså den första termen trycket som ger upphov till volymändringen V, givet det respiratoriska systemets elastans, E; den andra termen beskriver tryckfallet över luftvägar, givet en (eller flera) flödesmotstånd, R, mot gasflödet, $q = \dot{V}$; och den sista termen är trycket som krävs för att åstadkomma en rörelseförändring, $\dot{q} = \ddot{V}$, av gas i luftvägarna, givet en tröghet, L. Tröghetsegenskapen utelämnas ibland, med anledning av dess minimala inverkan [22].

2.3.1 Komplikationer vid mekanisk ventilation

I samband med respiratorbehandling kan det uppstå skador orsakade av ogynnsamma respiratorinställningar, så kallade *ventilator induced lung-injury*, VILI. Det positiva tryck som appliceras vid respiratorbehandling kan leda till högt transpulmonellt tryck och övertänjning av lungvävnaden, vilket kan orsaka flera olika sorters skador [23]. Detta är de största riskfaktorerna till VILI och kan leda till olika typer av trauman [3]. Även befintliga skador på lungorna som ALI, *acute lung injury*, eller den allvarligare varianten ARDS, *acute respiratory distress syndrome*, kan förvärras vid respiratorbehandling om ogynnsamma inställningar appliceras [24].

Hur mycket av trycket från respiratorn som påverkar lungvävnaden, det transpulmonella trycket, varierar från individ till individ och beror på eftergivligheten hos både lungan och bröstkorgen. En bröstkorg med hög eftergivlighet som utvidgas lätt vid tryckförändringar leder till ett högre transpulmonellt tryck än en bröstkorg med lägre eftergivlighet [3]. Vilken volymökning detta tryck resulterar i hos lungan, och därmed hur mycket lungvävnaden tänjs ut, beror på lungans eftergivlighet. Ett visst luftvägstryck kan därmed skada lungstrukturen hos vissa patienter medan det är ofarligt för andra [27].

Den vanligast förekommande skadan orsakad av respiratorbehandling är barotrauma [23], vilket är ett tillstånd där gas har läckt ut i det extra-alveolära utrymmet [28]. Detta uppkommer till följd av tänjning till bristningsgräns av alveolerna på grund av höga tryck eller volymer. Tillståndet brukar kopplas till ett högt topptryck i luftvägen p_{AW}, men det har diskuterats om det snarare är skillnader i tryck över en lungenhet, inhomogenitet, som orsakar lokala tänjningar i vävnaden [28]. Volutrauma liknar barotrauma och tillstånden är svåra att skilja åt [23]. Volutrauma uppstår när kapillärmembran i lungan skadas [29] som följd av lokal övertänjning av lungan i slutet av inandning. Denna övertänjning orsakas av höga tidal- eller minutvolymer [24].

Andra skador som associeras med VILI är atelektrauma och biotrauma. Biotrauma är ett tillstånd där inflammatoriska mekanismer aktiveras [28], samt att bakterier från

[6] *Acute respiratory distress syndrome* är ett livshotande tillstånd efter akut lungskada, *acute lung injury*, där lungorna är inflammerade [24] med symptom såsom andnöd, sänkt syrehalt i blodet och lungödem [25], ett tillstånd där vävnadsvätska samlas i lungvävnaden [26].

luftvägarna hamnar i blodbanan till följd av fysiska påfrestningar på lungvävnaden. Atelektrauma orsakas av skjuvkrafter mellan delar av lungan som är luftförande respektive icke luftförande till följd av upprepad öppning och stängning av alveoler, vilket behandlas i nästa stycke. Risken för atelektrauma ökar med låga tidalvolymer i kombination med för lågt PEEP [24].

Felaktiga kombinationer av inställningar för tillförda volymer och tryck vid slutet av inandning, *end-inspiratoriskt tryck* (p_{EI}), samt tryck i slutet av utandning, *end-expiratoriskt tryck* (p_{EE}), kan orsaka skador på lungan om det leder till att alveolerna upprepat kollapsar och behöver blåsas upp. Detta skapar skjuvspänningar i vävnaden vilket innebär stora påfrestningar på vävnaden och kan orsaka skador både på lungor med och utan tidigare skada [3]. Trycket i alveolerna under en sådan cykel kan uppgå till 100 cmH_2O. Genom att lägga på ett konstant tryck på luftvägen, ett så kallat *positivt end-expiratoriskt tryck*, PEEP, och på så sätt öka FRC, kan kollaps förhindras och skadeeffekterna reduceras [23]. Till följd av att lungvolymen upprätthålls bidrar PEEP även till ökad syresättning [24].

Ett ökat PEEP kan dock ha varierande effekt hos olika patienter och det är inte trivialt att identifiera vilka som gynnas av ett högre PEEP. Ett ökat PEEP kan bidra till mindre inhomogenitet i lungan och därmed minska påfrestningar från fokalkrafter, vilket reducerar risken för skador på vävnaden. Om ett ökat PEEP däremot ökar det transpulmonella trycket i slutet på inandningen ökar sträckningen av alveolväggarna under inandningen [23].

ALI och ARDS är två vanliga orsaker till andningssvikt[7], vilket kräver intensivvård [24]. Respiratorbehandling kan vara nödvändig, men det finns vissa svårigheter med hur denna behandling ska utföras. Hos patienter med ARDS och ALI är lungorna inflammerade vilket orsakar läckage från kärlbanan in i lungorna. På grund av den ökade mängd vätska i och mellan alveolerna tyngs lungan ner och därmed trycks lungans nedre delar ihop. Genom dessa delar av lungan leds blod som inte blir syresatt [24]. Vid behandling av dessa tillstånd är det därför viktigt att optimera gasutbytet samtidigt som riskerna för förvärrade eller ytterligare skador, så som VILI, minimeras [29].

[7]Andningssvikt är ett tillstånd där den yttre andningen och gasutbytet inte fungerar normalt [30].

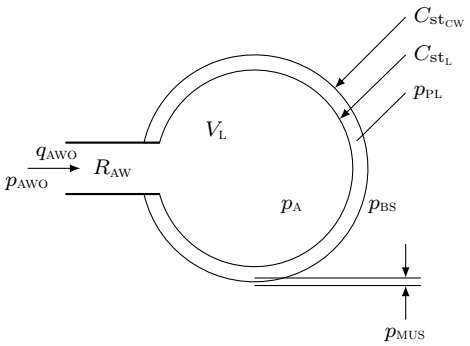
3

Inledande modellbeskrivning

Detta avsnitt inleds med en beskrivning av den mekaniska modell som modelleringsarbetet grundar sig i. De fysikaliska storheter som introducerades i avsnitt 2.1 ges här en utförligare beskrivning, specifik för det respiratoriska systemet. Olika metoder redogörs också för hur dessa storheter kan approximeras och uppskattas. Slutligen presenteras en elektrisk analogi av respirationssystemet, som det är beskrivet i detta kapitel.

3.1 Modell av andningsmekanik vid normal andning

I detta avsnitt ges en beskrivning av en enkel mekanisk modell av respirationssystemet, framförallt från Primiano [19, kap. 9.1]. I Figur 3.1 visas den förenklade modell av ett par lungor omgivna av en bröstkorg och ansluten till en luftväg, som i detta avsnitt skall behandlas.



Figur 3.1: Mekanisk representation av ett lungutrymme omgiven av en bröstkorg och ansluten till en luftväg. Från [19, fig. 9.2(a)], Återgiven med tillstånd. © 2010 John Wiley & Sons, Inc.

Lungorna ses alltså som ett enda kärl med en öppning, genom vilken ett medium kan flöda; i detta fall en gas. Insidan och utsidan av kärlet besitter olika expansionsegenskaper, vid applicering av ett tryck, och kärlöppningen säges ha en viss resistans mot flödet genom den. Nedan konkretiseras dessa antaganden ytterligare.

3.1.1 Icke-linjär eftergivlighet: lunga och bröstkorg

Som vi såg i avsnitt 2.1.3 bestäms den ändring i volym ΔV som följer av en ändring i tryckskillnad Δp, över en struktur vid ett visst tillfälle, av dess (statiska) *eftergivlighet*

C [ml $\cdot$ cmH_2O^{-1}], dvs.

$$C_{\text{st}} = \frac{\Delta V}{\Delta p}, \tag{3.1}$$

där $p = p_i - p_j$ markerar en tryckskillnad mellan två rumsliga punkter. Detta gäller för *ceteris paribus*, dvs. att alla andra systemparametrar hålls konstanta.

Kvantiteten (3.1) kan alltså beskriva olika delar av respirationssystemet under granskning och är således en viktig parameter vid modellering av respirationssystemet [19]. Exempelvis kan man definiera den statiska eftergivligheten för lungstrukturen, eller lungelastans, genom att betrakta volymen gas i lungorna V_{L} och tryckskillnaden över lungstrukturen, det *transpulmonella* trycket p_{TP}, dvs. skillnaden mellan alveolär- och pleuratryck,

$$C_{\text{st}_{\text{L}}} = \frac{\Delta V_{\text{L}}}{\Delta(p_{\text{A}} - p_{\text{PL}})}. \tag{3.2}$$

Det följer av utgångspunkten i föregående paragrafer att den statiska lungeftergivligheten (3.2), evaluerad vid olika statiska volym–tryckförhållanden,[1] hypotetiskt skulle kunna anta olika värden. Det visar sig att relationen mellan lungvolym och transpulmonellt tryck är icke-linjär och följer en ”S-kurva”, se Figur 3.2. I många fall modelleras detta samband med en *logistisk funktion* [32], karakteriserad av formeln

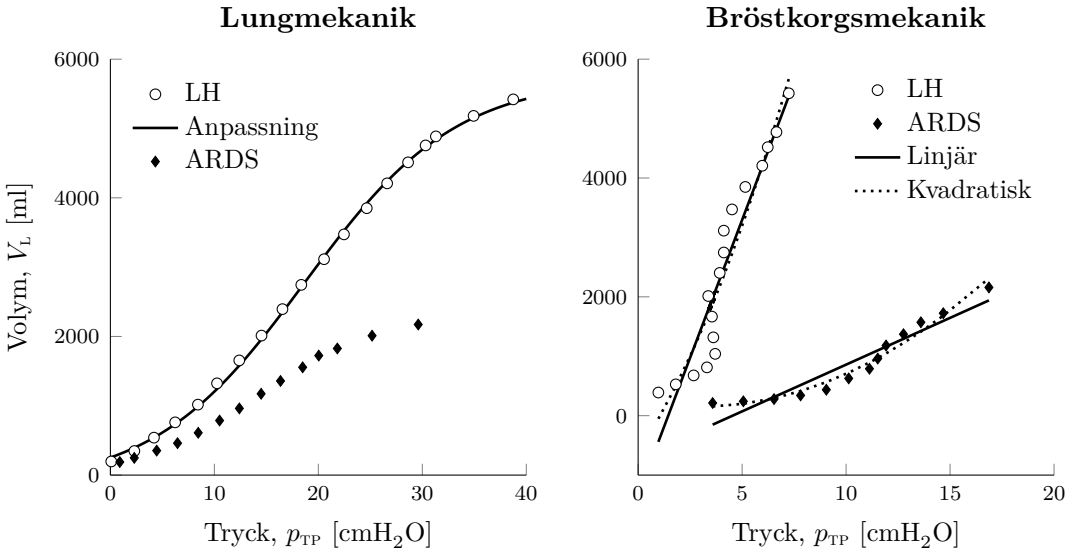
$$S(x) = A + \frac{M}{1 + e^{-k(x - x_0)}}, \tag{3.3}$$

där M är kurvans maximum, A är förskjutning i y-led, k anger lutningen och x_0 kurvans inflexionspunkt. Speciellt räcker emellertid en linjär beskrivning av volym–tryckförhållandet ovan, vid normal andning, då variationerna är små i båda dimensioner.

Tryck-volymförhållanden i det respiratoriska systemet uppvisar, likt många andra fysikaliska system [34], en form av hysteres. Detta innebär att vid en tidsparametrisering av ett godtyckligt tryck-volymsamband erhålles ett cykliskt förlopp, se Figur 3.3, dvs. inspirations- och expirationskurvorna är sammanfogade vid EE och EI, men skilda från varandra i (alla) andra punkter.

Analogt med lungeftergivlighet talar man också om bröstkorgseftergivlighet, där man istället betraktar tryckskillnaden över bröstkorgen, dvs. skillnaden i muskeltryck p_{MUS} samt mellan pleuran, p_{PL}, och trycket vid kroppsytan, p_{BS}. Även denna kvantitet uppvisar ett visst icke-linjärt beteende [33]. I Figur 3.2 illustreras denna observation med linjära och kvadratiska anpassningar till data för lungfriska och ARDS-sjuka patienter. Linjäranpassning ger en justerad korrelation $R^2 = 0.89$ och $R^2 = 0.85$ för lungfriska och ARDS-sjuka, i kontrast till kvadratisk anpassning, som ger $R^2 = 0.88$ respektive $R^2 = 0.97$. I detta arbete anses det vara en adekvat approximation att ansätta en linjär eftergivlighet för bröstkorg, med reservation för eventuella framtida utvidgningar av förevarande studie.

[1] Detta görs vanligtvis med så kallad *spirometri*, vilket involverar mätningar av gas som passerar luftvägsöppningen [31].



Figur 3.2: Icke-linjära tryck-volymrelationer. Datapunkter, noterade vid EI-position, motsvarar andningsmekanik för representativa patienter, från studien [33]. Cirklar (○) representerar patientgrupp med friska lungor; romber (♦) svarar mot ARDS-sjuka patienter. Till vänster syns data för lungmekanik. En logistisk funktion (heldragen), se ekvation (3.3), har anpassats till data för lungfriska patienter, med $A = -170\,\text{ml}, M = 5{,}9 \cdot 10^3\,\text{ml}, x_0 = 18{,}7\,\text{cmH}_2\text{O}$ och $k^{-1} = 7{,}3\,\text{cmH}_2\text{O}$, enligt [32]. Till höger har ett första- och andragradspolynom anpassats till data för bröstkorgsmekanik, illustrerat med heldragen respektive punktad linje. Som synes är sambandet nästintill linjärt, med restriktion för beteende nära origo.

3.1.2 Flödesresistans i luftvägar

Liksom vid alla former av flöde genom en begränsad ledning sker även gasförflyttning genom luftvägarna med en viss tröghet eller *resistans*. Den generella definitionen av en sådan storhet R ges som förhållandet mellan ändring i tryckfallet över ledningen och ändring i flödet $\dot{V}$ genom den:

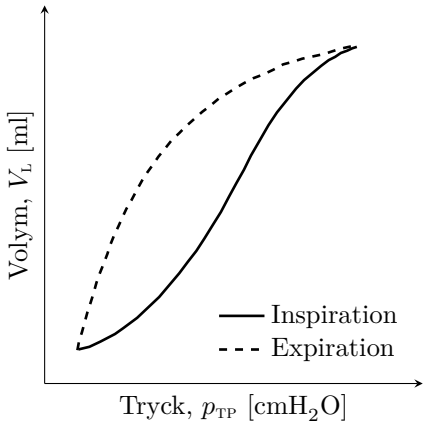
$$R = \frac{\Delta p}{\Delta \dot{V}}. \tag{3.4}$$

Det blir uppenbart att tryckfallet över luftvägsledningen kan tas som skillnaden mellan atmosfärtrycket – eller trycket vid luftvägsöppningen – och alveolärtrycket i lungorna, det vill säga $p_{AW} = p_{AWO} - p_A$ [19]. Notera att detta resistansmått kan variera under andningscykeln.

3.1.3 Pneumatiska ekvationer för respirationssystemet

Med notationen $\tilde{x} = x - x_0$, för linjärisering av variabeln x kring arbetspunkten x_0, är det nu möjligt att matematiskt beskriva den mekaniska modellen för respirationssystemet i Figur 3.1 [19]. Analogt med Ohms lag [10, ss. 43–45] kan tryckfallet över luftvägarna ges av dess resistans och flödet genom dem:

$$\tilde{p}_{AWO} - \tilde{p}_A = R_{AW}\tilde{q}_{AWO}. \tag{3.5}$$



Figur 3.3: Hysteres i godtycklig lungmekanik. Tryck–volymförhållande under inspiration (heldragen), respektive expiration (streckad). En respirationscykel börjar längst ner till vänster, följer den heldragna kurvan till övre högra punkten, och återvänder till nedre vändpunkten via den streckade linjen.

På liknande sätt fås tryckfallet över lungstrukturen, likt spänningsfall över en kapacitans [10, ss. 143–147], av

$$\tilde{p}_{\mathrm{A}} - \tilde{p}_{\mathrm{PL}} = \frac{1}{C_{\mathrm{st_L}}}\tilde{V}_{\mathrm{L}}, \tag{3.6}$$

och över bröstkorgen (CW),

$$\tilde{p}_{\mathrm{MUS}} + (\tilde{p}_{\mathrm{PL}} - \tilde{p}_{\mathrm{BS}}) = \frac{1}{C_{\mathrm{st_{CW}}}}\tilde{V}_{\mathrm{L}}. \tag{3.7}$$

Vi kommer senare att se samma typer av ekvationer vid modelleringsarbetet (se avsnitt 4.1.1 samt Appendix B) där problemet förs över till en elektrisk krets.

3.2 Respirationssystemets mätbarhet

Det är vid modellering av fysikaliska system relevant att diskutera något om mätmetodik och mätbarhet för karakteriserande systemparametrar. En modells nytta är direkt relaterat till dess tillämpbarhet inom området av intresse, och om det förekommer okända variabler så innebär det en negativ effekt på detta värde. Approximationer, förenklingar eller ersättningar av variabler kan därför vara nödvändiga. Nedan redovisas några vanliga metoder för att mäta och beräkna viktiga systemparametrar, samt alternativa tillvägagångssätt där sådana existerar.

I de modeller för det respiratoriska systemet som här behandlas, är det få variabler som går att mäta direkt. Några av dessa är emellertid: gasflöde genom luftvägsöppningar och andetagsvolym som integral av föregående; tryck vid luftvägsöppningar och kroppsyta; partialtryck och koncentrationer av olika gaser i gasblandningar som passerar genom luftvägsöppningar eller i diskreta blodprov; samt temperaturer av varierande slag [19]. Andra variabler måste således mätas indirekt, dvs. approximeras via substitutmått, eller inskränkas till något delområde av den kompletta arbetsdynamiken, exempelvis genom linjärisering kring någon specifik arbetspunkt.

3.2.1 Skattning av statisk eftergivlighet

Statisk eftergivlighet evalueras med stor svårighet om inte systemet är i statisk jämvikt. Matematiskt kan denna situation tolkas som att alla tidsderivator av samtliga tidsberoende storheter är lika med noll. Om alla flöden och volymsförändringar är noll, betyder det att trycket i lungorna är detsamma som vid luftvägsöppningen, dvs. $p_{\mathrm{A}} = p_{\mathrm{AWO}}$, så det transpulmonella trycket i (3.2) kan skattas som

$$p_{\mathrm{TP}} = p_{\mathrm{AWO}} - p_{\mathrm{PL}}.$$

Vi får således ett uttryck som kan användas vid experimentell evaluering av lungeftergivlighet,

$$C_{\mathrm{st_L}} = \frac{\Delta V_{\mathrm{L}}}{\Delta(p_{\mathrm{AWO}} - p_{\mathrm{PL}})} = \frac{V_{\mathrm{L}}(t_2) - V_{\mathrm{L}}(t_1)}{p_{\mathrm{TP}}(t_2) - p_{\mathrm{TP}}(t_1)}, \tag{3.8}$$

för två tidpunkter t_1 och t_2 då systemet är stillastående enligt beskrivning ovan och vid två olika volymer.

Liknande resonemang leder till att betrakta tryckskillnaden över bröstkorgen som skillnaden mellan pleuratrycket och trycket vid kroppsytan,

$$p_{\mathrm{CW}} = p_{\mathrm{PL}} - p_{\mathrm{BS}},$$

då de respiratoriska musklerna är helt avslappnade; i.e. $p_{\mathrm{MUS}} = 0$. Den statiska eftergivligheten för bröstkorgen kan då skattas som

$$C_{\mathrm{st_{CW}}} = \frac{\Delta V_{\mathrm{L}}}{\Delta(p_{\mathrm{PL}} - p_{\mathrm{BS}})} = \frac{V_{\mathrm{L}}(t_4) - V_{\mathrm{L}}(t_3)}{p_{\mathrm{CW}}(t_4) - p_{\mathrm{CW}}(t_3)}, \tag{3.9}$$

för två tidpunkter t_3 och t_4 då systemet är stillastående och vid två olika volymer med kravet att de respiratoriska musklerna är helt avslappnade [19].

Förutsätts normal andning är det rimligt att approximera flödet i luftvägarna med ändring av lungvolym. Således kan (3.5) och (3.6) kombineras för att erhålla differentialekvationen

$$\tilde{p}_{\mathrm{AWO}} - \tilde{p}_{\mathrm{PL}} = \frac{1}{C_{\mathrm{st_L}}}\tilde{V}_{\mathrm{L}} + R_{\mathrm{AW}}\dot{\tilde{V}}_{\mathrm{L}}, \tag{3.10}$$

som beskriver hur lungvolymen förändras givet lungans eftergivlighet, luftvägarnas resistans samt den drivande kraften motsvarande tryckskillnad mellan pleura och luftvägsöppning. Tillsammans med (3.7) beskriver (3.10) systemet i Figur 3.1.

3.2.2 Tryckmätning

Här behandlas ämnet *tryck* närmare för att reda ut och klargöra vad för slags tryck man talar om i modellerna som är föremål för utredning. Vidare förklaras hur tryck vanligtvis mäts och hur resultaten nyttjas för att bestämma parametervärden för det respiratoriska systemet.

Hydrostatiskt och dynamiskt tryck

Enligt Primiano [19, s. 386] beskrivs tryck i respiratorisk litteratur vanligtvis som ”sidotryck”; dvs. trycket mäts vid kärlväggen, parallellt med flödesriktningen (om förekommande) i kärlet. Det totala trycket, eller *stagnationstrycket*, delas upp i två delar: det föregående beskrivna *hydrostatiska trycket* och det *dynamiska trycket*. Detta är *Bernoullis princip*, som i klartext säger att:

$$p_{\text{stag}} = \tfrac{1}{2}\rho v^2 + p_{\text{st}},$$

där summan, p_{stag}, hela tiden är konstant [35]. Den statiska komponenten, p_{st}, är en funktion beroende av volymändringen i systemet, medan den dynamiska, den första termen i högerledet ovan, främst beror av hastigheten v hos flödesmediumet, med densitet ρ, i kärlet. Den statiska komponenten av en tryckskillnad – ovanstående resonemang gäller naturligtvis även för tryckskillnader – kan då tas som endast det hydrostatiska trycket om alla flöden, volymändringar och andra tidsderivator är noll.

Esofagustryck som substitut för pleuratryck

I avsnitt 3.2.1 konkluderades att lungeftergivlighet kunde beräknas givet att lungvolym och transpulmonellt tryck kan mätas, se ekvation (3.8). Lungvolymsförändringar kan fås genom att kontinuerligt mäta flödet från respiratorn ner i luftvägarna, och integrera med avseende på tid. Trycket över lungorna är emellertid svårare att uppskatta. Direkta mätningar på pleurans viscerala blad görs möjliga genom att exempelvis punktera bröstväggen och föra in en kateter i pleurautrymmet [19]. Detta är dock inte kliniskt tillämpbart, med icke försumbara risker för bl.a. lungkollaps (*pneumothorax*), utan används istället som metod vid akademiska studier, såsom [36].

Ett vanligt icke-invasivt alternativ till föregående beskrivna metod är att uppskatta trycket vid det viscerala bladet av pleuran med hjälp av mätningar av skillnader i esofagustryck. Den vanligaste tekniken går ut på att man för ner en vätskefylld kateter i matstrupen, varefter tryckskillnader mäts i en liten ballong, fastsatt vid kateterns ände [37].

Detta har länge varit en vedertagen metod för att uppskatta andningsmekaniska mätetal. Resultaten av denna, relativt komplicerade, metod visar sig dock ofta vara ambivalenta och svåra att tolka; faktorer i form av interferens från bland annat hjärtslag är ett vanligt problem [19]. Korrekt positionering av mätdonet (ballongen) i esofagus spelar därför en viktig roll för resultatet av sådana mätningar, och måste verifieras, exempelvis enligt [38]. Esofagustryck som substitut för pleuratryck tar heller inte hänsyn till bröstkorgens och bukens förmåga att anpassa sig till volymförändringar i lungan [2], som det demonstreras i avsnitt 1.1.

3.2.3 Skattning av lungparametrar efter PEEP-manöver

I det inledande kapitlet introducerades en alternativ metod för att uppskatta andningsmekaniska parametrer som lungelastans och transpulmonellt tryck, baserat på den nya tolkningen av samspelet mellan bröstkorg, diafragma och buk i avsnitt 1.1. I en studie från 2012 av Stenqvist et al. [2] demonstreras hur dessa mätetal kan estimeras lättare och mer representativt för lungmekaniken, skild från bröstväggsmekanik,

av det respiratoriska systemet. Metoden går ut på att mäta ändringen av lungvolym i slutet av utandningen (EELV) som följer av en ändring i PEEP. Dessa värden skall enligt studien vara representativa för den lungvolymförändring som följer av en ändring i transmuralt tryck för lungstrukturen, det transpulmonella trycket, vilket gör att den statiska lungeftergivligheten kan beräknas, likt (3.2), enligt

$$C_{\mathrm{st_L}} = \frac{\Delta V_{\mathrm{L,EE}}}{\Delta p_{\mathrm{PEE}}}.$$

3.3 En elektrisk analogi av respirationssystemet

Dynamiska system uppvisar ofta likheter mellan olika tillämpningsområden och kan beskrivas med samma sorters tillståndsmodeller, givet en viss abstraktionsnivå, endast skiljaktiga i nomenklatur, se exempelvis [39]. Speciellt syns en tydlig elektrisk analogi till det pneumatiska eller mekaniska system som presenterades i avsnitt 3.1. Tryck motsvaras av spänning, gasflöde kan ses som elektrisk strömstyrka, volym representeras av en ackumulerad laddning. Eftergivlighet har samma egenskaper som kapacitans i respektive system och för modeller omfattande även tröghet av gasförflyttning kan detta ses som induktans i en elektrisk krets [14]. Denna tolkning sammanfattas i Tabell 3.1 med tillhörande symboler.

Tabell 3.1: Analogier mellan elektrisk krets och fluidsystem [39, tab. 4.1].

Egenskap	Elektrisk krets	Fluid
Intensitet	Spänning u	Tryck p
Flöde	Ström i	Flöde q
$\int(\text{flöde})\,\mathrm{d}t$	Laddning q	Volym V
Tröghet	Induktans L	Induktans $\rho\ell/A$
Resistans	Resistans R	Resistans R
Elasticitet†	Kapacitans^{-1}, C^{-1}	Eftergivlighet^{-1}, C^{-1}

† *Elastans*, $E = C^{-1}$, se ekvation (2.4), definieras både för fluida och elektriska system.

Hittills har mångt och mycket presenterats, analyserats och diskuterats om det respiratoriska systemet som ett fluiddynamiskt system. I fortsättningen av denna rapport skall detta förhållningssätt överföras till resonemang beträffande elektriska kretsar, med grund i de abstraktioner som i tidigare kapitel har introducerats och förklarats. Detta uträttas med fördelen att effektivt och enkelt kunna illustrera det respiratoriska systemet i överskådliga kretsscheman, och uttrycka tillhörande matematiska modeller i vedertagna och karakteristiska former.

En anmärkning angående konceptet ovan är att de elektriska system som behandlas i framledes avsnitt, alltigenom är realiserbara. Simulering av det respiratoriska systemet är alltså inte uteslutande en uppgift för datorer, utan möjligt genom faktisk sammansättning av resistorer, kondensatorer och spänningskällor.

4

Modellutveckling

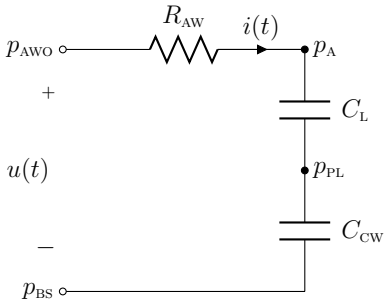
Projektets huvuddel utgörs av att med utgångspunkt i tidigare presenterade modell av lungsystemet (se Figur 1.1) skapa en simuleringsbar datormodell i Simulink. I detta kapitel redovisas alla delsteg på vägen mot ett sådant resultat. Initialt utvecklas en enkel, och i någon mening traditionell, modell för lungor och bröstkorg. Därefter expanderas denna modell till att även inkludera den tidigare diskuterade bukfunktionen. Sist implementeras ett mer naturtroget beteende, genom att ta hänsyn till icke-linjära parametrar.

Det förekommer, i text och figurer nedan, beteckningar och terminologi specifika för verktyget Simulink. För detaljerad förklaring av innebörd och funktion av dessa hänvisas läsaren till programmets egen dokumentation, som står att finna i [40].

4.1 Modell av lungfunktion utan buk

Under uppstartsfasen av modelleringen åsidosätts den del som skall motsvara buken. Resultatet i form av den enkla modell som illustreras mekaniskt i Figur 3.1 har den ekvivalenta elektriska krets som visas i Figur 4.1, med förutsättningen $\Delta p_{\text{MUS}} = 0$, eftersom andning uteslutande sker kontrollerat enligt avgränsning (iv) i avsnitt 1.3.2. Denna representation är någorlunda vanligt förekommande i respiratorisk litteratur, som [19], [22]. Resonemanget som följer nedan kan således ses som en introduktion till de nya koncept i modellering som behandlas i detta arbete.

Kretsen är uppbyggd av en resistor samt två kondensatorer, motsvarande luftvägsmotstånd och den mekaniska volymförändringen av lunga och bröstkorg, som följer av en tryckförändring. Resistansen, R_{AW}, är en abstrakt representation av en mängd parametrar, som här för enkelhetens skull representeras som en enskild entitet.



Figur 4.1: Elektrisk ekvivalent modell för lungor och bröstkorg.

4.1.1 Analytiskt resonemang

Följande resonemang grundar sig i de grundläggande lagar och samband som beskriver elektriska kretsar uppbyggda av resistorer och kondensatorer, likt den i Figur 4.1. Matematiska uttryck för dessa återfinnes i Appendix B.

Kirchhoffs andra lag, dvs. den algebraiska summan av alla spänningar i en sluten krets är noll [10, s. 35], ger efter applicering i kretsen ovan

$$u(t) = R_{\text{AW}} i(t) + \frac{1}{C_{\text{L}}} \int_0^t i(\tau)\,\mathrm{d}\tau + \frac{1}{C_{\text{CW}}} \int_0^t i(\tau)\,\mathrm{d}\tau. \tag{4.1}$$

Efter omstuvning och Laplacetransformering, se Appendix A, av (4.1), enligt ovan, erhålles då en första ordningens överföringsfunktion från den applicerade spänningen $u(t)$ till strömmen $i(t)$, enligt

$$\frac{I(s)}{U(s)} = \frac{C_{\text{tot}} s}{R_{\text{AW}} s + 1}, \tag{4.2}$$

där C_{tot} är den ekvivalenta seriekapacitansen. Återgång till ursprunglig terminologi gör att resultatet (4.2) kan betraktas som ett erhållet gasflöde $q(t)$ i systemet, givet ett applicerat tryck P_{AWO} vid luftvägsöppningarna. Genom integration av detta flöde följt av division med lungeftergivligheten kan lungvolym utläsas för en viss tidpunkt t.

Kretsen i Figur 4.1 betraktas återigen. Denna gång appliceras istället Kirchhoffs första lag, dvs. nettoströmmen in i en nod är noll [10, s. 34], vilket i övre högra noden ger

$$C_{\text{tot}} \frac{\mathrm{d}u_c(t)}{\mathrm{d}t} + \frac{u_c(t) - u(t)}{R_{\text{AW}}} = 0, \tag{4.3}$$

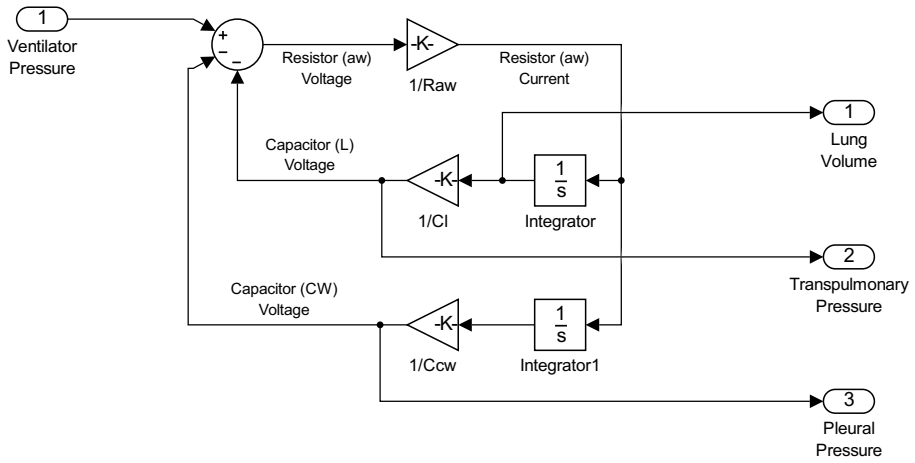
där $u_c(t)$ är spänningen över båda kondensatorerna. Återigen Laplacetransformeras den erhållna differentialekvationen, vilket efter omstuvning ger ytterligare en första ordningens överföringsfunktion; denna gång från den applicerade spänningen $u(t)$ till spänningen över kondensatorerna $u_c(t)$,

$$\frac{U_c(s)}{U(s)} = \frac{1}{R_{\text{AW}} C_{\text{tot}} s + 1}. \tag{4.4}$$

På samma sätt som ovan inses att sambandet (4.4) ger tryckfall över lunga och bröstkorg, givet applicerat tryck vid luftvägsöppningarna.

4.1.2 Numerisk analys med Simulink

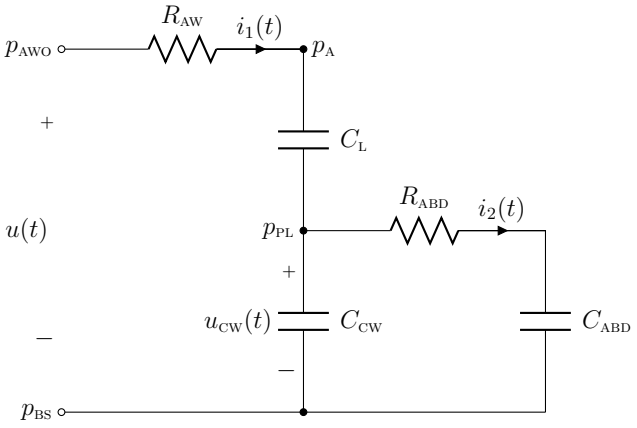
Analysen ovan lämpar sig om intresset ligger i att explicit uttrycka förhållandet mellan de olika signalerna i form av överföringsfunktioner. Dessa beror emellertid av hela systemet och måste härledas på nytt vid skalning av modellen. I Simulink implementeras den elektriska kretsen från Figur 4.1 med lätthet, där numerisk analys nyttjas för att uttrycka storheter implicit. Betraktas ekvation (4.1) under antagandet att samtliga termer i summan är kända, kan strömmen $i(t)$ uttryckas via Ohms lag. Samtliga termer i (4.1) beror av denna kvantitet, varför problemet betraktas som löst. Detta illustreras i Figur 4.2, där resonemanget har förts över till Simulink.



Figur 4.2: Implementerad lösning av den elektriska kretsen i Figur 4.1 i Simulink.

4.2 Modell av lungfunktion med buk

I detta avsnitt skall modellen i föregående sektion utökas med tolkningen av bukutrymmets inverkan på det respiratoriska systemet, så som det beskrevs i inledningsavsnittet 1.1. Bukutrymmet som här skall implementeras kan ses som en vattenfylld behållare av stora dimensioner[1] relativt storleksordningen för det respiratoriska systemet. Trycket från bröstkorgskolven vid en inandning skall appliceras vid strypningen till det långsamma bukutrymmet (se Figur 1.1). Detta motsvaras av den påföljande ökningen av tryck i det snabba bukutrymmet, om referensnivån väljs som trycket innan inandningen. Med hänvisning till Figur 4.1 och elektrisk terminologi är detta samma sak som att den ackumulerade spänningen över kondensatorn C_{cw}, i figuren betecknad med pleuratrycket p_{PL}, verkar på en annan (stor) kondensator C_{ABD} via ett elektriskt motstånd R_{ABD}. Detta resonemang implementeras i Figur 4.3, med samma beteckningar som i föregående beskrivning.



Figur 4.3: Elektrisk ekvivalent modell för lungor och bröstkorg med implementerat bukutrymme, i enlighet med Figur 1.1.

[1] I [3] karakteriseras behållaren med en volym av ca 10 l och en fri vattenyta med arean 1000 cm^2, motsvarande bukyta på en vuxen person.

Ansatsen ovan resulterar i en enkel övergång från den tidigare modellen, med ändringen att spänningen över kapacitansen C_{CW} nu beror av resistor–kondensatorkretsen med tidskonstanten $\tau_{\text{ABD}} = R_{\text{ABD}}C_{\text{ABD}}$, dvs. på samma sätt som för ekvation (4.3) fås

$$C_{\text{ABD}}\frac{\mathrm{d}u_{\text{ABD}}(t)}{\mathrm{d}t} + \frac{u_{\text{ABD}}(t) - u_{\text{CW}}(t)}{R_{\text{ABD}}} = 0. \tag{4.5}$$

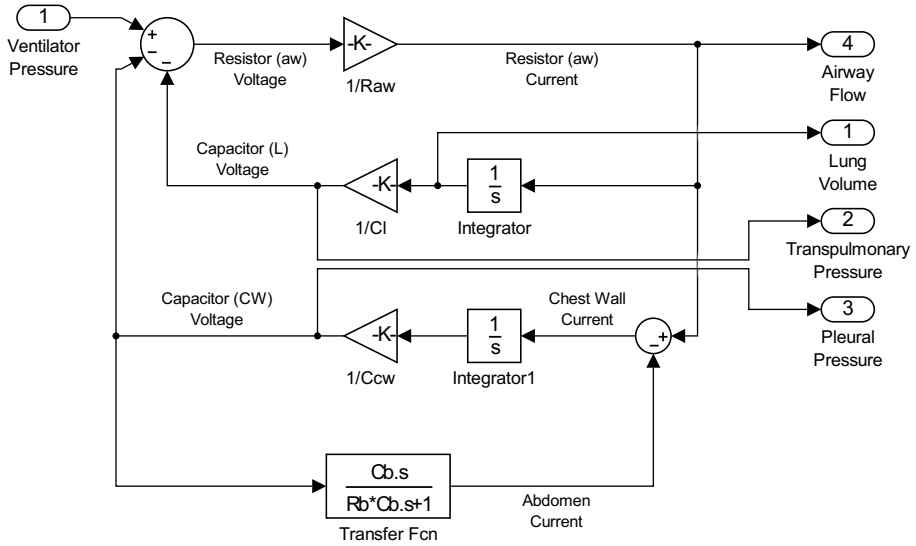
Även i denna modell ligger intresse i att kunna uttrycka strömmen genom kondensatorn C_{CW}, likt i Figur 4.2. Detta görs genom att först, via Khirchhoffs första lag, notera att $i_{\text{CW}}(t) = i_1(t) - i_2(t)$, samt att strömmen genom bukkondensatorn

$$i_{\text{ABD}}(t) = C_{\text{ABD}}\frac{\mathrm{d}u_{\text{ABD}}}{\mathrm{d}t},$$

och därefter lösa differentialekvationen (4.5). Detta ger efter Laplacetransformering och omstuvning överföringsfunktionen från kondensatornspänningen $u_{\text{CW}}(t)$ till strömmen genom bukutrymmets resistor–kondensatorkrets:

$$\frac{I_2(s)}{U_{\text{CW}}(s)} = \frac{C_{\text{ABD}}s}{R_{\text{ABD}}C_{\text{ABD}}s + 1}. \tag{4.6}$$

Resultatet (4.6) ovan implementeras som en enda extra slinga i den tidigare Simulinkmodellen (se Figur 4.4).



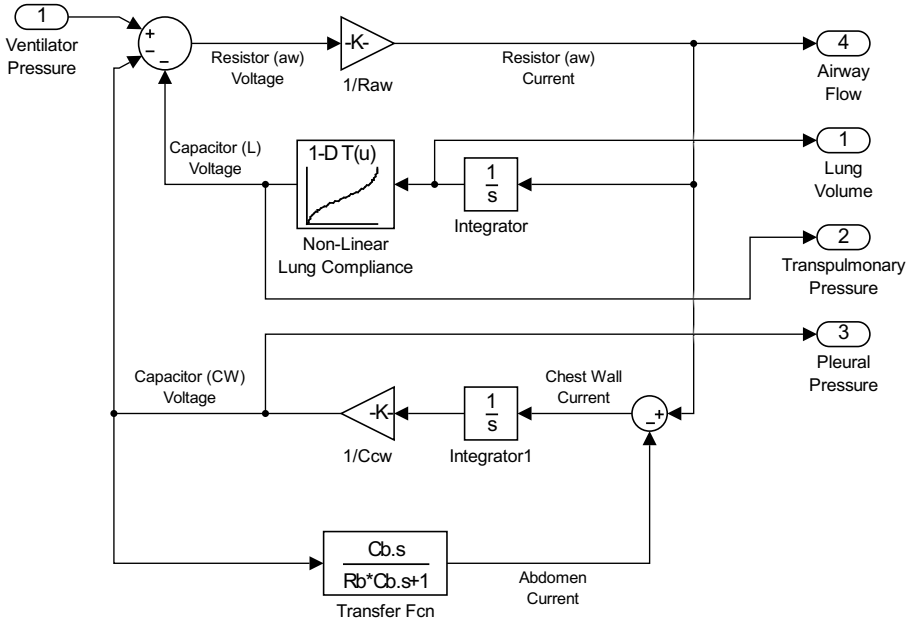
Figur 4.4: Implementerad lösning av den elektriska kretsen i Figur 4.3 i Simulink

4.2.1 Implementation av icke-linjär lungeftergivlighet

Vi såg i avsnitt 3.1.1 att speciellt lungeftergivlighet, som kvot mellan tryck- och volymändring, följer en icke-linjär ”S-kurva”. Liknande egenskaper observerades även för bröstkorgseftergivlighet, men beslutades vara försumbara för denna studie. Som svar på det 5:e delmålet i avsnitt 1.3.1 realiseras alltså ett mer naturtroget beteende av det respiratoriska systemet genom implementation av resonemanget

som fördes i avsnitt 3.1.1. En logistisk funktion, se ekvation (3.3), hade anpassats till representativa data för en lungfrisk patient från undersökningen [33], illustrerat i Figur 3.2.

I Simulink implementeras denna dynamik med hjälp av ett funktionsblock med förmågan att avbilda ett värde från en definitionsmängd till en värdemängd, s.k. *look-up table*. Detta kan göras genom att definiera en funktion eller mata in diskreta ordnade par av data. Notera skillnaden mellan funktionen i Figur 3.2, som avbildar tryck till volym, och förstärkningsoperationen i Figur 4.4, som avbildar volym till tryck. Den inversa funktionen implementeras således med hjälp av det ovan introducerade funktionsblocket, vilket illustreras i Figur 4.5.



Figur 4.5: Implementering av icke-linjär lungeftergivlighet för Simulinkmodellen i Figur 4.4.

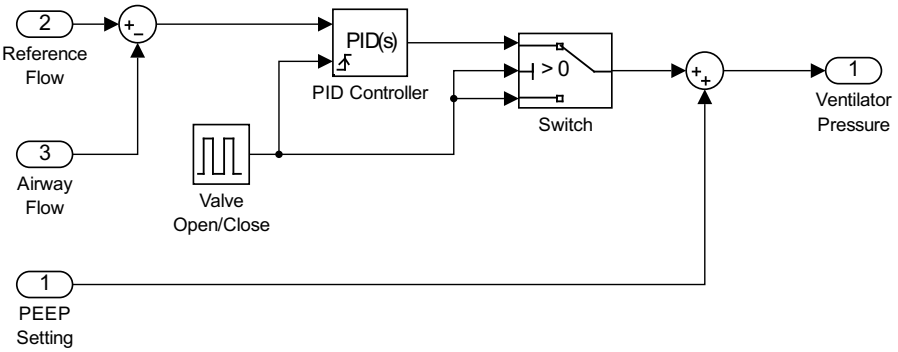
5

Modellutvärdering

I föregående kapitel utvecklades två modeller för det respiratoriska systemet: en enklare version, av enbart lungor och bröstkorg, och en motsvarande den mekaniska fjäderkraftsmodell som introducerades i avsnitt 1.1. Det är nu av intresse att studera olika typer av systemsvar givet en insignal i form av ett tidsvarierande tryck, genererat av en respirator. I detta avsnitt redovisas hur ett sådant respiratorsystem realiseras i Simulink, följt av simuleringsresultat i form av utsignaler från det respiratoriska systemet för lungvolym, transpulmonellt tryck och pleuratryck, som funktioner av tid.

5.1 Simuleringsmiljö

Av kompatibilitetsskäl med tidigare och planerade studier relaterade till fjäderkraftsmodellen i avsnitt 1.1 implementeras, i simuleringsmiljön, volymkontrollerad andning, se beskrivning i avsnitt 2.3. Abstrakt innebär detta, enligt projektets problemformulering, att givet en viss andetagsstorlek, andningsfrekvens och specifikationer för applicering av PEEP, skall ett tryck vid luftvägsöppningen genereras för att uppnå önskad kontroll av andning. Realiseringen av detta respiratorsystem i Simulink illustreras i Figur 5.1.



Figur 5.1: Realisering av volymstyrd respiratorfunktion i Simulink.

Utsignalen från detta system består av två faser: en inspirationsfas T_{insp}, då ett tryck genereras så att luftvägsflödet är konstant, och en expirationsfas T_{exp}, då respiratorn är passiv för att låta lungorna tömmas spontant. Respiratorn nyttjar återkoppling av luftvägsflödet för att generera önskat tryck. Detta kan ses i Figur 5.1, där en PID-regulator $F(s)$ under inspirationsfasen tar skillnaden mellan ett refe-

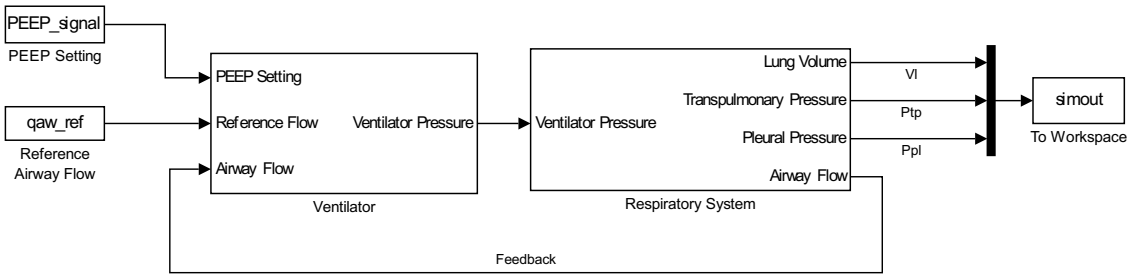
rensvärde för luftvägsflödet $R_q(s)$ och det motsvarande uppmätta[1] flödet $Q(s)$ som insignal, och genererar en trycksignal enligt

$$P_{\text{PID}}(s) = F(s)\Big(R_q(s) - Q(s)\Big).$$

När inspirationsfasen är slut nollställs regulatorn, samtidigt som den slås ifrån av ett relä, som istället kopplar på ett nolltryck motsvarande P_{BS} i föregående kapitel. Slutligen adderas eventuella PEEP-inställningar P_{PEE} till det av PID-regulatorn genererade trycket. Med beteckningarna ovan kan således styrsignalen för det respiratoriska systemet uttryckas som

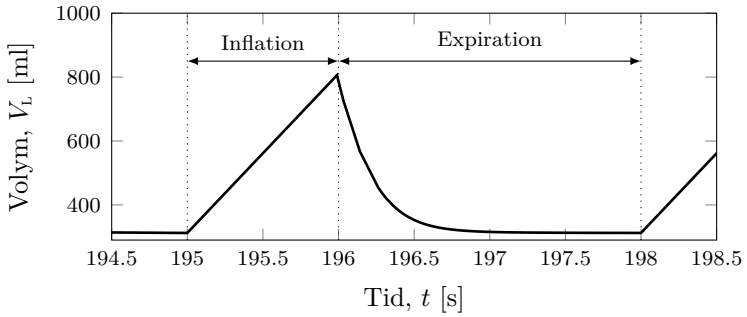
$$p_{\text{AWO}} = \begin{cases} p_{\text{PID}} + p_{\text{PEE}}, & t \in T_{\text{insp}}; \\ p_{\text{BS}} + p_{\text{PEE}}, & t \in T_{\text{exp}}. \end{cases}$$

I Figur 5.2 har respiratorsystemet från resonemanget ovan implementerats som ett undersystem, tillsammans med någon av modellerna för det respiratoriska systemet, i Figur 4.2, 4.4 eller 4.5.



Figur 5.2: Simuleringsmiljö för ett respiratoriska system kopplat till en respirator, representerat som ett blockschema i Simulink. Se text för förklaring.

En typisk volymkontrollerad andningscykel illustreras i Figur 5.3, med tidalvolym $V_{\text{T}} = 500\,\text{ml}$, inspirationsfas $T_{\text{insp}} = 1\,\text{s}$ och expirationsfas $T_{\text{exp}} = 2\,\text{s}$, efter att transienter har dött ut från ett PEEP-steg på $5\,\text{cmH}_2\text{O}$. Notera det konstanta luftvägsflödet under inspirationsfasen $q_{\text{AW}} = 500\,\text{ml/s}$.



Figur 5.3: Typisk kontrollerad ventileringscykel för respiratorn i Figur 5.1. En tidalvolym av $V_{\text{T}} = 500\,\text{ml}$ blåses med konstant flöde in i lungorna på tiden 1 s, varefter lungorna töms passivt på 2 s.

[1]Eventuella mätstörningar försummas i denna representation.

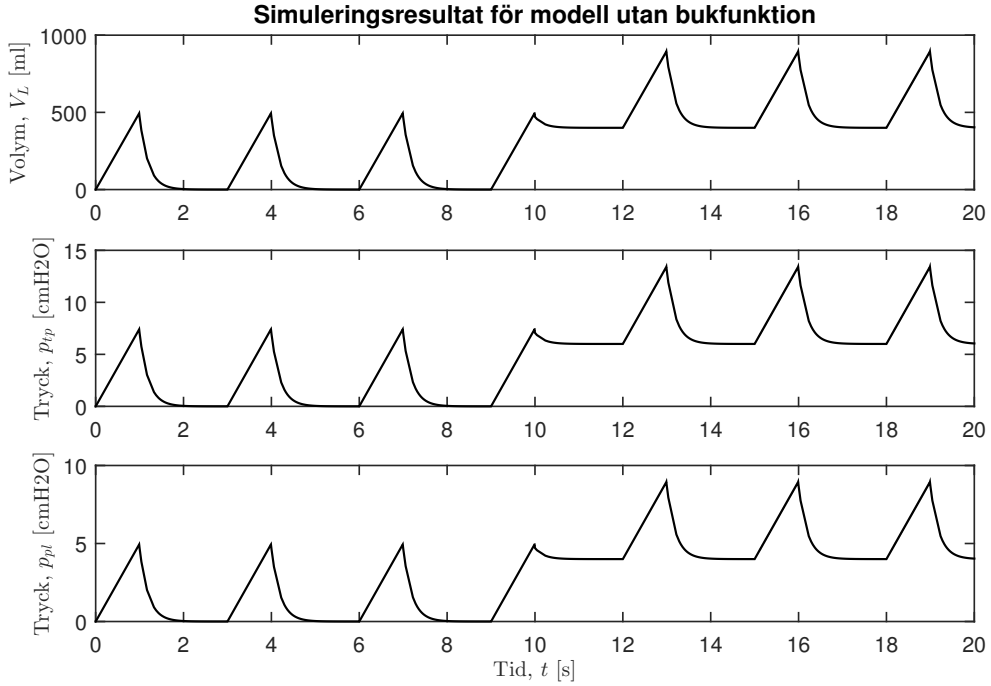
Tabell 5.1: Systemparametrar för simulering. Notera att lungelastans och eftergivlighet betraktas som icke-linjär i en av modellerna, och att eftergivlighet för bröstkorg då även ges ett annat värde.

Parameter	Symbol	Värde	Enhet
Luftvägsresistans	R_{AW}	0,005	$\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
Lungelastans	E_{L}	15	$\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-1}$
Lungeftergivlighet†	C_{L}	66,67	$\text{ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$
Bröstkorgselastans	E_{CW}	10	$\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{l}^{-1}$
Bröstkorgseftergivlighet‡	C_{CW}	100	$\text{ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$
Bukresistans	R_{ABD}	0,1	$\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
Bukeftergivlighet	C_{ABD}	1000	$\text{ml} \cdot \text{cmH}_2\text{O}^{-1}$
Luftvägstryck	p_{AWO}	10	cmH_2O
PEEP	p_{PEE}	10	cmH_2O
Tidalvolym	V_{T}	500	ml
Inspirationstid	T_{INS}	1	s
Expirationstid	T_{EXP}	2	s

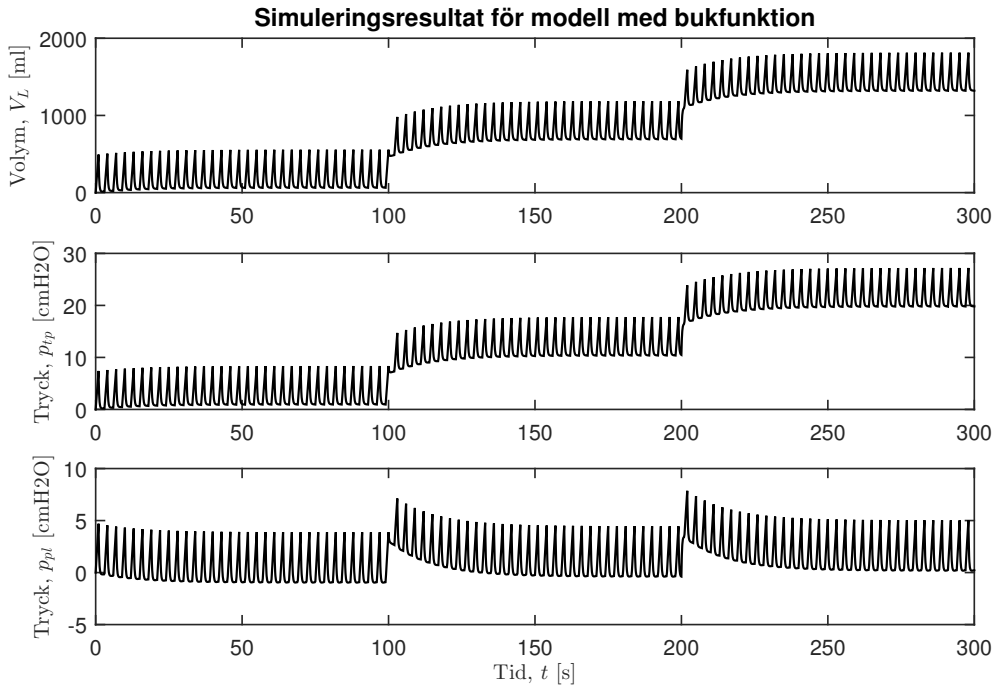
† Ickelinjär i sista modellen, (Figur 4.5 och 5.6).
‡ $C_{\text{CW}} = 200\,\text{ml/cmH}_2\text{O}$ i modellen med icke-linjär eftergivlighet.

5.2 Simuleringsresultat

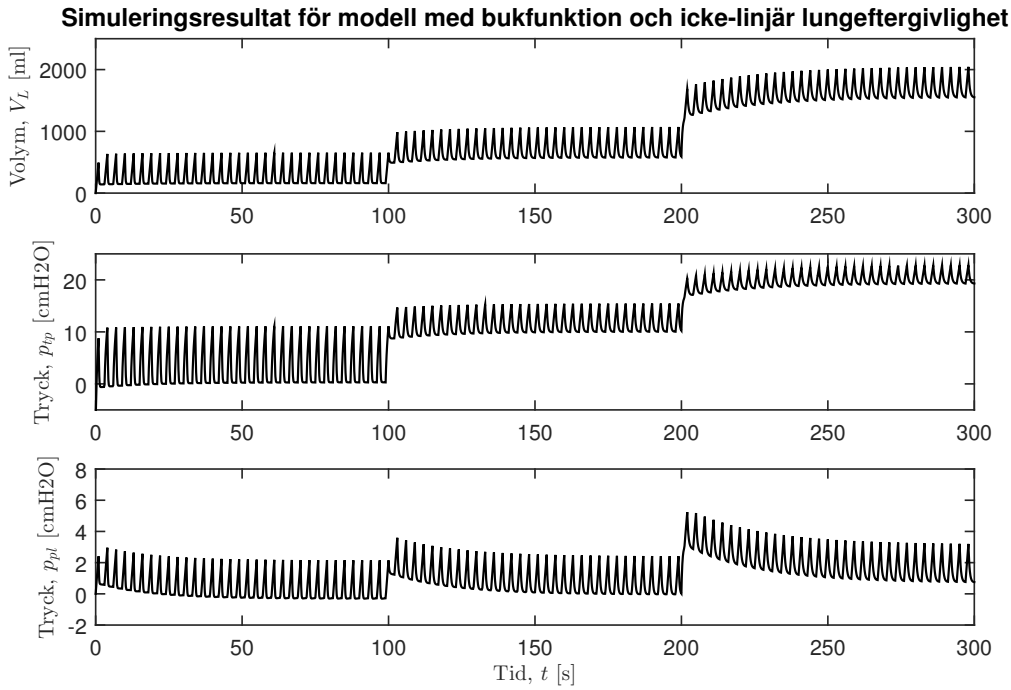
Nedan presenteras simuleringsresultat från de tre modellerna som utvecklades i kapitel 4, med parametrar redovisade i Tabell 5.1.



Figur 5.4: Uppifrån: lungvolym, transpulmonellt tryck respektive pleuratryck från den enklare modellen av lunga och bröstkorg i Figur 4.1 och 4.2. Efter 10 s tillförs ett PEEP vilket resulterar i ökad lungvolym, ökat transpulmonellt tryck samt ökat pleuratryck.



Figur 5.5: Uppifrån: lungvolym, transpulmonellt tryck respektive pleuratryck från modellen av lunga, bröstkorg och buk med statisk lungeftergivlighet. Här syns två PEEP-steg, ett vid 100 s och ett vid 200 s.



Figur 5.6: Uppifrån: lungvolym, transpulmonellt tryck respektive pleuratryck från modellen av lunga, bröstkorg och buk med icke linjär lungeftergivlighet. Även i denna modell syns ett PEEP-steg vid 100 s och ett vid 200 s. En tydlig skillnad i både transpulmonellt tryck och pleuratryck syns jämfört med föregående modell.

6
Diskussion

Diskussionsavsnittet för detta arbete inleds med en analys av simuleringsresultat från föregående kapitel. Därpå utvärderas olika val relaterade till metodik, arbetsprocess och antaganden, följt av ett avsnitt tillägnat idéer och rekommendationer för fortsatt arbete inom föreliggande arbetsområde.

6.1 Diskussion av resultat

Den initiala modellen genererar, som synes i Figur 5.4, ett påtagligt omedelbart svar på en ökning av PEEP; i detta fall på 10 $\mathrm{cmH_2O}$. Det stationära tillståndet för EELV, samt även p_{TP} och p_{PL}, efter denna stegändring i trycksignalen från respiratorn nås efter bara en ventileringscykel. Detta beteende är att förvänta av ett (respiratoriskt) system utan förmåga att tillgodose ändringar i lungvolym, utöver lungorna själva. Intresset för resultaten av denna enkla modell, utan hänsyn till bukens växelverkan med lungor och bröstkorg, ligger i att ytterligare motivera införandet av bukutrymmets betydelse för det respiratoriska systemet vid respiratorbehandling.

I Figur 5.5 visas simuleringsresultat för den första modellen i avsnittet 4.2; med implementerat bukutrymme och linjär lungeftergivlighet. Med normalvärden för lungelastans $E_{\mathrm{L}} = 15\,\mathrm{cmH_2O/l}$ och bröstkorgselastans $E_{\mathrm{CW}} = 10\,\mathrm{cmH_2O/l}$ genererar ett PEEP-steg av 10 $\mathrm{cmH_2O}$ vid tiden $t = 100\,\mathrm{s}$ ett mer dynamiskt tryck- och volymsvar, i jämförelse med Figur 5.4. I enlighet med förväntningar, givet beskrivningen av funktionen för fjäderkraftsmodellen i avsnitt 1.1, tillgodoser det snabba kärlet i bukutrymmet direkt större delen av volymförändringen påföljandes PEEP-steget. Inflation efter inflation anpassar sig sedan det långsamma kärlet successivt, tills stationärtillstånd nås vid, exempelvis, EE-nivåer för lungvolym samt pleuratryck och transpulmonellt tryck.

Det andra PEEP-steget, av samma magnitud som det första, vid tiden $t = 200\,\mathrm{s}$ genererar ett identiskt systemsvar för samtliga signaler i Figur 5.5, men med nya nivåer för stationärtillstånd. Detta i jämförelse med diskussionen om icke-linjär lungeftergivlighet i avsnitt 3.1.1, som föreslår olika tidskonstanter för lungornas undersystem vid olika trycknivåer. Simuleringsresultat av en modell som tar hänsyn till denna dynamik ses i Figur 5.6, dvs. modellen i avsnitt 4.2.1.

I denna simulering syns en tydlig skillnad mellan tidskonstanten för lungsystemet mellan de båda PEEP-stegen. Med hänvisning till den vänstra grafen i Figur 3.2, syns en ökning av lungeftergivlighet då det transpulmonella tryckets maximala värde ökar från ca 15 till 20 $\mathrm{cmH_2O}$. Detta är orsaken till fördröjning av dynamiken för systemsvaret i Figur 5.6.

För att verifiera resultatens korrekthet hålls avstämningar med uppdragsgivaren Ola Stenqvist. Under dessa avstämningar gås resultaten igenom för att bedöma hur pass väl de överensstämmer med verkligheten.

Det bör nämnas att endast systemets beteende vid excitationer, såsom olika PEEP-steg, bör betraktas som relevanta i dessa simuleringar. Exempelvis implementeras bukfunktionen genom att endast korrigera en tidskonstant $\tau_{\text{ABD}} = R_{\text{ABD}}C_{\text{ABD}}$ i diskreta steg på en logaritmisk skala (bas 10). Detta är en mycket grov men ofrivillig approximation, då data helt saknas för sådana parametrar.

6.2 Metodik och osäkerheter

Den största svårigheten med genomförandet av projektet låg i den bristande kunskapen inom ämnet medicin. Mycket tid och energi har spenderats på litteraturstudier och sökandet av förståelse för människans anatomi. Dessa delar har visserligen varit mycket intressanta, men måhända mer tidskrävande än eftertraktat. Hade mer vana för denna typ av faktainläsning funnits sedan tidigare, exempelvis var den bästa informationen finns att inhämta, hade mycket tid kunnat sparas, och därmed hade också modellen kunnat utvecklas med mer precision. Dessutom hade startsträckan för projektet möjligtvis blivit kortare, då den upplevdes som något utdragen.

6.2.1 Modellrepresentation

Under uppstarten av projektet var ett större val tvunget att göras. Då modellen som givits från uppdragsgivaren var av mekanisk typ behövdes en matematisk modell tas fram för att föra projektet framåt. Frågan ställdes då på vilken form modellen skulle vara för att på enklaste vis nå önskat resultat. Alternativen som ställdes mot varandra var att antingen behålla den ursprungliga formen, alltså mekanisk, eller att ta fram en analogi för den i form av en elektrisk krets. I valet räknades några olika faktorer in; bland annat vad gruppen skulle kännas mest bekväm med, men också vad som tidigare använts i litteratur rörande området.

Då det visade sig att de flesta tidigare projekt som liknade detta gjorts utifrån en elektrisk krets och gruppen dessutom hade mer vana av det sedan innan föll valet på att ta fram just en elektrisk analogi för den mekaniska ursprungsmodellen.

6.2.2 Val av simuleringsverktyg

Då modellen skulle simuleras i ett datorprogram var beslut tvunget att fattas om vilken typ av program som skulle användas. Valet föll på den grafiska programmeringsmiljön Simulink, med fördelar såsom överskådlighet, skalbarhet och främjande av intuitiv utveckling. Tankar fanns i början av projektet på att använda något annat programmeringsspråk, såsom Java eller C, med syftet att kunna skapa en mer skräddarsydd och användarvänlig simuleringsmiljö. Projektets tidsbegränsning och generella fokus motiverade emellertid att ett färdigt och välkänt verktyg användes för modellutveckling och simulering.

6.2.3 Val av arbetsmetodik

Arbetsmetoden som använts för aktiviteter såsom modell- och simuleringsutveckling har inneburit iteration av processen. Att upprepa det redan utförda arbetet på modellen gör att tidigare fel kan upptäckas och rättas till, dessutom har modellen för varje iteration kunnat utvecklas och bli mer avancerad och därmed komma ett steg närmare uppsatt mål. Att arbeta på ett annat vis hade varit i det nästa omöjligt då arbetet i princip tvunget måste utföras stegvis på grund av att alla steg bygger på att det föregående färdigställts.

6.2.4 Förenklingar

Modelleringsarbetet har utförts under vissa abstraktionsantaganden för att minska antalet frihetsgrader och förenkla arbetsprocessen och valideringen. Som det beskrevs i avsnitt 3.1 betraktas lungor och luftvägar som ett enda system, bestående av en rörformad ledning ansluten till ett enda expansionsbenäget kärl. Således försummas information om varierande luftvägsresistans, som enligt Poiseuilles lag, ekvation (2.2), är en funktion av ledningsradie, och skiljer sig mycket mellan luftstrupe, bronker och bronkioler. Flödesresistans beror även av hastigheten för flödet genom ledningen, vilket uppmärksammades i avsnitt 3.1.2. Denna dynamik har, med hänsyn till dess uppskattade minimala inverkan på resultat, även den försummats i valet av relevanta egenskaper för vår modell.

Vid detaljstudier av det respiratoriska systemet, som de föreslagna ovan, kan det även vara av värde att uppmärksamma mer subtila egenskaper av gasflödet. Tröghetsobservationer vid gasförflyttning, som beskrevs i avsnitt 2.1.2, kan i vår elektriska analogi implementeras som en induktor, i serie med dess associerade resistor motsvarande luftvägsresistans. Med ovan beskrivna förenklingar fanns dock ingen anledning att införa sådana element i föreliggande modeller.

Som nämnt i avsnitt 3.1.1 och 4.2.1 betraktas tryck–volymförhållanden för bröstkorgen som linjära, i synnerhet för större tryck och volymer. Denna approximation kan i vissa hänseenden betraktas som relativt grov. En justerad korrelation $R^2 = 0{,}89$ observerades för linjäranpassning till data för lungfriska patienter; i högra diagrammet i Figur 3.2. Analysen av icke-linjäriteter ses i detta arbete närmast som en utvidgning av det specificerade syftet, och således som en mindre faktor i det övergripande resultatet. Med denna bakgrund vill vi reservera noggrannare realiseringar av denna dynamik för fortsatt arbete, tillsammans med all övrig förbättring av parameterkonfiguration.

Vidare är redovisade och nyttjade data för icke-linjära tryck-volymförhållanden rätteligen inte representativa för en hel ventilationscykel. Mätningarna i Figur 3.2 är, som nämnt i figurbeskrivningen, noterade vid EI-position, och motsvarar således inte exakt respirationsdynamiken under den expiratoriska fasen. För en korrekt implementation av hysteresfenomenet i tryck-volymrelationerna krävs en mätning av lungvolymens derivata. Vid positivt flöde ner i lungorna, nyttjas tryck-volymsamband för inflation, och för negativ volymderivata används expiratoriska data.

I modellen bortsågs även från skillnaden i det hydrostatiska tryck som lungan utsätts för. På grund av lungans tyngd och kroppens position (liggande på rygg) blir det hydrostatiska trycket i lungan ojämnt fördelat, och olika delar av lungan kommer

vid respiratorbehandlingen att expandera lättare än andra. Exempelvis inflateras lungvävnad närmare bröstkorgen i större utsträckning än närmare ryggraden. Detta påverkar givetvis resultatet i avseendet att simuleringen inte fullständigt avspeglar verkligheten. I en utveckling av modellen kan lungan delas upp i flera skikt med olika värden för eftergivlighet. Möjligtvis skiljer sig även bukens beteende och växelverkan med bröstkorg och diafragma, med avseende på skillnaden i hydrostatiskt tryck.

6.3 Rekommendationer för fortsatt arbete

Nedan presenteras idéer och förslag som under projektets gång har uppenbarat sig, men som ligger utanför området av omedelbart intresse. Några rekommendationer är förbundna med anatomiska och respirationsmekaniska vidaretolkningar och utvecklingar, medan andra berör rent modell- och simuleringsrelaterade aspekter.

6.3.1 Hydrostatiskt tryck

I en vidareutveckling av modellen kan det hydrostatiska tryckets påverkan på lungan inkluderas. Lungan skulle då kunna delas upp i flera skikt. Dessa skikt (delar av lungan) ges olika mekaniska egenskaper och parallellkopplas. Det hydrostatiska trycket kan motsvaras genom att applicera olika värden på eftergivlighet i skikten. De delar med högre värden på eftergivlighet kommer då expandera mer, motsvarande bygga upp en större volym, än de delar med lägre eftergivlighet. Därför skulle även den maximala volymen i de olika skikten av lungan behöva begränsas.

Då inhomogeniteten i lungan vid resiratorbehandling är en bidragande faktor till eventuella lungskador är detta en mycket relevant utveckling av modellen. Även PEEP-stegets inverkan på homogeniteten och motverkande av kollaps skulle bli tydligare, vilket också motiverar denna utveckling.

6.3.2 Simuleringsmiljö

Tidigare i kapitlet diskuterades det kring valet av simuleringsverktyg, se 6.2.2. Problematiken som uppstår med det nuvarande verktyget Simulink är att användarvänligheten får stå tillbaka för underlättandet av modelluppbyggandet som programmet medför. Önskvärt hade därför varit att till beräkningsverktyget kunna koppla ett fristående datorprogram där möjlighet att mata in nödvändig data, såsom ålder, kön och sjukdomar samt från programmet erhålla korrekta respiratorinställningar, finns. Ett exempel på sådan program är GUIDE som finns i MATLAB, det går även att applicera på Simulink.

7
Slutsatser

För att uppnå projektets syfte att ta fram en datorbaserad simuleringsmodell, motsvarande Stenqvists fjäderkraftsmodell, sattes under uppstarten fem delmål upp. Det första av dessa delmål var att ta fram en initial modell där buken åsidosätts. Resultat av första delmålet går att finna i avsnitt 4.1. För den initiala modellen togs både en elektrisk analogi samt Simulinkmodell fram. Liknande modeller fanns att finna i tidigare avhandlingar inom samma område vilket förenklade uppstartsprocessen då dessa användes som inspiration. Då den initiala modellen ansågs färdig påbörjades arbetet att inkludera bukutrymmet i den befintliga elektriska analogin för modellen.

För att inkludera bukutrymmet modifierades den initiala modellen, se avsnitt 4.2. Då dessa förändringar genomförts och överföringsfunktioner beräknats var det dags att utveckla den initiala Simulinkmodellen för att lägga till bukutrymmet även här. Efter ytterligare iterationer av modellen med bukutrymmet där bland annat parameterkonfiguration genomförts anses projektets huvudsyfte vara uppfyllt.

Modellen som tagits fram anses fylla sitt syfte. Avsikten med den är att den ska kunna vara till användning för läkare för att kunna avläsa respiratorinställningars effekt på lungan beroende på bröstkorgens och lungans eftergivlighet. I modellen kan inställningar för tidalvolym, ventilationsfrekvens och PEEP varieras. Även egenskaper hos patienten såsom bröstkorgseftergivlighet och lungeftergivlighet kan ställas in och utifrån detta erhålls en graf över både det transpulmonella trycket och pleuratrycket. Modellen kan därmed visa vilken effekt nämnda respiratorinställningar har på lungan beroende på lungans och bröstkorgens eftergivlighet, vilket kan vara till nytta både vid individanpassning av respiratorbehandlingen och i utbildningssyfte. Modellen kan även användas för att på ett enkelt sätt ta fram eftergivligheten om övriga parametrar i systemet är kända.

Litteratur

[1] J. J. Marini, "Mechanical ventilation: Past lessons and the near future", *Critical Care*, vol. 17, nr Suppl 1, S1, jan. 2013. DOI: 10.1186/cc11499. URL: http://ccforum.com/content/17/S1/S1 (se s. 1).

[2] O. Stenqvist et al., "Lung elastance and transpulmonary pressure can be determined without using oesophageal pressure measurements", *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 56, nr 6, ss. 738–747, 23 april 2012. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2012.02696.x (se s. 1, 7, 9, 13, 22).

[3] C. Grivans, "Transpulmonary pressure during mechanical ventilation", examensarb., Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, 2014. URL: http://hdl.handle.net/2077/34396 (hämtad 2015-02-09) (se s. 1–3, 5, 15, 16, 27).

[4] A. Thompson och B. N. Taylor, *Guide for the use of the international system of units (SI)*, 2 uppl., ser. Special Publication 811, NIST, Gaithersburg, MD 20899, mars 2008, s. 47. URL: http://physics.nist.gov/cuu/pdf/sp811.pdf (hämtad 2015-03-09) (se s. 7, 12).

[5] D. U. Silverthorn et al., *Human Physiology: An Integrated Approach*, 6 uppl. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Education, 2013 (se s. 7, 8, 10–12, 14).

[6] C. Nordling och J. Österman, *Physics Handbook: For Science and Engineering*, 8 uppl. Lund: Studentlitteratur, 2006 (se s. 7).

[7] G. K. Batchelor, *An Introduction to Fluid Dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000, ss. 212–213 (se s. 8).

[8] D. R. Lide, red., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 85 uppl., Boca Raton, Florida: CRC Press, 2004, kap. 2, s. 55 (se s. 8).

[9] Redaktörerna på Encyclopædia Britannica. (14 jan. 2015). Reynolds number, Encyclopædia Britannica, URL: http://global.britannica.com/EBchecked/topic/500844/Reynolds-number (hämtad 2015-03-15) (se s. 8).

[10] A. R. Hambley, *Electrical Engineering: Priciples and Applications*, International Edition. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Education, 2013 (se s. 8, 19, 20, 26).

[11] C. Sullivan. (2004). Lumped fluid systems, Dartmouth College, URL: http://www.dartmouth.edu/~sullivan/22files/Fluid_sys_anal_w_chart.pdf (hämtad 2015-15-14) (se s. 8).

[12] O. Stenqvist och S. Lundin, ”Lung elastance and transpulmonary pressure may be determined without using esophageal pressure measurements”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 190, nr 1, s. 120, 1 juli 2014. DOI: 10.1164/rccm.201402-0313LE (se s. 9).

[13] O. Stenqvist et al., ”Transpulmonary pressure and lung elastance can be estimated by a PEEP-step manoeuvre”, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 59, nr 2, ss. 185–196, 2 dec. 2014. DOI: 10.1111/aas.12442 (se s. 9).

[14] J. Ráfl, ”Artificial ventilation simulator”, examensarb., Czech Technical University in Prague, 2008. URL: http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/_media/vyuka/thesis_rafl.pdf (hämtad 2015-03-13) (se s. 9–13, 23).

[15] T. W. Marcy och G. S. Davis, ”Anatomy of the respiratory system”, i *Medical Management of Pulmonary Diseases*, T. W. Marcy, red., 1 uppl., New York, NY: Marcel Dekker Inc, 1999, kap. 1 (se s. 11, 12).

[16] B. Sonesson. (2015). Mediastinum, Nationalencyklopedin, URL: http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/mediastinum (hämtad 2015-04-28) (se s. 12).

[17] M.-J. Peng och N.-S. Wang, ”Anatomy of the pleura”, i *Pleural Disease*, ser. Lung Biology in Health and Disease, D. Bouros, red., 1 uppl., Boca Raton, Florida: CRC Press, 2004, kap. 2 (se s. 12).

[18] S. Sircar, *Principles Of Medical Physiology*, 1 uppl. Thieme Medical Publishers, 2008, kap. 49 (se s. 13).

[19] F. P. Primiano Jr., ”Measurements of the respiratory system”, i *Medical Instrumentation: Application and Design*, J. G. Webster, red., 4 uppl., Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2010, kap. 9 (se s. 13, 17–22, 25).

[20] Allt om Vetenskap. (26 april 2011). Konstgjord andning?, URL: http://www.alltomvetenskap.se/nyheter/konstgjord-andning (hämtad 2015-02) (se s. 14).

[21] C.-J. Cederwall, ”Sjuksköterskans roll vid urträning av den respiratorbehandlade patienten på IVA”, examensarb., Göteborgs universitet, 2007 (se s. 14).

[22] R. L. Chatburn, ”Engineering principles applied to mechanical ventilation”, i *Engineering in Medicine and Biology Society*, Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE (Cancún, Mexiko, 17–21 sept. 2003), vol. 1, IEEE, 2003, ss. 406–410. DOI: 10.1109/IEMBS.2003.1279689 (se s. 15, 25).

[23] D. R. Hess et al., *Respiratory Care: Principles and Practice*, 2 uppl. Sudbury, Massachusetts: Jones och Bartlett Learning, 2012 (se s. 15, 16).

[24] A. Larsson et al., ”Ventilation vid ards: Respirator, bukläge, no eller konstgjord lunga?”, *Läkartidningen*, vol. 97, nr 17, ss. 2058–2063, april 2000 (se s. 15, 16).

[25] B. Blom-Bülow. (2015). Ards, Nationalencyklopedin, URL: https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/ards (hämtad 2015-05-07) (se s. 15).

[26] (2015). Lungödem, Nationalencyklopedin, URL: www.ne.se/uppslagsverk/ordbok/svensk/lung%C3%B6dem (hämtad 2015-05-18) (se s. 15).

[27] J.-D. Ricard et al., "Ventilator-induced lung injury", *European Respiratory Journal*, vol. 22, nr 42, ss. 2–9, 1 aug. 2003. DOI: 10.1183/09031936.03.00420103 (se s. 15).

[28] L. Uttman, "Computer simulation - a tool for optimisation of ventilator setting in critical lung disease", eng, diss., Department of Clinical Physiology at Lund University, 2002, s. 102 (se s. 15).

[29] A. Diez et al., "Defending the lung from injury", 21 juli 2011. URL: http://respiratory-care-sleep-medicine.advanceweb.com/Features/Articles/Lung-Injury.aspx (hämtad 2015-05-18) (se s. 15, 16).

[30] J. Malmquist. (2015). Andningsvvikt, Nationalencyklopedin, URL: www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/andningssvikt (hämtad 2015-05-18) (se s. 16).

[31] J. G. Webster, red., *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, 2 uppl., vol. 5, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, april 2006, s. 367 (se s. 18).

[32] J. G. Venegas et al., "A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve.", *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, vol. 84, nr 1, ss. 389–395, 1998. URL: http://jap.physiology.org/content/84/1/389 (se s. 18, 19).

[33] C. A. Stahl et al., "Determination of 'recruited volume' following a peep step is not a measure of lung recruitability.", eng, *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 59, nr 1, ss. 35–46, jan. 2015. DOI: 10.1111/aas.12432 (se s. 18, 19, 29).

[34] O. Beckman. (2015). Hysteres, Nationalencyklopedin, URL: http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/hysteres (hämtad 2015-05-18) (se s. 18).

[35] T. Eriksson. (2015). Bernoullis ekvation, Nationalencyklopedin, URL: http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/bernoullis-ekvation (hämtad 2015-03-09) (se s. 22).

[36] J. P. Wiener-Kronish et al., "Pleural liquid pressure in dogs measured using a rib capsule", *Journal of Applied Physiology*, vol. 59, nr 2, ss. 597–602, aug. 1985. URL: http://jap.physiology.org/content/59/2/597 (se s. 22).

[37] R. B. George, *Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (se s. 22).

[38] A. Baydur et al., "A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique", *The American Review of Respiratory Disease*, vol. 126, nr 5, ss. 788–791, nov. 1982 (se s. 22).

[39] B. Lennartsson, *Reglerteknikens grunder*. Lund: Studentlitteratur, 2002, kap. 4 (se s. 23, I, II).

[40] Mathworks. (2015). Simulink documentation, URL: http://se.mathworks.com/help/simulink/ (hämtad 2015-05-17) (se s. 25).

[41] C. L. Phillips et al., *Signals, Systems and Transforms*, International Edition, 4 uppl. New York City, New York: Pearson Education, 2008 (se s. I).

[42] G. J. Whitrow. (15 juli 2013). Pierre-simon, marquis de laplace, Encyclopædia Britannica, URL: http://global.britannica.com/EBchecked/topic/330320/Pierre-Simon-marquis-de-Laplace (hämtad 2015-04-21) (se s. I).

[43] Redaktörerna på Encyclopædia Britannica. (13 aug. 2013). Laplace transform, Encyclopædia Britannica, URL: http://global.britannica.com/EBchecked/topic/330345/Laplace-transform (hämtad 2015-04-21) (se s. I).

[44] G. B. Folland, *Fourier Analysis and Its Applications*, 4 uppl., ser. Pure and applied undergraduate texts. Providence, Rhode Island: American Mathematical Society, 1992, kap. 8 (se s. I, II).

A

Laplacetransformen

I detta projekt används simuleringsverktyget Simulink för modellbaserad design och simulering av det respiratoriska systemet med hjälp av blockdiagram. För kontinuerliga signaler och system beskrivs dessa funktionsblock medelst den komplexa variabeln s i *Laplacedomänen*. Nedan förklaras och presenteras konceptet för *Laplacetransformen*[1] i dess mest grundläggande och kärnfulla form.

Laplacetransformen är ett vanligt och praktiskt verktyg vid analys av dynamiska system, som beskrivs av linjära differentialekvationer. Dessa omvandlas efter transformering till algebraiska uttryck, och kan analyseras på mer bekväma sätt [39]. Nedan ges en formell definition av Laplacetransformen, följt av några viktiga egenskaper, se Tabell A.1, samt tillämpningar på differentialekvationer i samband med linjära, tidsinvarianta system.

Definition. Antag att funktionen $f(t)$ är styckvis kontinuerlig på den positiva reaxeln och att $f(t) = 0$ för $t < 0$. Den enkelsidiga **Laplacetransformen**, definierad för alla reella tal $t > 0$, är funktionen $F(s)$, definierad av

$$F(s) = \mathscr{L}\{f\}(s) = \int_0^\infty f(t)e^{-st}\,\mathrm{d}t, \tag{A.1}$$

där $s = \sigma + j\omega$, $j = \sqrt{-1}$ och $\sigma, \omega \in \mathbb{R}$, är den komplexa Laplacetransformvariabeln. Om $|f(t)| \leq Ce^{at}$, för något $C \geq 0, a \in \mathbb{R}$, så är (A.1) definierad för $\operatorname{Re} s > a$ [44].

Anmärkning. I den rigorösa matematiska teorin för Laplacetransformen görs vissa utvidgningar av funktionerna för vilka Laplacetransformen existerar. Vi skall dock i detta arbete endast behandla signaler $f(t)$, sådana som de beskrivs ovan.

Överföringsfunktioner

Antag att ett linjärt dynamiskt system uppvisar ett samband mellan insignal, $x(t)$, och utsignal, $y(t)$, som ges av en ordinär differentialekvation med konstanta koefficienter:

$$\sum_{k=0}^{n} a_k \frac{\mathrm{d}^k y(t)}{\mathrm{d}t^k} = \sum_{k=0}^{m} b_k \frac{\mathrm{d}^k x(t)}{\mathrm{d}t^k}. \tag{A.2}$$

Systemet antas befinna sig i vila vid tiden $t = 0$, så att alla begynnelsevärden och deras respektive derivator är lika med noll. Laplacetransformering av den generella

[1] Uppkallad efter den franske matematikern, astronomen och fysikern Pierre-Simon, Marquis de Laplace (1749–1827) [41]–[43].

Tabell A.1: Laplacetransformens egenskaper. Tidsfunktioner listas till vänster; motsvarande Laplacetransform till höger. Parametrarna a, b och c är konstanter med $a, b > 0$ och $c \in \mathbb{C}$ [44, tab. 3].

	Egenskap	Tidsdomän, $f(t), t \geq 0$	Laplacedomän, $F(s)$
1.	Linjäritet	$af(t) + bg(t)$	$aF(s) + bG(s)$
2.	Frekvensderivata	$tf(t)$	$-F'(s)$
3.	Generell frekvensderivata	$t^n f(t)$	$(-1)^n F^{(n)}(s)$
4.	Derivata	$f'(t)$	$sF(s) - f(0)$
5.	Generell derivata	$f^{(n)}(t)$	$s^n F(s) - \sum_{k=1}^{n} s^{n-k} f^{(k-1)}(0)$
6.	Frekvensintegration	$t^{-1} f(t)$	$\int_s^\infty F(\sigma)\,\mathrm{d}\sigma$
7.	Faltning	$f(t) * g(t)$	$F(s) \cdot G(s)$
8.	Integration	$\int_0^t f(\tau)\,\mathrm{d}\tau$	$s^{-1} F(s)$
9.	Skalning	$f(at)$	$a^{-1} F(a^{-1} s)$
10.	Frekvensförskjutning	$e^{-ct} f(t)$	$F(s + c)$
11.	Tidsförskjutning	$f(t - a)\theta(t - a)^\dagger$	$e^{-as} F(s)$

† Heavisides stegfunktion, $\theta(t - a)$, antar värdet 0 för $t < a$ och värdet 1 för $t > a$.

differentialekvationen (A.2), enligt deriveringsegenskapen för Laplacetransformen, se rad 5 i Tabell A.1, ger då följande algebraiska uttryck:

$$Y(s) \sum_{k=0}^{n} a_k s^k = X(s) \sum_{k=0}^{m} b_k s^k. \tag{A.3}$$

Med enkla manipulationer av (A.3) erhålles den så kallade *överföringsfunktionen* $H(s)$ för systemet, från insignal till utsignal, som en division av två polynomuttryck [39]:

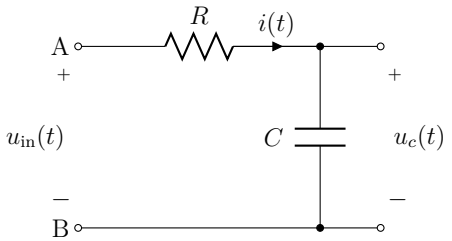
$$\frac{Y(s)}{X(s)} = \frac{\sum_{k=0}^{m} b_k s^k}{\sum_{k=0}^{n} a_k s^k} \equiv H(s). \tag{A.4}$$

I detta arbete behandlas överföringsfunktioner av typen (A.4) endast med $m, n \leq 1$.

B

Grundläggande analys av RC-kretsar

Till analys av de elektriska kretsar, som ligger till grund för modellen av det respiratoriska systemet, har ett antal grundläggande egenskaper och samband för resistor-kondensatorkretsar (RC-kretsar) nyttjats. Nedan ges en kort framställning av dessa, med utgångspunkt i den generiska RC-krets, vars kretsschema beskrivs i Figur B.1.



Figur B.1: Generisk RC-krets. En resistor R och kondensator C kopplade i serie.

Grundläggande samband

Den tidsberoende strömmen, $i(t)$, genom en kondensator beror på spänningsförändringen, $u_c(t)$, över kondensatorn:

$$i(t) = C\frac{\mathrm{d}u_c(t)}{\mathrm{d}t}. \tag{B.1}$$

Ohms lag beskriver förhållandet mellan elektrisk spänning, u, resistans, R, och ström, i, enligt:

$$u = Ri. \tag{B.2}$$

Elektrisk laddning q i en kondensator med kapacitansen C är linjär mot spänningen och erhålls genom:

$$q = Cu. \tag{B.3}$$

Ur föregående formler (B.1)–(B.3) erhålls följande samband för spänningen över en kondensator:

$$u_c(t) = \frac{1}{C}\int_0^t i(\tau)\,\mathrm{d}\tau. \tag{B.4}$$

Den totala kapacitansen av två seriekopplade kondensatorer, C_1 och C_2, beräknas enligt:

$$C_{\text{tot}} = \frac{1}{\frac{1}{C_1} + \frac{1}{C_2}}. \tag{B.5}$$

Uppladdning och urladdning

Spänningen över en kondensator som laddas ur genom en resistor minskar exponentiellt enligt:

$$u_c(t) = u_0 e^{-t/RC}, \tag{B.6}$$

där u_0 är kondensatorspänningen vid tiden $t = 0$ och $\tau = RC$ [s] är kretsens tidskonstant.Om istället kondensatorn laddas upp av en spänning u_{in} ökar spänningen över den enligt:

$$u_c(t) = u_{\text{in}} \left(1 - e^{-t/\tau}\right). \tag{B.7}$$

Dessa båda samband kommer från lösningen till en differentialekvation som fås efter applicering av Kirchhoffs första lag i kretsen B.1. För en kortslutning mellan noderna A och B erhålles den homogena ekvationen:

$$\frac{\mathrm{d}u_c(t)}{\mathrm{d}t} + \frac{1}{RC} u_c(t) = 0.$$

Då istället en spänning $u_{\text{in}}(t)$ läggs på mellan noderna A och B fås den inhomogena ekvationen:

$$\frac{\mathrm{d}u_c(t)}{\mathrm{d}t} + \frac{1}{RC} u_c(t) = \frac{1}{RC} u_{\text{in}}(t).$$

Överföringsfunktioner

För förklaring av begreppet *överföringsfunktion*, samt variabeln s, se Appendix A. Överföringsfunktionen mellan inspänning och spänningsfallet över kondensatorn karakteriseras av

$$\frac{U_c(s)}{U_{\text{in}}(s)} = \frac{1}{RCs + 1}. \tag{B.8}$$

Strömmen i kretsen givet inspänning fås med (B.1) och (B.8):

$$\frac{I(s)}{U_{\text{in}}(s)} = \frac{Cs}{RCs + 1}. \tag{B.9}$$