



Christian Fellner, BSc

Analysis and Simulation of the CNSystems CNAP VERIFI Controller

MASTER'S THESIS

to achieve the university degree of

Diplom-Ingenieur

Master's degree programm: Biomedical Engineering

submitted to

Graz Univerity of Technology

Supervisor:

Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Hermann Scharfetter

Institut für Medizintechnik
Technische Universität Graz
Stremayrgasse 16, A-8010 Graz

Second Supervisor:

Dr. Dipl.-Ing. Jürgen Fortin

Graz, März 2019

AFFIDAVIT

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources, and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources. The text document uploaded to TUGRAZonline is identical to the present master's thesis dissertation.

..... date (signature)

Diplomarbeit : Analyse und Simulation des CNSystems CNAP VERIFI Controller

Zusammenfassung

Die kontinuierliche, nichtinvasive Blutdruckmessung mit der CNAP Technologie von CN-Systems Medizintechnik, Graz, basiert auf dem VERIFI Controller. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der VERIFI-Controller beschrieben, mit dem publizierten Verfahren nach Penáz verglichen und eine Simulationsumgebung, dem CNAP Simulator, für die CNAP Technologie inklusive dem VERIFI Controller in Betrieb genommen, weiterentwickelt und mit vorhandenen klinischen Daten als Testdaten-Set ausgestattet. Die Testdaten wurden für die Verwendung im CNAP Simulator aufbereitet und mit Simulationseigenschaften für die Messung parametrisiert. Die daraus gewonnenen Daten konnten anhand der zukünftigen Norm ISO 81060-3 ausgewertet und die Fähigkeit des CNAP Simulators, die CNAP Technologie und den VERIFI Controller korrekt zu simulieren, positiv bewertet werden. Die Möglichkeit, den CNAP Simulator firmenintern und auch mit einem erweiterten Datenset für Produktzulassungen zu verwenden, wurde diskutiert und ebenfalls positiv bewertet.

Schlüsselwörter: Blutdruckmessung - CNAP - nichtinvasiv - kontinuierlich - Regelkreis - Penáz - VERIFI - 81060-3

Master thesis: Analysis of the CNSystems CNAP VERIFI Controller

Abstract

The continuous, noninvasive blood pressure measurement with CNAP technology by CNSystems Medizintechnik, Graz, is based on the VERIFI Controller. In this thesis the VERIFI controller was described, evaluated and compared to the Penaz principle. Furthermore, a simulation environment, the CNAP Simulator, was developed and fitted with existing clinical data as test data set for simulation purposes. This data set was parametrized according to the available data, based on different criteria. Simulated data was compared according to ISO 81060-3 and thus the CNAP Simulator evaluated to correctly simulate the CNAP technology and the VERIFI controller. The CNAP Simulator was assessed to be both feasible for internal use at CNSystems and for regulatory approval purposes with an extended data set.

Keywords: blood pressure measurement - CNAP - noninvasive - continuous - control loop - penaz - vascular unloading - 81060-3

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Anatomische Grundlagen	9
1.1.1	Aufbau des Herz-Kreislauf-Systems	9
1.1.2	Aufbau der Blutgefäße	11
1.2	Lokalisation, Eigenschaften und Parameter relevanter Arterien	12
1.3	Physiologische Grundlagen des Blutes und des Blutdrucks	12
1.3.1	Funktioneller Aufbau der Blutgefäße	13
1.3.2	Störungen des Kreislaufsystems	14
1.3.3	Entstehung und Parameter des Blutdrucks	15
1.4	Regelungstechnische Grundlagen	17
1.5	Grundlagen der Blutdruckmessung	20
1.5.1	Invasive Blutdruckmessung	20
1.5.2	Nichtinvasive Blutdruckmessung	21
1.5.3	Anwendungsgebiete und Risiken der Blutdruckmessmethoden	24
1.6	CNAP Technologie	25
1.6.1	CNSystems Medizintechnik	25
1.6.2	Vorgängergerät Task Force Monitor	25
1.6.3	CNAP Sensor	25
1.6.4	Messung mit der CNAP Technologie	26
1.6.5	VERIFI Algorithmus	27
1.7	CNAP Monitor 500	28
1.8	Rechtliche Rahmenbedingungen	30
1.8.1	Medizinprodukteverordnung	30
1.8.2	Klassifizierung gemäß Medizinprodukteverordnung	30
1.8.3	Grundlegende Anforderungen	30
1.9	Genauigkeit	31
1.10	Anwendbare Normen	31
1.11	Aufgabenstellung	32
2	Methoden	34
2.1	Nichtinvasive, kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Vascular Unloading am Finger	34
2.1.1	Zusammenhang von Absorption und Druck im Finger und in der Manschette	34

2.1.2	Bestandteile des Messsystems	36
2.1.3	Funktionsprinzip	38
2.1.4	Analyse der Softwareimplementierung und Regler	40
2.2	Analyse des VERIFI-Algorithmus zur Nachjustierung des Arbeitspunktes	41
2.3	CNAP Simulator	41
2.3.1	Technische Basis des CNAP Simulators	43
2.4	S-Kurve und Physiologie	45
2.5	Umbaumaßnahmen	46
2.5.1	Analyse der Ausgangsversion	46
2.5.2	Umbau auf die Version 5.0	46
2.5.3	Änderung der Zeitbasis	47
2.5.4	Kontinuierliche Blutdruck-Regelung	47
2.6	Eingabemethoden und Parameter des CNAP Simulator	47
2.7	Ausgabemethoden und -Werte	48
2.8	Nomenklatur	48
2.9	Anforderungen und Auswertungen entsprechend des Normentwurfs ISO 81060-3	49
2.9.1	Referenzgeräte	50
2.9.2	Anforderungen an Probanden und Verteilung	50
3	Ergebnisse	52
3.1	Signaltheoretische Anforderungen zur Blutdruckmessung	52
3.2	Vascular Unloading nach Peñáz	53
3.2.1	Vereinfachter Regelkreis für Vascular Unloading	53
3.2.2	Kompletter Regelkreis für Vascular Unloading nach Peñáz	55
3.2.3	Regelungstechnische Beschreibung des Vascular Unloading Prin- zips nach <i>Peñáz</i>	55
3.3	CNAP VERIFI Controller	58
3.3.1	Kompletter Regelkreis des VERIFI Controllers	58
3.3.2	Regelungstechnische Beschreibung des VERIFI Controllers	60
3.3.3	Wesentliche Hilfsfunktionen	61
3.3.4	Berechenbarkeit und Simulierbarkeit	62
3.4	CNAP Simulator	63
3.4.1	Software-Umgebung zur Inbetriebnahme	66
3.4.2	Beschreibung der Python-Files zur Automatisierung	70
3.4.3	Bekannte Abweichungen von CNAP Firmware	70

3.4.4	Testdaten	71
3.4.5	Analyse (Stage 3) der Daten für das Testdaten-Set	73
3.4.6	Simulationsergebnisse	73
3.4.7	Ergebnisse des CNAP Simulators im Vergleich zur CNAP Messung	74
3.4.8	Verifizierung	87
3.4.9	Bewertung des CNAP Simulators im Rahmen der IEC 62304	87
3.4.10	Bewertung und Verwendbarkeit für die Entwicklung	88
3.5	Norm-Entwurf-Anforderungen und Grundlegende Anforderungen	88
3.6	Bewertung und Verwendbarkeit des CNAP Simulators für die Zulassung	89
4	Diskussion	91
4.1	Vergleich <i>Peňáz-VERIFI</i>	91
4.2	VERIFI-Analyse	91
4.3	Simulation von Blutdrucksignalen	92
4.4	CNAP Simulator	92
4.5	Bewertung des Simulators im Rahmen der IEC 62304	93
4.6	Verbesserungskonzepte und zukünftige Entwicklung	93
4.6.1	CNAP Simulator	93
4.7	Rechtsschutz und Patentierung	94
4.8	Norm-Entwurf ISO 81060-3 und Grundlegende Anforderungen	95
5	Literatur	96

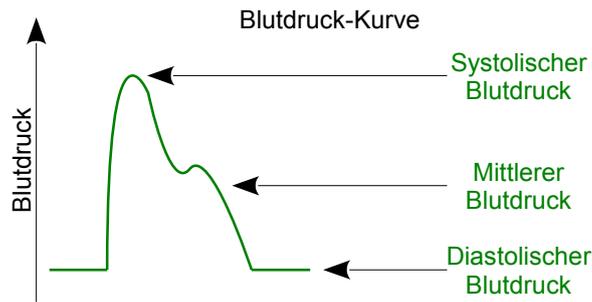


Abbildung 1: Typische Blutdruckkurve eines gesunden Menschen

1 Einleitung

Die Messung des Blutdrucks ist seit den ersten Versuchen im Jahr 1733 eine der zentralen Aufgabenstellungen der Medizintechnik. Während die ersten Messungen noch invasiv, also gewebsverletzend, durchgeführt wurden, entwickelten sich hundert Jahre später erste Methoden den Blutdruck auch nichtinvasiv aufzunehmen. Beide Ansätze, sowohl die invasive als auch die nichtinvasive Messung, sind heute verbreitet. Die invasive Messung bedient sich dabei der Öffnung einer Arterie und der direkten Druckmessung über einen Drucksensor. Die nichtinvasive Messung läuft routinemäßig über eine Messung am Oberarm oder Handgelenk mittels eines Sphygmomanometers. [1]

Der Blutdruck ist allerdings keine konstante Größe, da durch die Kontraktion der Herzkammer das Blut schubweise ausströmt. Es entsteht eine charakteristische Blutdruckkurve, deren Form vom Zustand des Herzens und der Gefäße sowie vom Messort abhängt. Das Maximum dieser Kurve bezeichnet wird als systolischer, das Minimum als diastolischer Blutdruck bezeichnet, dies wird in Abbildung 1 dargestellt. Der mittlere Blutdruck entspricht für periphere Gefäße 66% des diastolischen Drucks plus 33% des systolischen Blutdrucks, und wird bei kontinuierlichen Messmethoden auch direkt als Mittelwert aller Blutdruckwerte über einen Herzzyklus berechnet.

Ebenfalls ändert sich der Blutdruck mit der Aktivität, der Tageszeit, der Atmung und nicht zuletzt mit dem Gesundheitszustand. Aus diesen Gründen sind neben dem absoluten Blutdruck auch die Kurvenform und die zeitliche Änderung des Blutdrucks wichtig für die Einschätzung des Gesundheitszustands, insbesondere im Rahmen der engmaschigen Überwachung auf Intensivstationen oder bei Operationen. Die verbreitete invasive Messung bietet die Möglichkeit den Blutdruck kontinuierlich samt Kurvenform zu be-

stimmen. Die nichtinvasive Bestimmung über das Sphygmomanometer liefert hingegen nur den absoluten Blutdruck im Zeitabstand von mehreren Minuten.

Als nichtinvasive, aber kontinuierliche Alternative stehen seit etwa 1980 Blutdruckmessgeräte mit sogenanntem *Vascular-Unloading*-Prinzip zur Verfügung. Diese erlauben es, ohne die Öffnung einer Arterie den Blutdruck zu bestimmen und sowohl die Blutdruckkurvenform als auch kurzfristige Änderungen anzuzeigen. Im Gegensatz zur invasiven Messung über einen Drucksensor wird hierbei ein Regelsystem verwendet, das aus einem optischen und einem pneumatischen Regelkreis besteht. Eines dieser Geräte ist der CNAP Monitor 500, dessen mehrstufiges opto-pneumatisches Regelsystem, genannt VERIFI [2], im Zuge dieser Masterarbeit analysiert werden soll. In der Einleitung der Arbeit werden die relevanten Grundlagen aus Anatomie, Physiologie, Regelungstechnik und Medizintechnik kurz zusammengefasst präsentiert.

Anmerkung: Die anatomischen und physiologischen Grundlagen basieren auf [3] sowie den verschiedenen Lehrveranstaltungsunterlagen aus dem Studium Biomedical Engineering an der TU Graz.

1.1 Anatomische Grundlagen

In höheren Lebewesen entsteht der Blutdruck durch die Pumpwirkung des Herzens in einem geschlossenen Kreislaufsystem. Lebewesen ohne ein Kreislaufsystem wie Seesterne oder mit einem offenem Kreislaufsystem wie Schnecken entwickeln entsprechend keinen oder keinen nennenswerten Blutdruck.

1.1.1 Aufbau des Herz-Kreislauf-Systems

Das Herz-Kreislaufsystem ist das zentrale Versorgungssystem des Menschen und besteht aus einem mit Blut gefüllten Gefäßsystem, in dem das Pumpen des Herzens für den Kreislauf des Blutes sorgt. Blutgefäße, die vom Herzen wegführen, werden als Arterien, die zuführenden als Venen bezeichnet. Das Herz-Kreislauf-System lässt sich nach den vorherrschenden Druckverhältnissen in zwei große Bereiche unterteilen, Hoch- und Niederdrucksystem. In Abbildung 2 wird das Kreislaufsystem des Menschen schematisch dargestellt. Die sauerstoffreiche Blut führenden Gefäße sind dabei durch das Oxyhämoglobin rot gefärbt, da dieses im Vergleich zum dunkleren, sauerstoffarmen

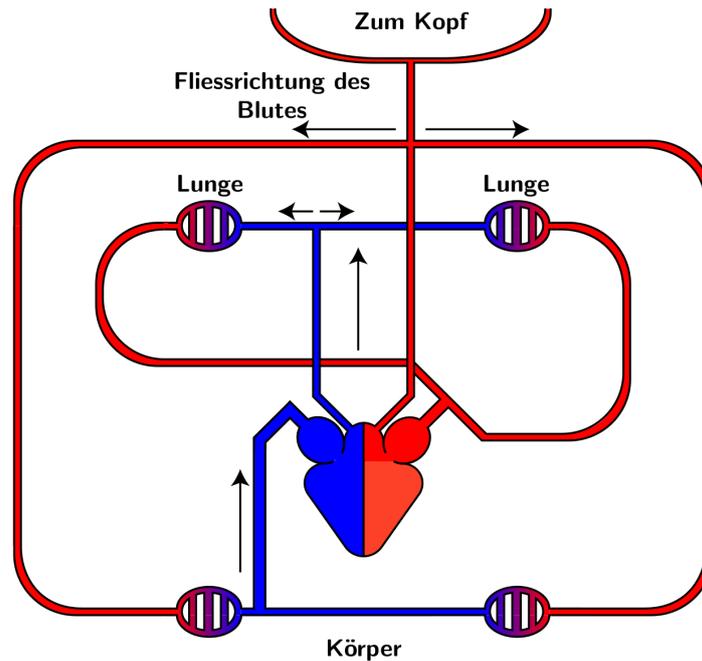


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Kreislaufsystems des Menschen, Gemeinfrei; Quelle: [commons.wikimedia.org/wiki/File : Blutkreislauf_Gleichwarme.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blutkreislauf_Gleichwarme.svg)

Blut, das hauptsächlich Desoxyhämoglobin beinhaltet, eine kräftige hellrote Färbung aufweist.

Den ersten Bereich bildet das Hochdruck-System, das über die linke Herzkammer, die Arterien und die Arteriolen bis hin zu den Kapillaren reicht. Es stellt die Versorgung aller Organe mit Nährstoffen und Sauerstoff sicher. Diese Versorgung wird über den höheren Druck ermöglicht und auch für höher gelegene Organe, wie das Gehirn, sichergestellt. Der Druck in diesem Kreislauf beträgt im Mittel etwa 100 mmHg in der Aorta und etwa 30 mmHg in den Kapillaren. Den zweiten Bereich bildet das Niederdruck-System, das von den Venolen über die Venen und die rechte Herzkammer führt. Aufgabe dieses Bereichs ist sowohl die Abführung von Stoffwechselprodukten aus den Organen als auch die Anreicherung mit Nährstoffen. Nicht zuletzt bleibt dem Niederdruck-System die Funktion als Blutreservoir, da sich in den dehnbaren venösen Gefäßen etwa 80 Prozent des Blutvolumens befinden. Der Druck hier beträgt in den Venolen etwa 20 mmHg und 5 mmHg in den Hohlvenen kurz vor der rechten Herzkammer.

Zwischen der rechten Herzkammer und dem linken Vorhof befindet sich der Lungenkreis-

The Structure of an Artery Wall

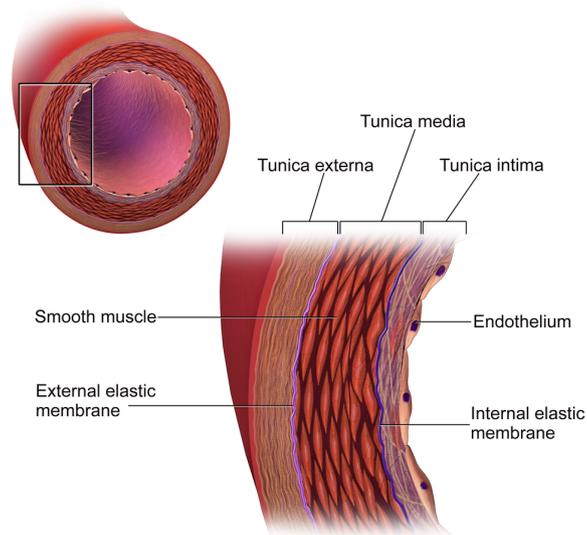


Abbildung 3: Schematischer Aufbau einer Arterie, Quelle: Blausen.com staff (2014) MM-edical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2)

lauf, in dem Kohlendioxid abgegeben und Sauerstoff aufgenommen wird. In diesem Kreislauf beträgt der Druck typischerweise zwischen 20 mmHg nach der rechten Herzkammer und 5 mmHg vor dem Einmünden in den linken Vorhof, der damit dem Niederdruck-System zuzurechnen ist. Zur Unterscheidung wird der nicht dem Lungenkreislauf zugehörige Teil des Herz-Kreislaufsystems auch als Körperkreislauf bezeichnet.

1.1.2 Aufbau der Blutgefäße

Je nach Aufgabenstellung und vorherrschenden Bedingungen unterscheiden sich die Blutgefäße in Größe und Durchmesser deutlich. Ähnliches gilt auch für das Herz, wo der für das Hochdruck-System zuständige linke Herzmuskel deutlich stärker ist als der rechte Herzmuskel. Im Allgemeinen besitzen die Arterien im Hochdruck-System eine höhere Wandstärke sowie einen geringeren Durchmesser im Vergleich mit den Venen im Niederdruck-System. Für die Arterien im Niederdruck-System, die im Lungenkreislauf zu finden sind, gilt dies ebenso, was deutlich kleinere Wandstärken und dadurch erleichterten Übergang von Kohlendioxid und Sauerstoff ermöglicht.

Allen Blutgefäßen mit Ausnahme der Kapillaren ist ein dreischichtiger Aufbau gemein, dieser ist in Abbildung 3 illustriert. Die einzelnen Schichten werden von elastischen

Membranen separiert. Die innerste Schicht, die *Tunica Intima*, begrenzt das Innere des Blutgefäßes, das sogenannte Lumen, mit einer Lage von Endothel-Zellen. Die zweite, mittlere Schicht, die *Tunica Media*, besteht aus glatten Muskelfasern sowie elastischen (Elastin) und nichtelastischen (Collagen) Fasern. Die Muskelfasern in der *Tunica Media* erlauben die Änderung des Gefäßdurchmessers durch Kontraktion und Relaxation, der sogenannten Vasokonstriktion und Vasodilatation. Dieser Effekt ist vor allem in Arterien im Hochdruckbereich deutlich ausgeprägt, da bei diesen die *Tunica Media* über eine größere Dicke verfügt. Als dritte, äußerste Schicht der Blutgefäße findet sich die *Tunica Adventitia*, deren primäre Aufgabe die mechanische Verankerung des Blutgefäßes und seine Versorgung ist.

1.2 Lokalisation, Eigenschaften und Parameter relevanter Arterien

Die größte Arterie im Kreislaufsystem ist die *Aorta*, die direkt hinter der Aortenklappe am Herzen beginnt. Herznahe Arterien wie die *Aorta* besitzen einen hohen Anteil elastischer Fasern in der *Tunica Media*, was sie sehr dehnbar macht. Dadurch wirken sie als Ausgleichselement, um den hohen momentanen Blutdruck während der Kontraktion der linken Herzkammer über einen längeren Zeitraum zu verteilen. Dieses Verhalten wird auch als Windkessel-Funktion der herznahen Arterien bezeichnet. Die herzfernen Arterien haben vergleichsweise einen deutlich höheren Anteil an glatten Muskelfasern in der *Tunica Media*. Dies erlaubt eine Anpassung des Durchmessers der Arterie und dadurch des dem Blutstrom entgegenwirkenden (Gefäß-)Widerstandes. So kann die Durchblutung der Extremitäten gezielt, etwa bei Kälte oder massivem Blutverlust verringert, und dadurch die Körperkerntemperatur oder der zentrale Blutdruck stabilisiert werden. Für das stark durchblutete abdominale Organsystem ist ebenfalls eine eigenständige Regelung des Gefäßwiderstandes vorhanden, die besonders nach dem Essen die lokale Durchblutung hier ansteigen lässt.

1.3 Physiologische Grundlagen des Blutes und des Blutdrucks

Die Aufgaben des Blutes im Körper sind so vielfältig und essentiell, dass manchmal vom flüssigen Organ Blut gesprochen wird. Gemeinsam mit dem Nervensystem durchziehen die Blutgefäße, mit wenigen Ausnahmen, praktisch den gesamten Körper. Die Aufgaben reichen von der Versorgung mit Sauerstoff und anderen Nährstoffen über die Temperaturregelung bis hin zur Abwehr von Krankheitserregern und zur Blutungsstillung. Die

Zusammensetzung des Blutes ist im Allgemeinen recht konstant, aber beim Menschen zwischen Frauen und Männern leicht unterschiedlich. Menschliches Blut besteht bei Frauen zu etwa 59 Prozent, bei Männern zu etwa 54 Prozent aus flüssigen Bestandteilen, dem sogenannten Blutplasma. Der Anteil der festen Bestandteile, der Hämatokrit, liegt entsprechend bei etwa 41 und 46 Prozent. Bei Erkrankungen, aber auch bei Sport oder Flüssigkeitsmangel, kann sich die Zusammensetzung des Blutes hinsichtlich Blutplasma und Hämatokrit ändern.

Die physikalischen Zusammenhänge, die die Blutversorgung des Körpers betreffen, werden unter dem Begriff Hämodynamik zusammengefasst. Die Hämodynamik umfasst also sowohl das Herz als Verursacher des Blutflusses, die Gefäße als Transport- und Regelsystem für den Blutfluss, und schlussendlich auch die Eigenschaften von Blut an sich.

Wichtige Parameter des Herzens sind neben der Herzrate (HR) auch das Schlagvolumen (SV), also die Menge an Blut, die mit jedem Herzschlag aus der linken Herzkammer ausgeworfen wird. Bei einer Herzrate von 60 Schlägen pro Minute und einem Schlagvolumen von 100ml werden vom Herz pro Minute entsprechend 6 Liter Blut durch den Kreislauf gepumpt. Dieser Wert wird Herzminutenvolumen oder Herzzeitvolumen (HMV, HZV) oder *Cardiac Output (CO)* genannt und ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Zustandes des Herz-Kreislaufsystems. Von der Herzrate muss noch die Pulsrate unterschieden werden. Während die Herzrate über die elektrische Aktivität des Herzmuskels und damit meist per Elektrokardiogramm gemessen wird, ist die Pulsrate (PR) nur bei tatsächlichen entstehenden Blutdruckpulsen messbar. Im Allgemeinen sind HR und PR gleich, Unterschiede gibt es nur im Bereich von Millisekunden zwischen den beobachteten Intervallzeiten.

1.3.1 Funktioneller Aufbau der Blutgefäße

Die folgenden Erläuterungen beziehen sich primär auf arterielle Gefäße im Hochdrucksystem, da diese für die Entstehung, Regulation und Messung des Blutdrucks relevanter sind. Der im vorigen Kapitel vermittelte Aufbau der Blutgefäße gibt bereits einen Hinweis auf deren Komplexität und Aufgabenvielfalt und geht weit über die Weiterleitung von Blut zu den Organen hinaus.

Die Hauptaufgabe der *Tunica Intima* ist es, durch eine glatte Gefäßwand den Blutfluss möglichst ungestört zu ermöglichen. Die Endothel-Zellen tragen aber auch, je nach lokaler Strömungsgeschwindigkeit und Blutdruck, über Botenstoffe zur Regulation der

Gefäßmuskeln bei. Nicht zuletzt wird auch die Durchlässigkeit der *Tunica Intima* selektiv erhöht oder erniedrigt, beispielsweise um die Passage von Nährstoffen oder Zellen des Immunsystems durch die Gefäßwände zu ermöglichen.

In der *Tunica Media* findet sich, je nach Typ und Lokalität, ein hoher Anteil an elastischen Fasern oder glatten Muskelfasern. Bei Arterien vom sogenannten elastischen Typ liegt die Aufgabe primär in der Dämpfung und dem Ausgleich der Auswurfsspitze des Herzens, die durch die Herzmuskelkontraktion entsteht. Insbesondere das Kapillarbett könnte bei zu hohen Spitzendrücken beschädigt werden, da die Kapillaren als kleinste Blutgefäße lediglich über eine einzelne dünne Epithel-Zellen-Schicht verfügen, wiewohl auch robustere Arterien durch den erhöhten Druckpuls über die Zeit geschädigt werden können. Der sogenannte Windkesseneffekt sorgt dabei durch die Dehnung der herznahen Aorten, insbesondere des Aortenbogens, für einen Speichereffekt. Dadurch werden der Blutfluss und auch der Blutdruck gleichmäßiger. Bei den herzfernen Arterien tritt der Widerstandseffekt in den Vordergrund. Dieser entsteht primär durch den durch die glatten Muskelfasern in der Gefäßwand veränderten Durchmesser des Gefäßes. Mit steigender Anspannung dieser sinkt entsprechend auch die Elastizität der Gefäßwand, da angespannte Muskelfasern einen deutlich größeren Elastizitätsmodul aufweisen.

Die äußerste Schicht, die *Tunica Adventitia*, unterscheidet sich je nach Umgebung der jeweiligen Gefäße. In beweglichen Bereichen, wie Muskeln oder den Organen im Bauch, finden sich viele elastische Fasern, die eine Anpassung an die jeweiligen Bewegungen ermöglichen. In anderen Bereichen, wie dem Gehirn, fehlen solche flexiblen Verbindungen.

1.3.2 Störungen des Kreislaufsystems

Als Abschluss der physiologischen Einleitung wird noch ein kurzer Blick auf die Störungen des Kreislaufsystems geworfen. Gefäßerkrankungen sind häufig und können auch lebensbedrohlich sein, wenn das Gehirn, das Herz oder große Gefäße betroffen sind. Verbreitet, aber je nach Schweregrad oft symptomlos, ist die Atherosklerose. Bei dieser Erkrankung der Arterienwände werden diese durch die Einlagerung von Fetten, insbesondere Cholesterin in die *Tunica Intima* und die *Tunica Media*, verändert, wie in Abbildung 4 dargestellt. Sowohl die Elastizität, die für herznahe Arterien wichtig ist, aber auch die Fähigkeit, den Gefäßwiderstand in den herzfernen (distalen) Arterien zu regeln werden durch die Ablagerungen verschlechtert. Bei großen Ablagerungen kommt es auch zur

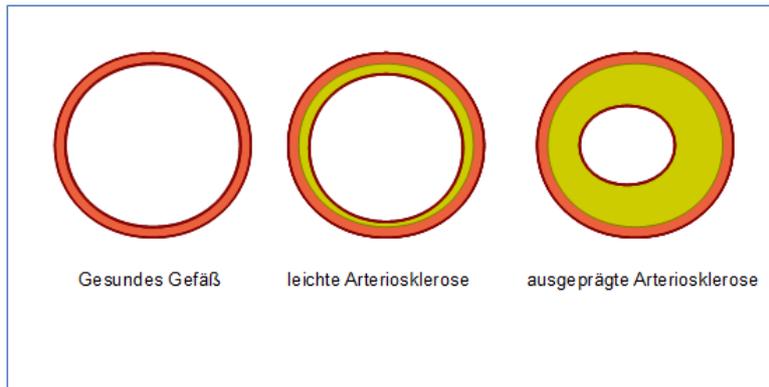


Abbildung 4: Symbolische Darstellung der fortschreitenden Gefäßverengung durch Arteriosklerose

Bildung von Verengungen, sogenannten Stenosen, die in weiterer Folge, je nach Lokalisation, zu Minderdurchblutungen (Ischämien), die in der Ausprägung als Herz- oder Hirninfarkten lebensbedrohlich sind.

Neben den Erkrankungen des Gefäßsystems spielen auch Regulationsstörungen eine Rolle, etwa bei einer Synkope, auch als Kreislaufkollaps bekannt. Dabei kommt es durch einen Blutdruck-Abfall, einer Hypotensiven Phase, zu einer Minderversorgung des Gehirns und führt zu einer kurzen Bewusstlosigkeit. In Ruhelage am Boden stabilisiert sich der Blutdruck wieder und auch das Bewusstsein kehrt wieder. Die Ursachen für solche Regulationsstörungen können im Gehirn und Nervensystem, im Herz oder in der Orthostase-Reaktion, also der Konstant-Halte-Regelung des Blutdrucks selbst liegen.

1.3.3 Entstehung und Parameter des Blutdrucks

Wie Eingangs erwähnt, muss für die Entstehung eines Blutdrucks ein geschlossener Kreislauf vorhanden sein. Der Druckunterschied, der durch die Durchströmung von Blutgefäßen entsteht, lässt sich in grober Näherung durch das Gesetz von Hagen-Poiseuille bestimmen, und hängt von der Länge l , vom Radius r , der Viskosität (Zähflüssigkeit) μ der Flüssigkeit und der Blutflussmenge Q ab. Die Formel dafür lautet:

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \mu \cdot l \cdot Q}{\pi \cdot r^4} \quad (1)$$

Da der Radius des Blutgefäßes zur vierten Potenz in den Druckunterschied vor und

nach dem Gefäß eingeht, ist der Beitrag der Widerstandsgefäße im Blutkreislauf zum Entstehen des Blutdrucks sehr groß. Eine Änderung des Radius um nur 10 Prozent würde, bei konstantem Blutfluss im Gefäß, zu einer Druckänderung um fast 50 Prozent führen. Dies gilt jedoch nur falls die Quelle des Blutflusses die jeweilige Druckänderung bei konstantem Fluss kompensieren kann (in einer elektrotechnischen Analogie muss der Innenwiderstand des Herzens niedrig genug sein). Der gesamte Widerstand, der durch das Kreislaufsystem auf das Herz wirkt und dadurch den Blutdruck erzeugt, wird als Gesamtgefäßwiderstand oder *Total Peripheral Resistance (TPR)* oder auch *Systemic Vascular Resistance (SVR)* bezeichnet.

Das Gesetz von Hagen-Poiseuille unterliegt allerdings einigen Einschränkungen, weshalb es für die tatsächliche Berechnung des Blutdrucks im Körper nicht verwendbar ist. So gilt es nur für sogenannte Newtonsche Flüssigkeiten, deren Viskosität oder die Zähflüssigkeit, konstant ist. Da Blut aus einer Mischung fester und flüssiger Bestandteile besteht, ändert sich die Viskosität des Blutes mit der Strömungsgeschwindigkeit im Gefäß. Weiter gilt das Gesetz von Hagen-Poiseuille nur für starre Leitungen, deren Durchmesser sich nicht in Abhängigkeit vom Innendruck ändert sowie für laminare, also verwirbelungsfreie, Strömungen.

Der Blutdruck wird meist in Millimetern Quecksilbersäule, kurz mmHg angegeben, und hat für Menschen einen Normwert von 120/80. Dies bedeutet einen systolischen Blutdruck von 120 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von 80 mmHg, siehe auch Abbildung 1. Entsprechend dem Ziel, die Blutversorgung im Gehirn sicherzustellen, weisen Tiere teilweise deutlich höhere oder niedrigere Blutdrücke auf. Als Beispiel dient hierbei die Giraffe, bei der das Herz den sehr hoch gelegenen Kopf versorgen muss und dabei einen systolischen Blutdruck von über 300 mmHg erreicht.

Ähnlich komplex wie die Berechnung des Blutdrucks stellt sich auch seine Regelung dar. Die exakte Regelung des Blutdrucks ist insbesondere für die Versorgung des Gehirns essentiell, weshalb sich besonders im Aortenbogen, aber auch in der Arteria Carotis empfindliche Druck-Sensoren [4], die sogenannten Barorezeptoren, befinden. Diese regeln über das Nervensystem die Herzrate. So wird im einfachsten Fall der Blutdruckregelung durch eine Änderung der Herzrate die Strömungsgeschwindigkeit erhöht oder gesenkt, was entsprechend Gleichung 1 zu einer Änderung des Blutdrucks führt.

Ein weiterer Fall der Blutdruckregelung betrifft das Aufstehen aus einer liegenden Position. Dabei kommt es zu einem deutlichen Abfall des Blutdrucks, da sehr viel Blut in die unteren Extremitäten fließt. Der Körper reagiert darauf mit der Orthostase-Reaktion,

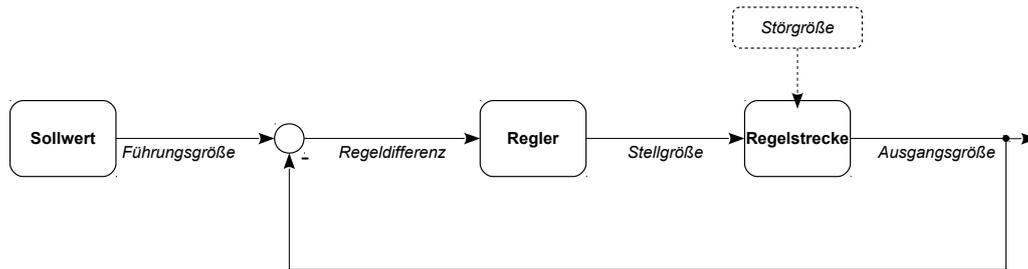


Abbildung 5: Schaltbild eines einfachen Regelkreises

bei der sowohl die Herzrate als auch der Gesamtgefäßwiderstand erhöht wird. Der Widerstand wird dabei durch die Kontraktion der Gefäßmuskeln in den Widerstandsarterien erreicht, die das Lumen verkleinern. Die Untersuchung dieser Orthostase-Reaktion kann im Rahmen einer Kipptischuntersuchung erfolgen, bei der kontinuierlich Blutdruck, Herzrate, Herzminutenvolumen und weitere Parameter erhoben werden. Anhand dieser Messwerte kann die Ursache einer eventuellen Fehlregulation eingegrenzt werden.

1.4 Regelungstechnische Grundlagen

Die Aufgabe der Regelungstechnik ist die Beeinflussung von Regelgrößen in einem System. Als Abgrenzung zur einfachen Steuerung kommt bei der Regelung die Rückführung eines Messwertes hinzu. Dabei wird aus dem Messwert und dem Sollwert ein Stellwert berechnet, der das System entsprechend beeinflusst. Aufgrund dieser Rückkopplung bildet sich eine Regelschleife, meist wird dabei von einem Regelkreis gesprochen. In Abbildung 5 ist ein Standard-Regelkreis dargestellt.

Ein typischer Verlauf von Führungs- und Regelgröße wird in der Abbildung 6 dargestellt.

Ziel eines Regelkreises ist die fehlerfreie, schnelle und zuverlässige Annäherung der Regelgröße an die Führungsgröße. An einen Regelkreis werden deshalb eine Reihe von Anforderungen gestellt, die sich aus dieser Aufgabe ableiten.

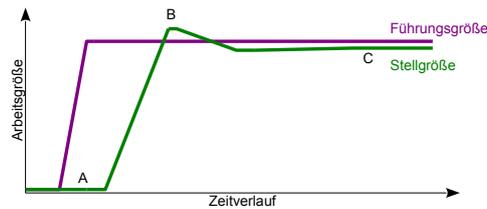


Abbildung 6: Reaktion der Regelgröße (grün) auf eine veränderliche Führungsgröße (rot)

- Fehlerfreiheit: Die Abweichung zwischen Führungs- und Regelwert soll möglichst klein sein, dies wird als stationäre Genauigkeit bezeichnet (Abbildung 6, Punkt C).
- Schnell: Die Verzögerung zwischen der Änderung des Führungswertes und dem Folgen des Regelwertes soll gewissen Vorgaben entsprechen (Abbildung 6, Punkt A).
- Zuverlässig: Die Regelung soll bei Störungen der Regelgröße oder der Regelstrecke funktionieren.

Gewöhnliche, einfach mathematisch zu beschreibende Regelsysteme sind sogenannte LZI-Systeme. Diese linearen, zeitinvarianten Systeme erfüllen das Superpositionsprinzip und das Verschiebungsprinzip und lassen sich mit einem System linearer Differentialgleichungen beschreiben.

Als Standardbeispiel zur Erläuterung von Regelkreisen dient oft die Temperaturregelung in einem Raum. Dabei wird an einem Thermostat die gewünschte Temperatur vorgegeben, der sogenannte *Sollwert* oder die *Führungsgröße*. Gleichzeitig wird die Raumtemperatur, die *Ausgangsgröße*, gemessen und mit der *Führungsgröße* verglichen. Die Abweichung zwischen Raumtemperatur und gewünschter Temperatur ergibt die *Regeldifferenz*, die der *Regler* in eine *Stellgröße* umwandelt. Diese *Stellgröße* wäre beispielsweise der Durchfluss an einem Heizkörper. Die *Regelstrecke* bilden im Beispiel dann der Heizkörper selbst sowie die Raumluft, die sich entsprechend der *Stellgröße* erwärmen oder abkühlen. Zusätzlich können *Störungen* auftreten, wie etwa ein geöffnetes Fenster, das je nach Außentemperatur Einfluss auf die *Regelstrecke* nimmt.

Im vorigen Teil wurde bereits die Regelung des Blutdrucks besprochen, nun sollen diese grundlegenden Mechanismen in einen stark vereinfachten Regelkreis, Abbildung 7 überführt werden. Dieser besteht aus der Führungsgröße, einem Soll-Blutdruck, und

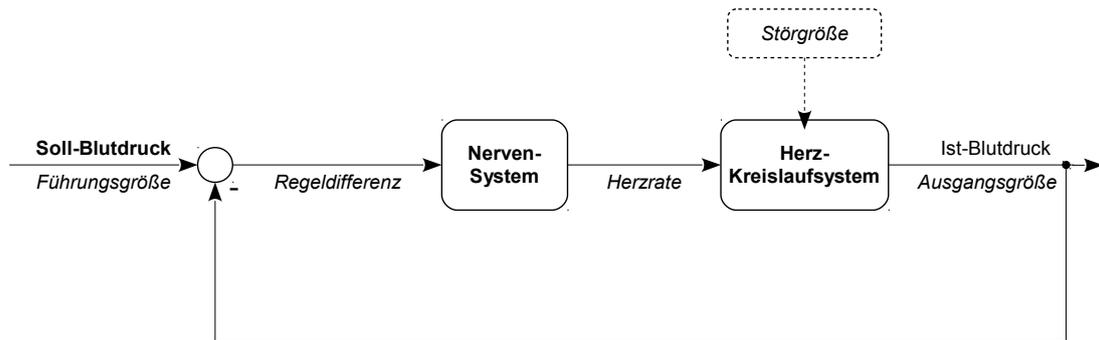


Abbildung 7: Simpler Regelkreis für die Blutdruckregelung durch Anpassung der Herzrate durch das Nervensystem

einem Ist-Blutdruck. Der Soll-Blutdruck in Form des mittleren arteriellen Blutdrucks (im englischen auch als mean arterial pressure, MAP, bezeichnet) wird dabei situationsabhängig vom Nervensystem vorgegeben. Dieser Vorgabewert ist somit eine Eingangsgröße in den Regelkreis.

Eine Störung wäre im Beispiel ein Abfall des Ist-Blutdrucks, der vom Regler, dem Nervensystem, kompensiert wird, in dem die Herzrate, die Stellgröße, erhöht wird. Dadurch steigt in der Regelstrecke, dem Kreislaufsystem, der Blutdruck wieder an.

Regler werden anhand ihrer mathematischen Grundfunktion als Proportional-, Integral- oder Differentialregler bezeichnet. Häufig werden diese auch kombiniert. Im einfachsten Fall ist ein Proportionalregler (P-Regler) lediglich ein Multiplikator, der beispielsweise eine Regeldifferenz von $+3^{\circ}\text{C}$ in einem definierten Öffnungsgrad des Heizungsventils von zum Beispiel 20° , während eine Regeldifferenz von 6°C einen Öffnungsgrad von 40° entspricht.

Ein Integralregler (I-Regler) bildet über eine gewisse Zeit das Integral über die Regeldifferenz und neigen alleine zu einem sehr trägen Regelverhalten, entsprechend der gewählten Integrationszeit. Differentialregler (D-Regler) bilden schlussendlich das Differential über die Regeldifferenz und können so nur auf Änderungen in dieser reagieren, dies allerdings deutlich schneller, da es nicht zum Aufbau einer bestimmten Regeldifferenz kommen muss.

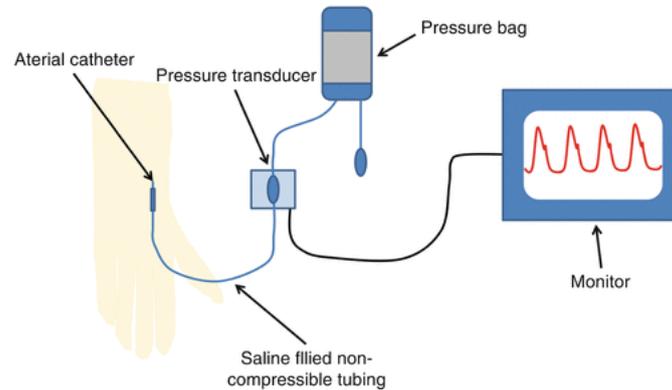


Abbildung 8: Aufbau einer invasiven Blutdruckmessung aus Giraud R., Bendjelid K. (2016) Blood Pressure, in Hemodynamic Monitoring in the ICU. Springer, Cham

Praktisch werden meist kombinierte Regler, PI-Regler oder PID-Regler eingesetzt, in sehr schnellen Regelsystemen auch PD-Regler.

1.5 Grundlagen der Blutdruckmessung

Während der Körper selbst über die Pressorrezeptoren den Blutdruck misst, verwendet man in der Medizinischen Messtechnik verschiedene Ansätze, um den Blutdruck zu bestimmen. Diese lassen sich in erster Linie in invasive und nichtinvasive, sowie in kontinuierliche und nichtkontinuierliche Verfahren unterteilen.

1.5.1 Invasive Blutdruckmessung

Bei einer invasiven Messung wird dazu ein Zugang zu einer Arterie, meist der *Arteria radialis* oder der *Arteria femoralis*, geschaffen. Dieser Zugang wird als arterieller Katheter bezeichnet. An diesen Katheter wird ein *Transducer* angeschlossen, der einen Drucksensor in einer Messbrücke integriert hat und über einen Anschluss an einen Patientenmonitor verfügt. Weiter wird am Transducer noch eine Infusionslösung angeschlossen, die unter Druck steht. Mit dieser Infusionslösung kann der Katheter gespült (*geflusht*) werden, um Ablagerungen im Katheter, die das Signal beeinträchtigen, zu entfernen. Der gesamte Aufbau wird in Abbildung 8 gezeigt.

Die invasive oder direkte Messung des Blutdrucks gilt als Standardmethode mit hoher Genauigkeit, die bei richtiger Anwendung niedrige Komplikationsraten aufweist. Aufgrund der Möglichkeit, die Blutdruckwerte mit hoher zeitlicher Auflösung aufzunehmen, kann man die Blutdruckkurve am Patientenmonitor darstellen. Sie gibt dem Arzt zusätzliche Informationen über den Zustand des Herz-Kreislaufsystems und erlaubt über die sogenannte Pulsekontour-Analyse die Berechnung von weiteren Parametern wie dem Herzminutenvolumen oder dem Totalen Peripheren Gefäßwiderstand (TPR).

1.5.2 Nichtinvasive Blutdruckmessung

Im Vergleich zur invasiven Messung kommt die nichtinvasive oder indirekte Messung komplett ohne Verletzung des Körpers aus. Die meisten Methoden beruhen darauf, dass über eine Manschette Druck auf einen Körperteil ausgeübt wird. Manschettenlose Messmethoden über elektrische Leitfähigkeit oder elektromagnetische Wellen und insbesondere optische Signale sind ebenfalls verfügbar. Als Standardverfahren hat sich hierbei die intermittierende, okkludierende Messung mit einem Sphygmomanometer etabliert. Dieses kann sowohl manuell als auch automatisch verwendet werden, liefert jedoch pro Messung nur einen Blutdruckwert und muss danach für eine gewisse Zeit (die sogenannte Reperfusionzeit) unterbrochen werden. Bei der manuellen Messung nach Riva Rocci, benannt nach dem Arzt, der sie erstmals beschrieben hat, wird mit einer Manschette am Oberarm die *Arteria brachialis* abgedrückt. Der Manometer-Druck, bei dem am Handgelenk vom Anwender kein Puls mehr ertastet werden kann, stellt den systolische Blutdruck dar, das Prinzip erklärt Abbildung 9.

Die manuelle Messung nach Korotkow, benannt nach einem russischen Arzt, ist die Standardmethode der manuellen, nichtinvasiven intermittierenden Blutdruckmessung und eine Weiterentwicklung der Methode von Riva Rocci. Als Erweiterung wird während des Ablasses der vorher aufgepumpten Manschette ein Stethoskop an die Ellbogenbeuge angelegt. Dabei kommt es ab dem systolischen Blutdruck, bei dem erstmals wieder Blut durch die *Arteria brachialis* gelangt, zu einem klopfenden Geräusch. Sobald dieses Geräusch bei weiterem Ablassen wieder verschwindet, ist der diastolische Blutdruck erreicht. Das Messprinzip wird in Abbildung 10 dargestellt. Die auftretenden Geräusche stammen aus den Verwirbelungen des Blutes in der Arterie und werden nach ihrem Entdecker als Korotkow-Geräusche bezeichnet.

Die automatisierte Messung des nichtinvasiven Blutdrucks erfolgt nach dem oszillometrischen Messprinzip. Die Manschette am Oberarm wird automatisch aufgeblasen und in

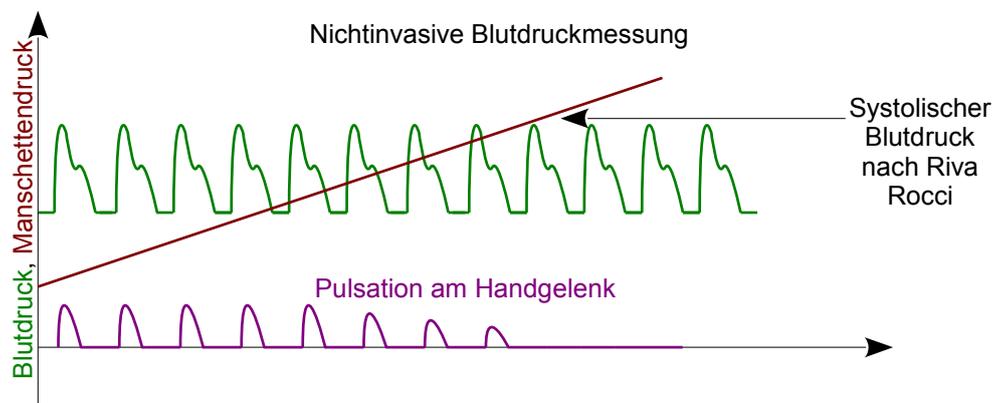


Abbildung 9: Manuelle Blutdruckmessung nach Riva Rocci

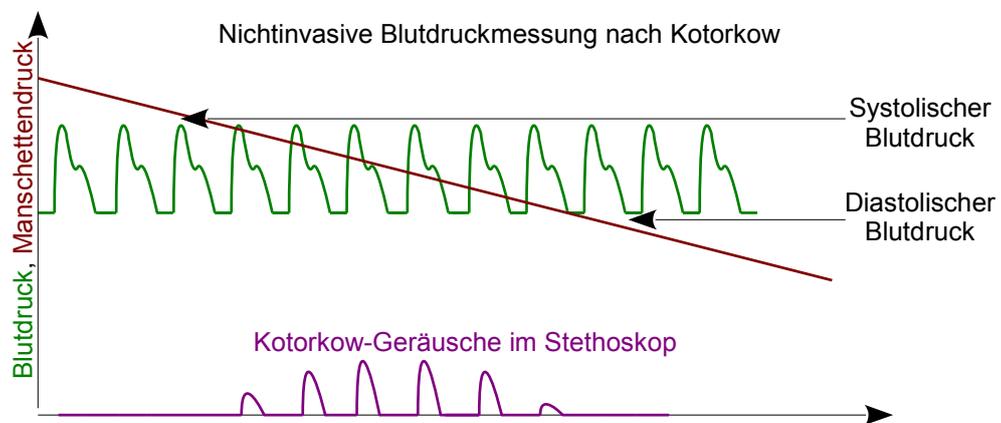


Abbildung 10: Manuelle Blutdruckmessung nach Korotkow

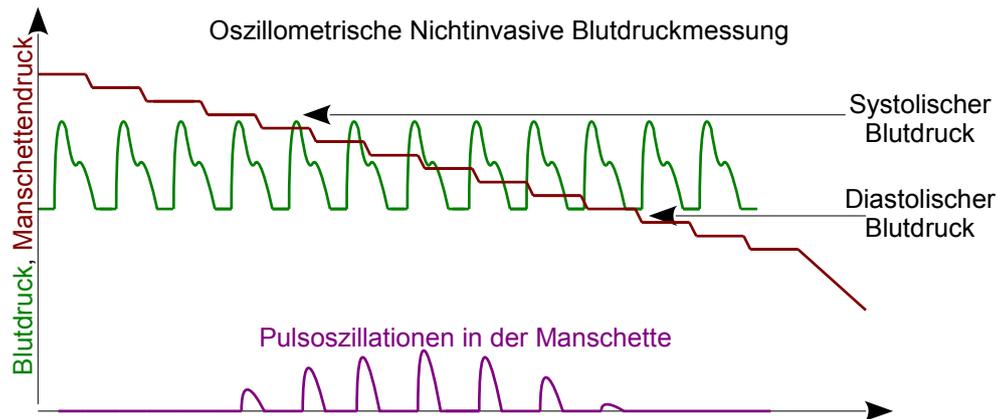


Abbildung 11: Oszillometrische, nichtinvasive Blutdruckmessung

langsamen Schritten wieder abgelassen. Die von den Blutdruck-Pulsationen ausgelösten Druckschwankungen in der Manschette werden dann vom Gerät gemessen. Diese Oszillationen starten etwa beim systolischen Blutdruck, werden bis zum mittleren Blutdruck stärker, nehmen bis zum diastolischen Blutdruck ab und erlöschen unterhalb, wie in Abbildung 11 gezeigt. Vom Blutdruckmessgerät werden danach der systolische und diastolische Blutdruck angezeigt.

Diesem intermittierenden Verfahren ist eine sehr grobmaschige Erfassung und dadurch Überwachung des Blutdrucks gemein, die je nach Anwendungsgebiet ausreichend sein kann, aber in vielen Fällen Blutdruckänderungen im Minuten-Bereich nur unzureichend abbilden kann.

Als Brückentechnologie zwischen der invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung, und der nichtinvasiven, diskontinuierlichen Blutdruckmessung mittels Sphygmomanometer, hat sich seit etwa 1970 das Vascular-Unloading-Prinzip entwickelt. Erstmals vorgestellt wurde es vom tschechischen Physiologen *Peňáz* bereits 1973, ab 1986 wurden von Ohmeda erste Geräte basierend auf dieser Arbeit verkauft. Die Grundlage liegt in einer Gegenregelung der durch die Blutdruckkurve entstehenden Ausdehnung der Arterie durch eine umgebende Manschette. Wenn dabei die Arterie während des Herzschlags immer gleich gedehnt ist, entspricht der angelegte Manschettendruck dem arteriellen Blutdruck. Dies erlaubt die kontinuierliche Messung des Arteriellen Drucks ohne direkt im Blutgefäß zu messen. Die detaillierte Beschreibung dieser Methode erfolgt im Abschnitt Methoden.

Weitere nichtinvasive Methoden, die ebenfalls kontinuierliche Blutdruckwerte anbieten,

basieren auf der Pulswellenlaufzeitmessung oder der Applationstonometrie. Auf diese Methoden wird nicht im Detail eingegangen, sie werden jedoch im Abschnitt Diskussion noch behandelt.

1.5.3 Anwendungsgebiete und Risiken der Blutdruckmessmethoden

Die invasive Blutdruckmessung geht mit der Öffnung einer Arterie im Hochdrucksystem einher. Dies ist naturgemäß mit Risiken verbunden und wird nur in Krankenhäusern bei Bedarf durchgeführt. Typische Indikationen für einen arteriellen Zugang stellen große oder risikoreiche Operationen dar, ebenso wie die Überwachung von Patienten auf Intensivstationen. Da für die meisten Operationen und Patienten ein venöser Zugang für die Medikamenten- und Volumensapplikation ausreicht, steht für diesen Teil der Patienten bislang lediglich die diskontinuierliche Blutdruckmessung mittels automatischer Sphygmomanometer zur Verfügung.

Im folgenden sollen noch einige typische Risiken und Fehlerquellen für die jeweiligen Blutdruckmessmethoden angeführt werden. Für die invasive Blutdruckmessung resultieren die Risiken primär aus der Öffnung einer Hochdruckarterie. Dazu zählen unter anderem arterielle Blutungen und Infektionen. Häufige Fehlerquellen sind zum Teil physiologischer Natur, etwa das Verstopfen des arteriellen Katheters, schwierig tast- und eröffenbare Gefäße bei Atherosklerose oder Patienten im Schockzustand. Technische Fehlerquellen umfassen Luftblasen im Katheter, die das Drucksignal dämpfen, wie auch falsch platzierte Katheter, die im Gefäß nah am Rand liegen, und dadurch einen falschen Druck messen. In Abbildung 12 wird der Druck über den Querschnitt der Arterie dargestellt.

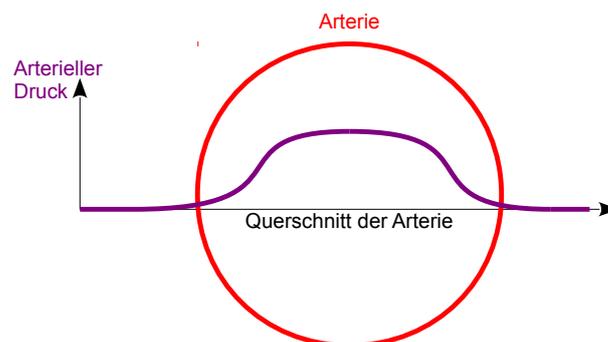


Abbildung 12: Druckverlauf über den Querschnitt der Arterie

Für nichtinvasive Methoden mittels Sphygmomanometer ist die korrekte Platzierung der Manschette wichtig, da es sonst zu Quetschungen der Haut und falschen Messwerten kommen kann. Weiter kann die Messung nicht in beliebig kurzen Abständen wiederholt werden, da die Arterie bei diesen Messungen kurz komplett abgedrückt wird, was vom Patienten als unangenehm empfunden wird und bei zu häufiger Wiederholung zu Durchblutungsstörungen führen kann.

1.6 CNAP Technologie

1.6.1 CNSystems Medizintechnik

Die Firma CNSystems Medizintechnik wurde 1998 zur Entwicklung und Vermarktung eines medizintechnischen Gerätes zur nichtinvasiven und kontinuierlichen Messung von Herz-Kreislauf-Parametern gegründet. Dieser dient als technologische Basis der folgenden Produktentwicklungen. Seit der Gründung ist der Sitz der Firma in Graz, aktuell in der Reininghausstrasse 13.



Abbildung 13: Firmenlogo CNSystems Medizintechnik GmbH

1.6.2 Vorgängergerät Task Force Monitor

Als erstes von CNSystems entwickelte Medizinprodukt besitzt der Task Force Monitor 14, neben Elektrokardiogramm, Impedanzkardiogramm und Intermittierender Blutdruckmessung am Oberarm auch kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruck als direkten Vorgänger der CNAP Technologie. Während der Task Force Monitor auf einem analogen Signalerfassungssystem beruht, ist die CNAP Technologie vollständig digital aufgebaut.

1.6.3 CNAP Sensor

Das optische System, das für die Steuerung des pneumatischen Vascular Unloading-Gegendrucks am Finger sorgt, ist in den CNAP Sensor oder „CNAP Fingercuff“ implementiert. Die für die Druckregelung verantwortlichen Ventile befinden sich im sogenann-



Abbildung 14: Task Force Monitor der Firma CNSystems Medizintechnik GmbH

ten „Cuff Controller“, in dem auch die Druckmessung für die Druckregelung stattfindet. Der CNAP Sensor enthält entsprechend eine LED Typ TSMF1020 mit einem Emissionsspektrum von etwa 800 bis 950 nm (Nahes Infrarot), sowie einen Licht-Frequenz-Wandler (LFC) mit einem Detektionsbereich von 800 - 1000nm vom Typ TSL245R. Das Empfindlichkeitsmaximum befindet sich somit etwas oberhalb des isosbestischen Punktes von Hämoglobin und Desoxyhämoglobin. Diese beiden Moleküle im Blut sind auch für den Großteil der Signalabsorption und damit für die Funktion der CNAP Technologie ausschlaggebend, wie in Grafik 15 dargestellt. In der Grafik 16 sind die Spektren im relevanten Wellenlängenbereich dargestellt.

1.6.4 Messung mit der CNAP Technologie

Eine Messung mit der CNAP Technologie besteht aus mehreren Schritten:

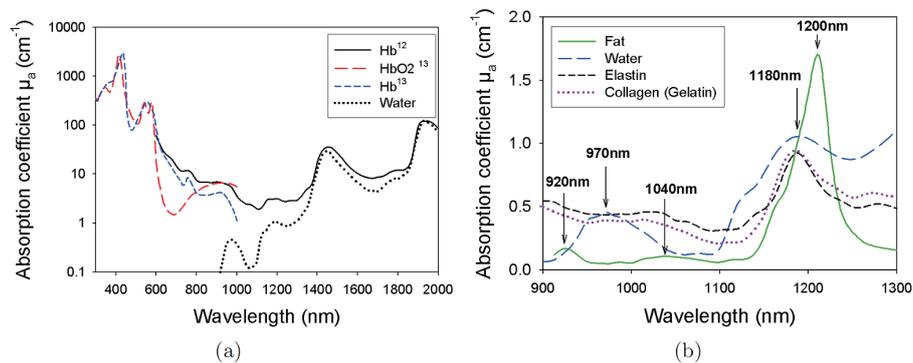


Abbildung 15: Absorption verschiedener menschlicher Gewebe und Moleküle

1. Anlegen des CNAP Sensors und Starten der Messung
2. Initiale Suche des Arbeitspunktes an einem Finger mittels Rampen unter Anwendung des Maximum Oscillation Criterium (sogenannte Open-Loop-Phase, weil der Druck nicht vom Algorithmus gesteuert wird)
3. In der Closed-Loop Phase kontinuierliche Regelung mittels VERIFI, gegebenenfalls Kalibrierung der gemessenen kontinuierlichen Blutdruckwerte am Finger auf einen zentraleren/proximaleren Blutdruck (zum Beispiel per Cuff nichtinvasiv an der Arteria Brachialis gemessen)
4. Kontinuierliche Messung der Blutdruckkurve und der Blutdruckwerte für bis zu 60 Minuten und anschließend Wechsel des Fingers

1.6.5 VERIFI Algorithmus

VERIFI steht als von CNSystems selbstgewähltes Akronym für „**V**asomotoric **E**limination and **R**econstructed **I**dentification of the **I**nitial setpoint“. Während VERIFI im Allgemeinen von CNSystems als Marketing-Schlagwort verwendet wird, wird doch das zugrundeliegende Konzept bereits damit umrissen. Er besteht aus mehreren Regelschleifen, die auch bereits in der Literatur [5] [2] sowie als Patent (WO 2011 051819) beschrieben, jedoch bislang nicht regelungstechnisch beschrieben oder simuliert wurden.

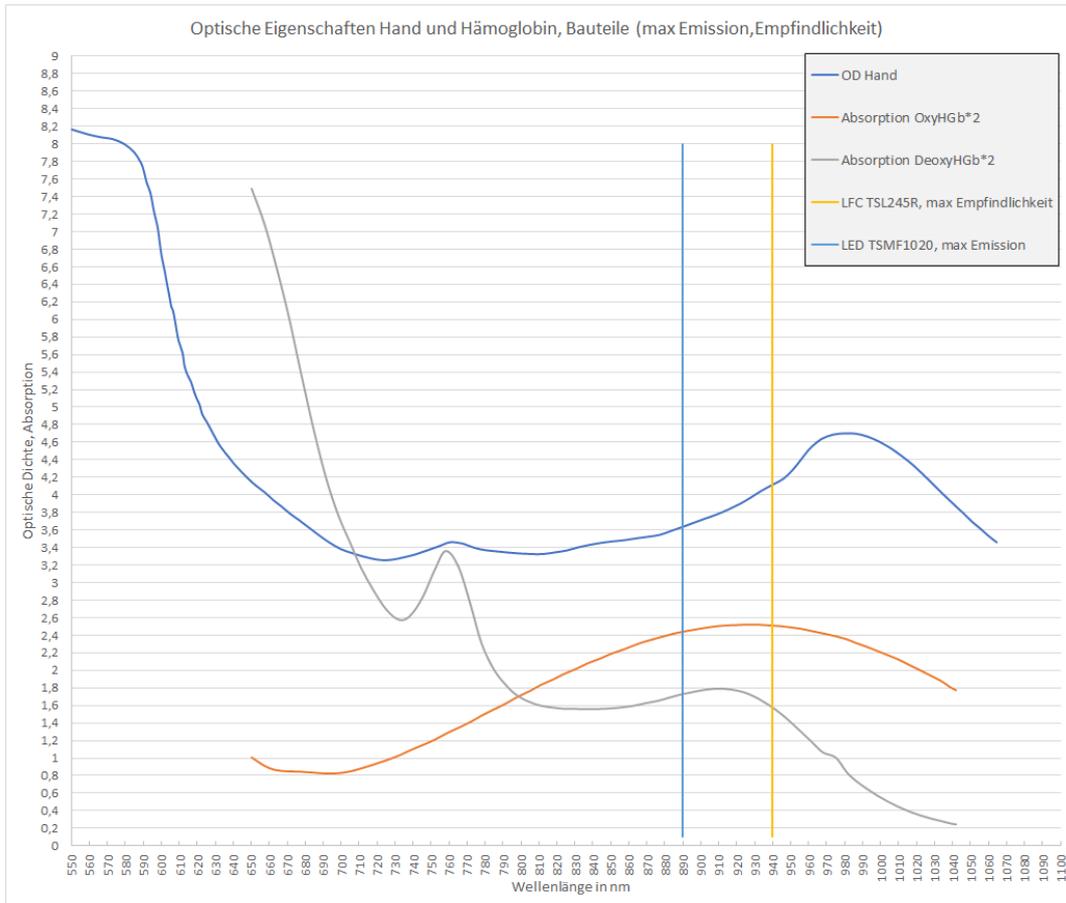


Abbildung 16: Relevante Wellenlängen des CNAP Systems

1.7 CNAP Monitor 500

Der CNAP Monitor 500, dargestellt in Abbildung 17, dient der nichtinvasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung und basiert auf einer Weiterentwicklung des Penáz-Prinzips. Neben der CNAP-Technologie verfügt er über eine vollautomatische oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm, die zur Kalibrierung des gemessenen Blutdrucks am Finger auf Herzhöhe verwendet wird. Das Gerät verfügt über eine doppelte Fingersmanschette, wodurch abwechselnd auf zwei nebeneinanderliegenden Fingern gemessen werden kann. Das opto-pneumatische System entspricht dem erweiterten System aus Abbildung 21. Die einzelnen Komponenten des Messsystems befinden sich im Monitor selbst, in der opto-pneumatische Steuerungseinheit, genannt CNAP Controller, und in den Fingersensoren. Neben der Messelektronik verfügt der CNAP Monitor 500 über eine USB- und eine Ethernet-Schnittstelle sowie mehrere analoge Ausgabe-Kanäle. Auch



Abbildung 17: CNAP Monitor 500 mit CNAP Controller und CNAP Sensor

verfügt das Gerät über eine Schnittstelle, die einen invasiven Druckaufnehmer nachbildet und darüber die Verbindung zu Patientenmonitoren mit einer Schnittstelle für invasiven Blutdruck ermöglicht.

Eine Messung mit dem CNAP Monitor 500 besteht aus mehreren Phasen:

1. Anlegen der Oberarm-Manschette und des Fingersensors, Befestigen des CNAP Controllers am Unterarm
2. Starten der Messung, automatische Selbsttests und initiale Suche des Arbeitspunktes an einem Finger
3. Start der oszillometrischen Blutdruckmessung am Oberarm, automatische Kalibrierung der gemessenen Blutdruckwerte am Finger auf das Niveau der Werte am Oberarm
4. Kontinuierliche Messung der Blutdruckkurve und der Blutdruckwerte durch den CNAP Monitor sowie eventuell abgeleiteter Parameter wie Herz-Zeit-Volumen für 15 bis 60 Minuten
5. Erneuerung der oszillometrischen Blutdruckmessung am Oberarm und der Kalibrierung, Wechsel des Fingers oder beides

6. Weiterführung der kontinuierlichen Messung mit neuen oder bestehenden Kalibrierwerten

Ab Phase 3 ist der VERIFI Algorithmus aktiv und sorgt für die kontinuierliche Regelung der Arbeitspunkte für den Mitteldruck und den optischen Arbeitspunkt.

1.8 Rechtliche Rahmenbedingungen

1.8.1 Medizinprodukteverordnung

Im Rahmen des New Approach wurde die Produktregulierung für bestimmte Produktkategorien, unter anderem Medizinprodukte, innerhalb des Europäischen Binnenmarktes neu geregelt und vereinheitlicht. Der zentrale Ansatz ist, dass nur Produkte, die gewisse wesentliche Anforderungen erfüllen, in Verkehr gebracht werden dürfen. Die Einhaltung der wesentlichen Anforderungen wird im Rahmen der Konformitätsbewertung geprüft, entweder vom Inverkehrbringer oder von einer benannten Stelle, je nach anzuwendendem Konformitätsbewertungsverfahren. Je nach Produktgruppe wird am Produkt vom Inverkehrbringer entweder ein CE-Kennzeichen oder anderes Konformitätszeichen angebracht, um die Konformität mit allen anwendbaren Anforderungen zu erklären.

1.8.2 Klassifizierung gemäß Medizinprodukteverordnung

Entsprechend der Medizinprodukteverordnung 2017/745 [6], Kapitel V, Artikel 51, Absatz (1) müssen Medizinprodukte und Zubehör klassifiziert werden. Entsprechend der Zweckbestimmung ist der CNAP Monitor 500 gemäß Anhang VIII nach Regel 10 („Aktive Produkte zu Diagnose- und Überwachungszwecken“ als Medizinprodukt der Klasse IIb klassifiziert und trägt das CE-Kennzeichen mit der Nummer des mit der das Konformitätszertifikat ausstellenden benannten Stelle.

1.8.3 Grundlegende Anforderungen

Wie alle Medizinprodukte unterliegt der CNAP Monitor den Grundlegenden Anforderungen für Sicherheit und Leistung. Die Anforderungen unterteilen sich in System- und Produkthanforderungen, deren Umsetzung und Implementierung grundsätzlich dem Hersteller überlassen ist.

Der Standardweg führt über die Anwendung harmonisierter Normen, bei deren Einhaltung die Konformitätsvermutung in Anspruch genommen werden kann. Die Konformitätsvermutung unterstützt den Hersteller, in dem die Übereinstimmung mit den Anforderungen angenommen wird, sobald die harmonisierte Norm und die zusätzlichen Anforderungen aus den jeweiligen Anhängen ZA bis ZZ umgesetzt wurden.

Anforderungen zur Sicherheit werden nicht näher behandelt, ergeben sich aber unter anderem aus den harmonisierten Normen EN 60601-1 zur allgemeinen und elektrischen Sicherheit von Medizinprodukten, der EN 60601-1-2 zur Elektromagnetischen Verträglichkeit von elektrischen medizinischen Geräten und EN 80601-2-30, die Anforderungen an (intermittierende) Blutdruckmessgeräte festlegt.

Anforderungen an die Leistung des Alarmsystems für physiologische Parameter, dass der CNAP Monitor 500 integriert hat, finden sich in der Norm EN 60601-1-8. Weitere Anmerkungen zu den anzuwendenden Normen finden sich im entsprechenden Kapitel.

1.9 Genauigkeit

Anforderungen an die Leistung, die auch die Genauigkeit der kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung umfassen, sind aktuell nicht im Rahmen von (harmonisierten) Normen verfügbar. An der zukünftigen internationalen Norm ISO 81060-3, die diese Anforderungen, und wie sie klinisch zu validieren sind, definiert, wird aktuell auch unter Mitarbeit von CNSystems Medizintechnik gearbeitet.

1.10 Anwendbare Normen

In Tabelle 1 finden sich die anzuwendenden Produktnormen für den CNAP Monitor 500. Auf System-Normen, die die systemische Umgebung der Entwicklung und Produktion betreffen, wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

EN 60601-1:2006 + AC:2010	Elektrische Sicherheit
EN 60601-1-2:2015	Elektromagnetische Verträglichkeit
EN 60601-1-8:2007 + AC:2010	Alarmsysteme
EN 80601-2-30:2016	Intermittierende Blutdruckmesssysteme
EN 60601-1-8:2007+ AC:2010	Alarmsysteme
EN 1060-2:2018	Intermittierende Blutdruckmesssysteme

Tabelle 1: Anzuwendende Normen des CNAP Monitor 500

1.11 Aufgabenstellung

Die Analyse des CNAP VERIFI Controllers, im folgenden auch als VERIFI-Algorithmus oder kurz als VERIFI bezeichnet, wird in vier Teilaufgaben aufgeteilt.

Der **erste Teil** umfasst die **regelungstechnische und auch mathematische Beschreibung des VERIFI Algorithmus**. Diese wird primär anhand des Software-Quellcodes der CNAP Produkte, sowie unterstützend anhand verschiedener bereits vorhandener Unterlagen durchgeführt. Die aufzustellende regelungstechnische Beschreibung soll anhand eines Standard-Regelkreises entstehen. Weiter werden auch das ursprüngliche Prinzip der entspannten Arterienwand (Penáz-Prinzip) in dieser Form vergleichend dargestellt und die Unterschiede diskutiert. Aufbauend auf dieser Beschreibung kann die Funktion des VERIFI-Algorithmus sowie die entsprechenden physikalischen und physiologischen Hintergründe, insbesondere der Blutdruckschwankungen im niederfrequenten Bereich diskutiert werden.

Der **zweite Teil** der Arbeit umfasst die Verwendung eines **Simulator-Modells** zur weiteren **Untersuchung des CNAP VERIFI Controllers**. Dieses bereits bestehende Programm erlaubt die Simulation des gesamten Messvorganges, ist aber weder mit klinischen Daten verknüpft, noch auf einem aktuellen PC lauffähig und entspricht nicht dem aktuellen Stand des VERIFI-Algorithmus. Nach dem erfolgreicher Inbetriebnahme und Umbau des CNAP Simulators auf die aktuelle Version des VERIFI-Algorithmus soll der VERIFI-Algorithmus sowohl anhand echter, invasiv gemessener Blutdruckdaten als auch anhand künstlich erstellter Blutdruckverläufe 'in Funktion' getestet und analysiert werden.

Im **dritten Teil** der Arbeit wird die **Tauglichkeit des CNAP Simulators als Werkzeug für die interne Entwicklung** untersucht. Dazu sollen die Genauigkeit und Übereinstimmung zwischen echten CNAP-Messungen und den Simulationen anhand der im Entstehen befindlichen Norm für kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessgeräte ISO 81060-3 evaluiert und diskutiert werden. Aus diesen Ergebnissen wird eine Strategie für eine Validierung des CNAP Simulators als Entwicklungswerkzeug abgeleitet.

Im **vierten Teil** der Arbeit wird die Verwendbarkeit des CNAP Simulators als System für den Nachweis der klinischen Genauigkeit diskutiert, insbesondere in Hinblick auf die anwendbaren Regulative und die im Entstehen befindliche Norm ISO 81060-3. Dabei wird auch auf die erforderlichen klinischen Daten, deren Notwendigkeit der Erhebung

durch die Anwendung des CNAP Simulators zukünftig eingeschränkt werden soll, eingegangen, sowie auf die regulatorische Strategie um den CNAP Simulator tatsächlich für die Zulassung von CNAP Systemen zu verwenden.

2 Methoden

Im folgenden werden die für die einzelnen Teilaufgaben notwendigen Methoden und Geräte beschrieben. Für die erste Teilaufgabe, die regelungstechnische Beschreibung, wurden folgende Programme verwendet:

- **Microsoft Visual Studio 2008** (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA): Verwendet zur Anzeige und Orientierung innerhalb des Quellcodes der CNAP-Produkte.
- **LibreOffice Draw** (The Document Foundation, Berlin, Germany): Verwendet zur Erstellung von Regelkreis-Darstellungen und anderen Grafiken.
- **TortoiseHg 3**: Frontend für Mercuriel Versionierungssysteme.
- **Python 2.6**: Verwendet zur Generierung von künstlichen Datensets und von Auswertungen und Grafiken.

2.1 Nichtinvasive, kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Vascular Unloading am Finger

Das Grundprinzip des Vascular Unloading ähnelt der oszillometrischen Blutdruckmessung am Oberarm, bei der ebenfalls beim mittleren Blutdruck die maximale (in Fall der oszillometrischen Messung Druck-) Pulsation detektiert wird. Aufgrund der geringen Intensität der an der Arteria Digitalis messbaren Druckschwankungen wird auf eine optische Messung zurückgegriffen.

2.1.1 Zusammenhang von Absorption und Druck im Finger und in der Manschette

Für Messungen nach dem Vascular Unloading Prinzip wird die Gefäßwand einer Arterie entspannt. Dazu wird von außen Druck an die Arterienwand übertragen, der dem mittleren Blutdruck in diesem Gefäß entspricht. Als Folge ist der transmurale Druck, der Druck auf die Gefäßwand, im Mittel näherungsweise null, und die Gefäßwand somit entspannt. Zur Illustration dient Abbildung 18.

Die Dehnung der Arterienwand, und dadurch die Änderung während eines Blutdruckpulses, hängt primär von diesem transmuralen Druck ab. Der Zusammenhang zwischen

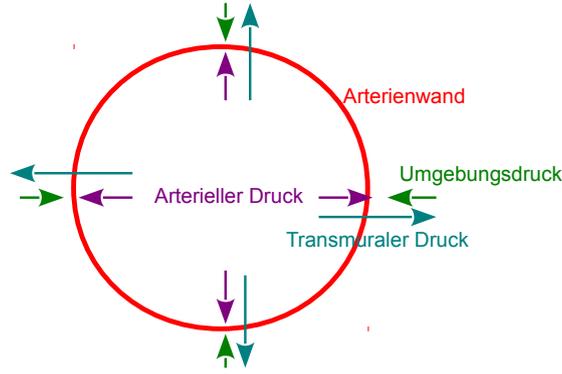


Abbildung 18: Transmurale Druck illustriert

dem transmuralen Druck p_t und der gemessenen, relativen, optischen Absorption Φ_{abs} am Finger besitzt einen sigmoidalen Verlauf. Er ist in Abbildung 19 qualitativ dargestellt. Für die normierte Darstellung wird von einer fixen Sensorgeometrie ausgegangen, wodurch die Absorption von der Wegstrecke unabhängig wird, sowie von einer definierten Wellenlänge des Messsystems.

Im Bereich A ist der transmurale p_t Druck negativ, also der äußere Druck größer als der arterielle Druck und die Absorption minimal, da sich die Arterie aufgrund des Gegendrucks nicht ausdehnen kann. Im Bereich B ist der transmurale Druck positiv, der äußere Druck wesentlich geringer als der arterielle Druck und die optische Absorption durch die Ausdehnung der Arterie hoch. Zur Vereinfachung wird die Formel zwischen minimaler Absorption (entspricht dann 0) sowie maximaler Absorption (entspricht 1) normiert, sowie die Compliance C_{max} (in Absorptionsänderung $\delta\Phi$ pro mmHg) der Arterie normiert auf die gesamte Absorptionsänderung (ΔV):

$$C_{max,rel} = \frac{C_{max}}{\Delta V} \quad (2)$$

Es ergibt sich dann beschreibend und stark vereinfacht ein Verlauf der Absorption Φ_{abs} als Funktion des transmuralen Drucks, skaliert mit der jeweiligen relativen Compliance (Steifigkeit) des Blutgefäßes $C_{max,rel}$ in $mmHg^{-1}$:

$$\Phi_{abs,normiert} = 0.5 + 0.5 \cdot \tanh \frac{C_{max,rel} * p_t}{2} = \frac{1}{1 + e^{-C_{max,rel} * p_t}} \quad (3)$$

Die vereinfachte Darstellung ist nur für Systeme gültig, deren Zusammensetzung und

damit die Wellenlängenabhängigkeit konstant ist. Für die Messung von Blut ist insbesondere die Änderung im Hämatokrit und in der Sauerstoffsättigung des Blutes relevant, die Abbildung in Formel 2 damit nur eine Näherung in Fällen, wo beide Parameter relativ stabil sind.

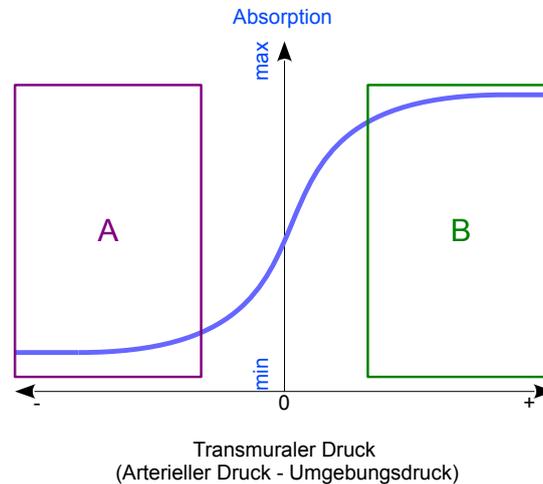


Abbildung 19: Qualitativer Verlauf der Absorption über den transmuralen Druck

2.1.2 Bestandteile des Messsystems

Für die Anwendung von Vascular Unloading am Finger werden dementsprechend optische und pneumatische Elemente kombiniert. Die Teile des optischen Messsystems, Lichtquelle und Lichtsensor, dienen der Erfassung der sich kontinuierlich mit dem Blutdruckpuls ändernden Absorption. Diese geht als Steuergröße in den Druck-Regelkreis ein. Der Druckregelkreis besteht aus mehreren Teilen, deren Aufgaben die Druckerzeugung, Druckregelung und die Druckübertragung an den Messort sind. Das optische System besteht typischerweise aus einer LED mit einer einzelnen Wellenlänge und dem dazu passenden Photosensor. Je nach Konfiguration kann dieses System im transmissiven oder im reflektiven Modus aufgebaut sein, siehe Abbildung 20. In beiden Modi wird die Extinktion des optischen Signals gemessen. In der Literatur wird dies jedoch übereinstimmend als Absorption bezeichnet, weshalb dies in Rahmen dieser Arbeit beibehalten wird.

Der Druckregelkreis wird mit einer pneumatischen Druckerzeugung, üblicherweise einer einfachen Pumpe, versorgt. Der Regelkreis enthält mindestens ein Ventil und einen Drucksensor, sowie ein Druckübertragungselement. Mit diesem, meist als Manschette

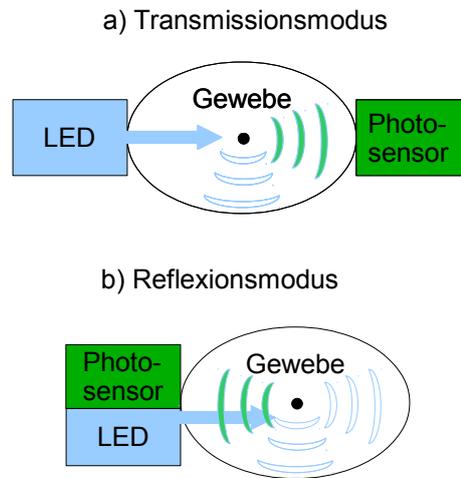


Abbildung 20: Transmissiver und Reflektiver Modus

ähnlich einer Oberarmmanschette ausgeführt, lässt sich der pneumatische Druck auf den Messort, typischerweise den Finger, übertragen. Das Drucksystem kann entweder möglichst einfach mit einem Auslassventil realisiert werden, oder mit zwei Ventilen und einem Windkessel. Beide Varianten sind in Abbildung 21 symbolisch dargestellt. Die erweiterte Variante mit 2 Ventilen erlaubt im Gegensatz zum einfachen Ein-Ventil-System eine deutliche Reduktion an Lärmemissionen, da die Pumpe nicht im Dauerbetrieb laufen muss, da über den Windkessel und das Einlassventil nicht der gesamte Druck im System abgelassen werden muss. So kann je nach Dimensionierung des Windkessels die Pumpe im Intervallbetrieb betrieben werden.

Kombiniert werden diese Elemente, indem die optischen Bauteile LED und Photodiode in die Manschette eingearbeitet werden, und so immer in Kontakt zur Oberfläche des Messobjekts liegen. Die Steuerung der opto-pneumatischen Elemente erledigt typischerweise ein Mikroprozessor.

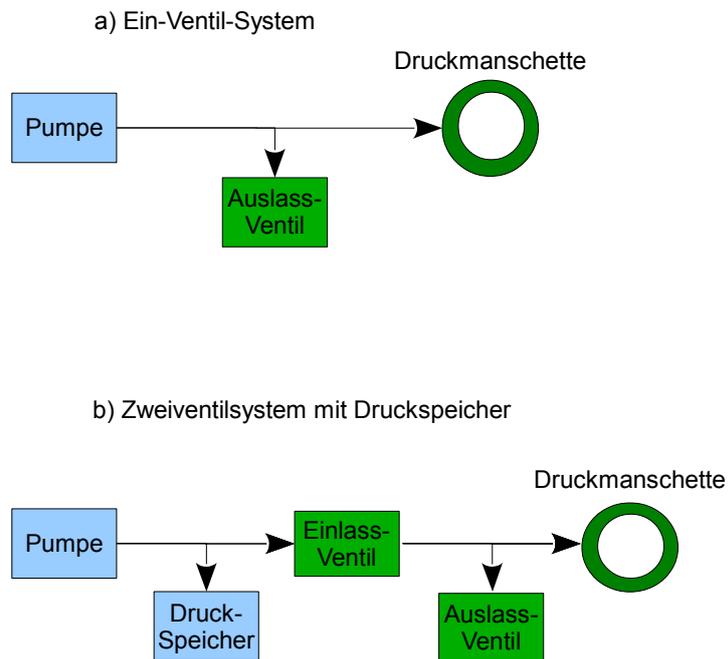


Abbildung 21: Einfaches und erweitertes Drucksystem

2.1.3 Funktionsprinzip

Beim Vascular Unloading wird die veränderte Absorption des optischen Signals bei der Änderungen der Ausdehnung des Blutgefäßes bestimmt. Diese Ausdehnung ist einerseits von den Eigenschaften des Blutgefäßes abhängig, andererseits vom Druckunterschied zwischen dem Inneren des Blutgefäßes und dem Umgebungsdruck, der von der Manschette aufgebracht wird. So führt der während der Systole steigende Blutdruck in der Arterie bei konstantem Druck in der Manschette zu einer Ausdehnung des Blutgefäßes und damit zu einer höheren optischen Absorption. Das gemessene optische Signal unterliegt einer Reihe von Faktoren, deren Einfluss teilweise erheblich ist. Reisner et.al. [7] haben dazu eine recht umfangreiche Übersicht publiziert.

Im Allgemeinen gibt es einen sigmoidalen Zusammenhang zwischen Absorption und

Blutdruck, der allerdings für die Verwendung in einem möglichst stabilen Regelsystem nachteilig ist. Im für den Regelkreis unbekannt ausgestalteten nichtlinearen Bereich der sigmoidalen Übertragungsfunktion ist die auf dem Lichtsignal arbeitende Regelung nur eingeschränkt möglich. Erschwert wird das durch die physiologische laufende Änderung des mittleren Blutdrucks und damit des Arbeitspunktes. Durch diese Einflüsse kann es zu einer relativen Verschiebung, und damit Verfälschung des Arbeitspunktes kommen.

Bei steigendem Blutdruck steigt der Durchmesser der primär für die Absorption verantwortlichen Blutgefäße, während er bei fallendem Blutdruck sinkt. Dieser proportionale Zusammenhang ist in engen Grenzen um den mittleren Blutdruck näherungsweise linear. Auf diesen Punkt wird auch der Arbeitspunkt des optischen Signals gesetzt, um eine lineare Auslenkung für die Systole und Diastole zu erhalten. Zu Beginn der Messung müssen dafür in einer initialen Phase der mittlere Blutdruck und der Arbeitspunkt des optischen Signals bestimmt werden. Anschließend kann um diesen Arbeitspunkt herum der Blutdruck kontinuierlich gemessen werden, indem der Regelkreis geschlossen wird.

Um mit einem klassischen Regelsystem zu arbeiten, muss das System im Arbeitspunkt linearisiert werden. Die notwendige Bestimmung der Koeffizienten findet wie folgt in der Suchphase statt: Zur Bestimmung der Arbeitspunkte, also um den mittleren Blutdruck zu finden, wird der Punkt mit der maximalen Oszillation bestimmt. Dazu wird der Druck in der Manschette so lange variiert, bis das Maximum der Pulsation in der Absorption zuverlässig identifiziert wurde. Dies wird als Suchphase oder auch Open-Loop - Betrieb bezeichnet, da der angelegte Druck unabhängig von einem Messergebnis vom Suchalgorithmus festgelegt wird und dementsprechend keine geschlossene opto-pneumatische Regelschleife vorliegt. In Abbildung 22 findet sich der Zusammenhang zwischen dem angelegten Druck in der Manschette und dem gemessenen Signal in der Photodiode. Da das optische Signal über die Absorptionswirkung des Blutes verringert wird, bildet sich der Blutdruck-Puls aus Abbildung 1 ins Negative gespiegelt darin ab.

Der mittlere Blutdruck, der in dieser initialen Phase bestimmt wird, sowie der optische Arbeitspunkt dienen als Ausgangspunkte für die kontinuierliche Blutdruckmessung. Dazu fließt die gemessene Absorption in die Druckregelung der Fingermanschette ein, sodass bei steigender Absorption der angelegte Druck steigt, um die ansteigende Absorption auszugleichen. Der dabei entstehende Druckverlauf wird gemessen und entspricht im Idealfall dem Druckverlauf in der Fingerarterie. Da dieser optische Arbeitspunkt, um den die Regelung arbeitet, nicht konstant bleibt, sondern sich sowohl mit dem mittleren Blutdruck als auch unabhängig davon ändert, muss dieser nachgeregelt werden. Die

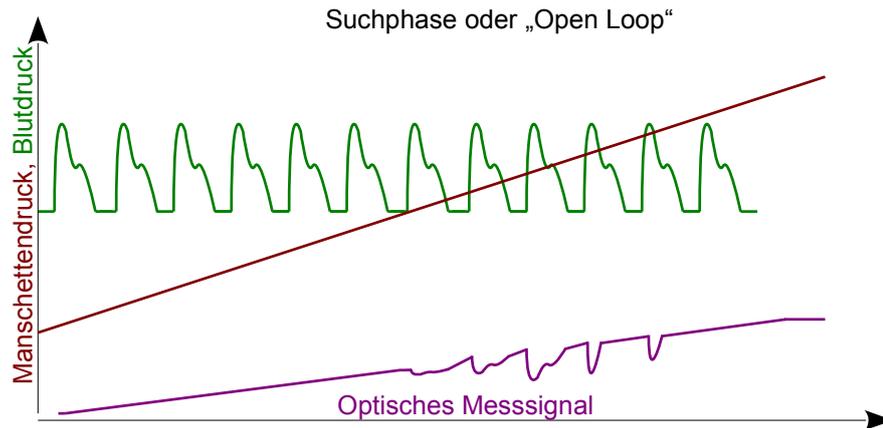


Abbildung 22: Symbolisierter Zusammenhang zwischen dem angelegten Druck und dem gemessenen optischen Signal

Einflussfaktoren und Störgrößen auf diese Regelung werden im entsprechenden Kapitel der Ergebnisse behandelt. Die Nachjustierung des Arbeitspunktes und des mittleren Blutdrucks sind die zentralen Aufgaben des CNSystems VERIFI-Algorithmus. Andere Anbieter haben für diese Aufgabe eigene Konzepte entwickelt, bekannt ist der PhysioCal-Algorithmus von Finapres.

2.1.4 Analyse der Softwareimplementierung und Regler

Für die regelungstechnische Beschreibung wurden die im Quellcode vorliegenden Software-Module anhand ihrer Funktionalität als regelungstechnische Schaltbilder abgebildet. Die grundlegenden Elemente umfassen P-Regler, PI-Regler und PID-Regler. In der Software-Implementation werden die verwendeten Filter über PI-Regler mit verschiedenen Zeitkonstanten realisiert. Als Beispiel dient ein einfaches Filter mit einer Grenzfrequenz von 10 Hertz. Relevant für die Zeitkonstante eines Softwarefilters ist das minimale Aufrufintervall der Filterfunktion im Programm. Eine Filterfunktion, die jede Millisekunde mit einem neuen Datenwert aufgerufen wird, besitzt entsprechend eine maximale Samplingfrequenz von 1000 Hertz. Für die Verarbeitung von Messsignalen ist zusätzlich die Konfiguration der Analog-Digital-Schnittstelle ein Einflussfaktor, für die Betrachtung von nachberechneten Signalen entfällt dieser Einflussfaktor jedoch. Auf die Unterschiede zwischen digitalen und analogen Filtern wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

2.2 Analyse des VERIFI-Algorithmus zur Nachjustierung des Arbeitspunktes

Der VERIFI-Algorithmus wird als Regelkreis beschrieben, um die Funktionalität umfassend zu analysieren. Dazu wird der Software-Quellcode sowie bestehende Beschreibungen herangezogen. Der aktuelle Software-Quellcode wird über eine Sourcecode-Versionsverwaltung bezogen, eine Entwicklungsumgebung erlaubt die komfortable Analyse des Quellcodes. Die verwendeten Programme und Versionen sind im ersten Abschnitt dieses Kapitels angeführt. Unterstützend wurden kurze Simulationen und Tests des VERIFI-Algorithmus durchgeführt. Für diese wurde auf den CNAP Simulator oder einen von CNSystems bereitgestellten CNAP Monitor 500 zurückgegriffen.

2.3 CNAP Simulator

Der CNAP Simulator erlaubt die Simulation der Blutdruckmessung mit der CNAP-Technologie. Er basiert auf einer nicht weitergeführten Softwareversion (Version 4) und besteht aus einer rudimentären Bedienoberfläche, einer mathematischen Beschreibung des Übertragungsverhaltens des Fingers und dem eigentlichen VERIFI-Algorithmus. Ein vereinfachtes Funktionsschaltbild des Simulators findet sich in Abbildung 23. Die Inbetriebnahme auf einem Rechner mit Windows 7, sowie die Umbauten auf den aktuellen Softwarestand des VERIFI-Algorithmus sollen im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden, ebenso die Erstellung eines Testdatensets für den Simulator. Die Umbauten sollen in die bestehende Softwarestruktur und Softwarelandschaft (unter anderem SW-Versionsverwaltung) und mit C und C++ erfolgen. Die Verwendung des CNAP Simulators soll nach Abschluss der Inbetriebnahme und der Umbauten möglichst automatisiert erfolgen können.

Er soll als Entwicklungstool für Modifikationen, Erweiterungen sowie Stabilitäts- und Langzeituntersuchungen, und für Regressionstests verwendet werden können. Zusätzlich dient er auch zur Fehlersuche, zur demonstrativen und edukativen Verwendung innerhalb des Unternehmens und ebenfalls für Analysen einzelner Module und Funktionen der CNAP-Technologie.

Primäres Ziel des CNAP Simulators ist es, aufgezeichnete Blutdruckmessungen nachzuberechnen. Dazu wird der bei vielen Vergleichsmessungen auf einem Patientenmonitor mitgespeicherte, invasiv gemessene arterielle Blutdruck als Eingangsgröße für die Simulation verwendet. Als Zielgröße dient der gemessene, aufgezeichnete Blutdruckverlauf

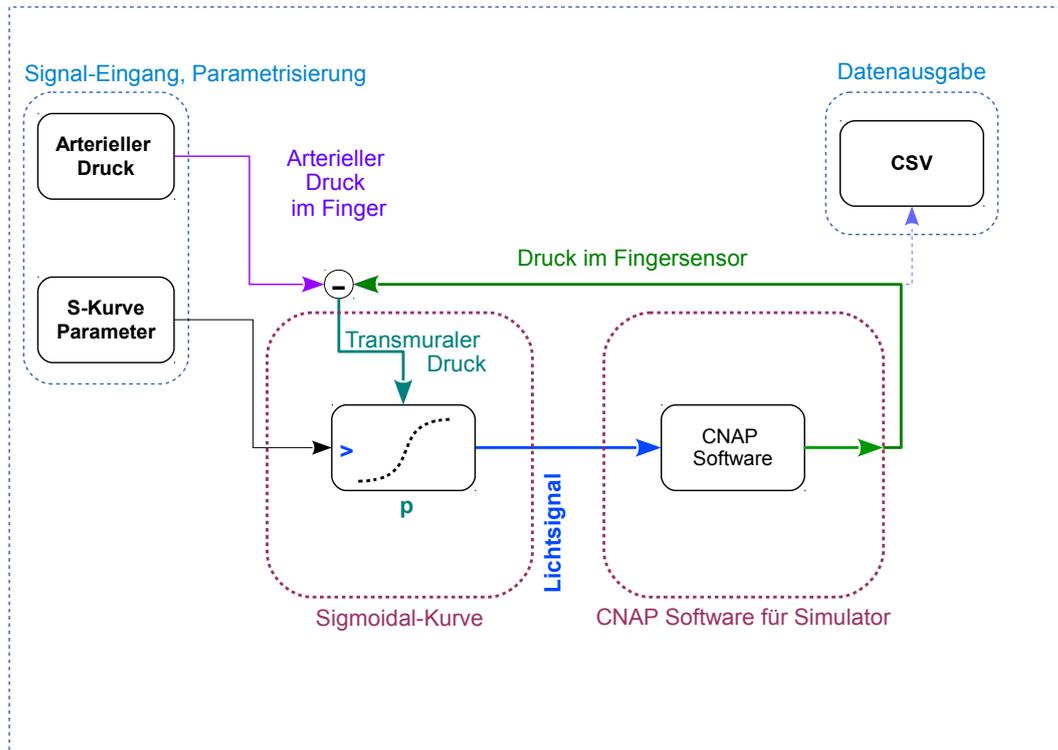


Abbildung 23: Funktionsmodule des CNAP Simulators

des CNAP Monitor 500. Dementsprechend sollte aus der invasiv gemessenen Blutdruckkurve die nichtinvasiv gemessene Blutdruckkurve des CNAP Monitor 500 möglichst gut simuliert werden.

Des Weiteren kann der CNAP Simulator mit künstlichen Blutdruckkurven arbeiten. Dies dient vor allem für Analysen von einzelnen Modulen wie zum Beispiel den Filterkaskaden oder dem VERIFI-Algorithmus.

Typischerweise dient ein kontinuierliches, invasiv aufgezeichnetes Blutdrucksignal als Eingabewert für die Simulation. Die Software simuliert auf Basis dieses Drucks im Finger den Messablauf, also sowohl die initiale Suchphase als auch die kontinuierliche Messung. Die korrekte Modellierung des Übertragungsverhaltens ist hierbei essentiell und kann über mehrere Parameter zeitlich veränderbar konfiguriert werden.

2.3.1 Technische Basis des CNAP Simulators

Der CNAP Simulator ist ein in C++ implementiertes Softwarepaket, basierend auf der CNAP Monitor 500 Firmware. Zur Ausführung auf einem PC wurden die Signalakquisition abstrahiert und die Software-Basis vom Microcontroller Texas Instruments TMS320F2811 auf eine übliche x86-Architektur portiert.

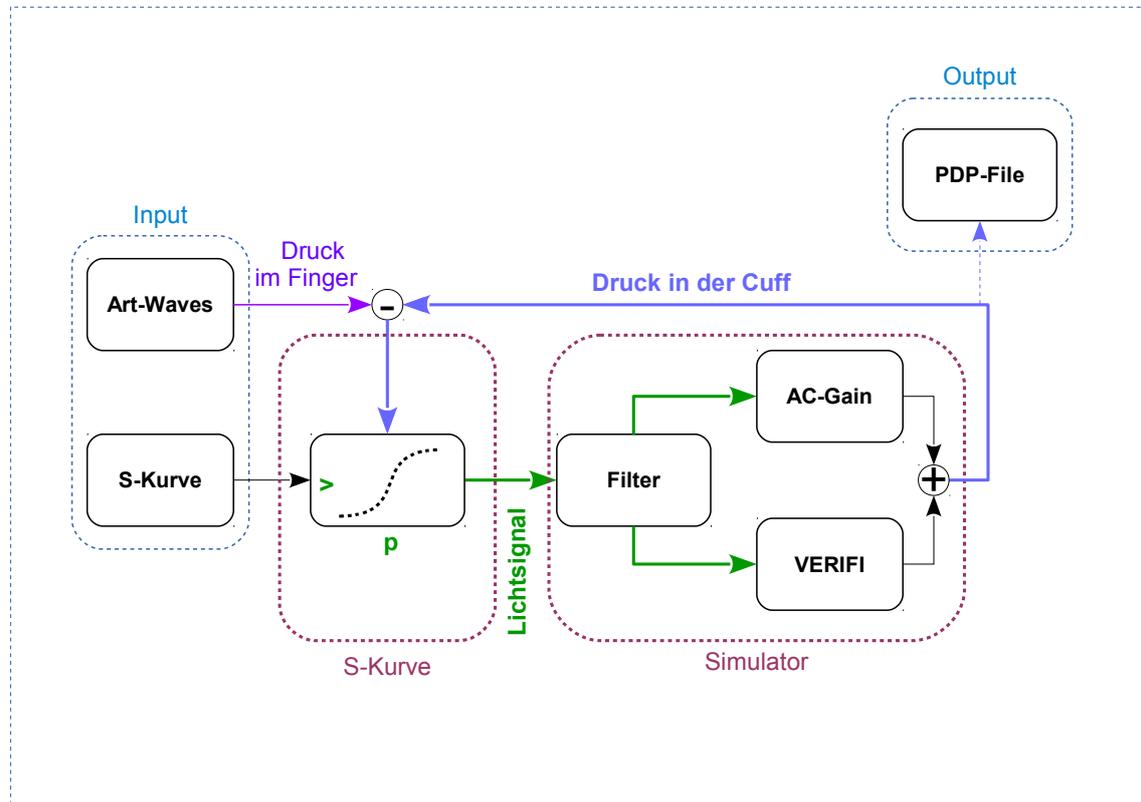


Abbildung 24: Blockschaltbild des CNAP Simulators mit den Modulen Input, Output, S-Kurve und Simulator-Softwareklassen

Die notwendigen Daten für die Ausführung des CNAP Simulators sind neben verschiedenen Softwarebibliotheken die Eingangsdaten in die Simulation, die in Form einer Comma-Separated-Value-Datei mit einer einfachen Struktur und einer Datenauflösung von 100 Hertz benötigt werden.

Funktionsprinzip des CNAP Simulators Die Basis der Simulation bildet die invasiv gemessene arterielle Blutdruckkurve. Diese steht üblicherweise in 10ms-Auflösung (100 Hertz) zur Verfügung. Näherungsweise wird nun dieser Blutdruck mit dem in der Fingerarterie (art. digitalis) gleichgesetzt.

Entsprechend der Literatur wäre dafür unter Umständen eine Anpassung erforderlich, da im distalen, peripheren Bereich der Arterien, zu denen die Arteria Digitalis gehört, der Pulsdruck ansteigt, während der Mitteldruck leicht abfällt. Da dazu aber keine verlässlichen Daten vorliegen und diese Anpassung wohl stark vom Patienten und dem jeweiligen Gefäßalter abhängig wäre, wird darauf verzichtet. Dazu wird im Bereich Diskussion noch eingegangen.

Vascular Unloading Das Grundprinzip des Vascular Unloading, das Aufbringen eines mechanischen Drucks auf den Finger, der von einem photoplethysmographischen (PPG) Signal gesteuert wird, dient im Simulator als Grundlage der Simulation. Zur Bestimmung des Mitteldrucks der Fingerarterie, zu welcher der Gegendruck gesucht wird, wird der Gegendruck variiert, bis die pulsatile Amplitude des PPG-Signals am höchsten ist. Gemäß dem *Peñáz*-Prinzip ist in der Folge das gemessene PPG-Signal konstant, wenn der angelegte Druck gleich groß wie der arterielle Druck ist.

Simulation der Messung und des Fingers Die Messung des CNAP Monitor 500 teilt sich in 2 Phasen, beide Phasen laufen im Simulator gleich wie im CNAP Monitor 500 ab. Unterschiede gibt es lediglich in den Selbsttests vor Beginn der Messung, diese entfallen beim CNAP Simulator. Zusätzlich soll im CNAP Simulator in der vorliegenden Version auf die Implementation der Finger-Wechsel und NIBP-Oberarm-Kalibration verzichtet werden. Dadurch werden nur die tatsächlich am Finger gemessenen beziehungsweise simulierten Drücke verglichen. Da die Kalibration auf die intermittierend gemessenen NIBP-Oberarm-Messwerte lediglich auf die angezeigten Werte am Gerät im Rahmen einer Offset- und Amplitudenkorrektur wirkt und sich nicht auf die tatsächliche Aktivität des VERIFI-Algorithmus auswirkt, geht damit vorläufig auch keine wesentliche Einschränkung einher. Wesentliches Kernstück des CNAP Simulators ist die Abbildung der Regelstrecke in Software über die bereits erwähnte S-Kurve. Der Zusammenhang zwischen aufgebrachtem Druck und dem resultierenden Lichtsignal entspricht einer zeitabhängigen Variante der beschriebenen sigmoidalen Funktion.

2.4 S-Kurve und Physiologie

Der Zusammenhang zwischen Druck in der Arterie, aufgebrachtem Druck im Fingersensor und dem gemessenen Lichtsignal wird als P-V-Diagramm (Pressure-Volume-Diagramm) bezeichnet. Das gemessene Lichtsignal wird meist im Äquivalent zu Volt Spannung an einer Photodiode angegeben, das digitale System des CNAP Monitor 500 wurde diesbezüglich umgerechnet, um mit dem Analog-System des Task Force Monitors vergleichbar zu sein. In der CNAP Technologie liegt dieser Wert aus dem Licht-Frequenz-Wandler zwischen 500 Hz und 15 kHz und wird intern skaliert. Die Skalierung setzt die Frequenz zwischen 0 und 20kHz auf den Bereich 0V bis etwa 7V um, wobei 0Hz beziehungsweise 0V angeben, dass kein Licht den Detektor erreicht. Eine Darstellung der Parameter des Übertragungsverhaltens zeigt Abbildung 25.

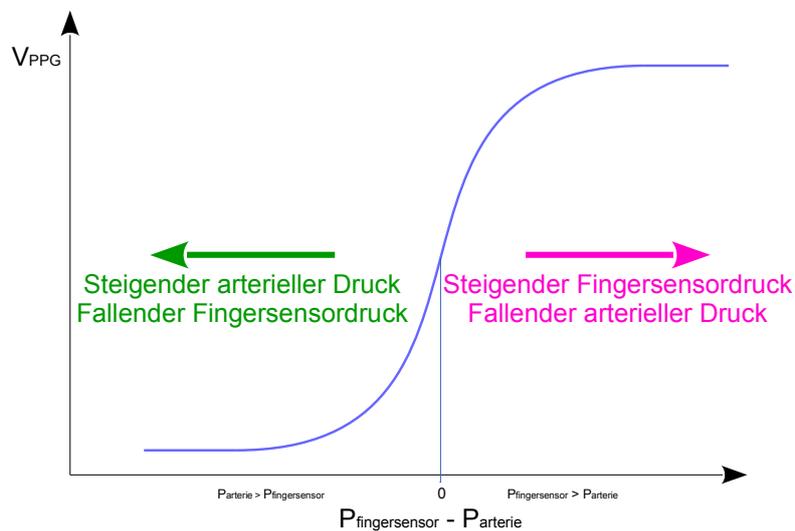


Abbildung 25: Pressure-Volume-Diagramm

Die Parameter müssen für jedes Datenset einmalig festgelegt werden und stellen eine Annäherung der Übertragungsfunktion des bei der Messung verwendeten Fingers dar, wobei zahlreiche Faktoren unbekannt sind und so die Abbildung beeinflussen. Zeitliche Änderungen in der Vasomotorik, oder auch für den Zeitbereich der Simulation konstante pathologische Veränderungen wie Erkrankungen des Gefäßsystem, beeinflussen diese Annäherung. Vasomotorische Veränderungen bedürfen einer zeitlichen Adaption

der Übertragungsfunktion, die manuell und retrospektiv anhand der Messdaten durchgeführt wird.

2.5 Umbaumaßnahmen

Um die Verwendbarkeit des CNAP Simulators zu erreichen, wurden nach der Analyse des Ist-Zustandes die relevanten Bereiche ident aus der Firmware in der Version 3.7 des CNAP Monitor 500 übernommen, und nur Anpassungen in Hilfsfunktionen, die für die Parameterberechnung und die entsprechende Simulation und die Ergebnisse nicht relevant sind, vorgenommen. Beispielsweise wurden Alarmgrenzwerten für Licht (Umgebungslicht) oder Temperatur inaktiviert, da diese die initiale Anpassung erschweren, oder nicht anwendbar sind. Diese Anpassungen werden im Rahmen regelmäßiger Reviews durch das Softwareteam von CNSystems kontrolliert.

2.5.1 Analyse der Ausgangsversion

Der CNAP Simulator beinhaltet den sogenannten LTC (LongTermController), der für die CNAP Firmware Version 4 aus dem ursprünglichen VERIFI-Controller entwickelt wurde. Der LTC-Controller benutzt wie der CNAP Simulator allgemein eine Updaterate von 10ms. Im Gegensatz dazu verwendet der VERIFI-Algorithmus in der Version 5.0 ein 4ms-Intervall, in dem das vorgefilterte Eingangssignal weiterverarbeitet wird. Es finden bislang keine klinischen Daten Verwendung in der Simulation.

2.5.2 Umbau auf die Version 5.0

Der CNAP Simulator soll um die Anwendbarkeit für den aktuellen Entwicklungsstand zu ermöglichen, auf der selben Software-Version wie der CNAP Monitor 500 HD laufen. Dazu musste der CNAP Simulator von der zu Beginn der Arbeit aktiven CNAP Firmware Version 4 auf Version 5.0 portiert werden. Durch Einbau der HD-Parameter wurde Kongruenz mit der aktuellen Software-Version 5.0 des CNAP Monitor 500 HD hergestellt. Ebenfalls implementiert wurden die Parameter Pulsdruckvariation (PPV) und Schlagvolumensvariation (SVV). Die mittlerweile am europäischen Markt aktuelle Version des CNAP Monitors 500 HD, Software Version 5.2, hat weitreichende Änderungen im Regelsystem umgesetzt. Eine Anpassung des CNAP Simulators auf diese Version

wird als Folgearbeit dieser Diplomarbeit durchgeführt. Auf dies wird auch in der Diskussion bezüglich der nächsten Schritte und im Rahmen der Verbesserungsvorschläge behandelt.

2.5.3 Änderung der Zeitbasis

Wie erwähnt, basiert die CNAP Simulator in der Version 4 auf einer Updaterate von 10ms, in dem auch alle Schritte der kontinuierlichen Blutdruckregelung ablaufen, insbesondere Filterkaskaden und VERIFI-Algorithmus, aber auch die Artefakterkennung. Das Upgrade auf die Version 5.0 benötigt entsprechende Umbauten, unter anderem musste die Zeitbasis des CNAP Simulators auf 4ms modifiziert werden. Um die Messdaten, die lediglich mit einer Samplefrequenz von 100 Hz (10ms Abtastrate) vorliegen, für die kürzere Updaterate von 4ms verwenden zu können, wurde im CNAP Simulator eine einfache lineare Interpolation implementiert, die ausschließlich für die Closed Loop Phase aktiviert ist. Die Open Loop Phase verwendet auch im CNAP Monitor 500 Daten eine Updaterate von 10ms.

2.5.4 Kontinuierliche Blutdruck-Regelung

Um die Übereinstimmung mit der CNAP Monitor 500 Firmware herzustellen, wurden die erforderlichen Programmdateien in den CNAP Simulator implementiert. Die erforderlichen Modifikationen waren primär interne Debug-Nachrichten, die für die Funktionsfähigkeit und Vergleichbarkeit ohne weitere Bedeutung sind.

2.6 Eingabemethoden und Parameter des CNAP Simulator

Der CNAP Simulator unterscheidet zwischen Blutdruck-Eingabedateien, die als CSV-Dateien definiert sind, und Parameter-Eingabe-Dateien, als INI-Dateien bezeichnet. Die INI-Dateien liegen relativ zur CNAP Simulator-Hauptdatei im /ini - Verzeichnis.

CSV-Dateien Als Standard-Datenquelle dienen ASCII-Dateien, bei denen in der ersten Spalte die arterielle Blutdruckkurve eingetragen ist. Je nach Verfügbarkeit wird in der zweiten Spalte entweder der real gemessene CNAP-Druck (CNAPmeas) oder ein ähnlicher Parameter zu Vergleichszwecken angegeben. Optional kann je nach Verfügbarkeit

in der dritten Spalte das gemessene Lichtsignal oder ein ähnlicher Parameter zu Vergleichszwecken angegeben werden. Die Sampling-Zeit ist in jedem Fall 10ms.

Generierte Blutdrucksignale Neben gemessenen Blutdruckdaten kann mit generierten Blutdruckdaten eine CNAP-Messung simuliert werden. Dazu wird in die erste Spalte der Input-CSV-Datei ein beliebiger Druckverlauf gespeichert. Dies wurde für das grundlegende Testen einzelner Funktionen, wie der Beat-Detektion oder der Filterkaskaden verwendet.

S-Kurven - Parameter Die Finger-Simulationsparameter werden aus einer Datei (/ini/SCurve.ini) zu Beginn der Messung eingelesen, in der die benötigten Parameter (Max, Min, Mitte, Steigung, Hysterese) der Finger-Übertragungsfunktion (S-Kurve) samt Zeitparametern (Gültigkeit, Übergangszeit) eingetragen werden.

2.7 Ausgabemethoden und -Werte

Grafische Oberfläche des CNAP Simulator Der CNAP Simulator verfügt bei Bedarf über eine grafische Anzeige der aktuellen Blutdruckmessung. Diese ist in National Instruments CVI implementiert. Angezeigt werden neben der aktuellen Blutdruckkurve ebenfalls die S-Kurve, der Blutdrucktrend und verschiedene Marker. In der momentanen Implementation werden die Parameter CO, SV, SVR, PPV und SVV als Marker angezeigt.

CSV-Dateien Der CNAP Simulator gibt die Beat-Parameter wie Systole, Diastole und Mittlerer Blutdruck ebenso wie HD-Parameter und S-Kurvenparameter mit jedem gefundenen Pulsschlag in eine CSV-Datei aus.

Debug-Dateien Analog zum CNAP Monitor 500 erstellt der CNAP Simulator eine Protokoll-Dump(PDP)-Datei mit vollständigen Kurvenverläufen im 10ms-Intervall. Weiter enthält die PDP-Datei auch weitere Daten zu Open und Closed Loop sowie Debug-Daten zur Fehlersuche. Das PDP-Format wird lediglich intern verwendet.

2.8 Nomenklatur

Die Nomenklatur der Größen und Variablen wird in weiterer Folge in dieser Arbeit möglichst einheitlich gewählt.

- p_{art} : Der arterielle Druck, im Allgemeinen der im Finger (arteria digitalis).

- p_{cuff} : Der Druck in der Manschette um den Finger
- p_t : Transmuraler Druck der Arterie im Finger, Differenz von p_{art} und p_{cuff}
- Φ : Das gemessene Lichtsignal (Photodiode oder LFC)
- Φ_{HF} : Das Hochpass-gefilterte Lichtsignal, Filtergrenzfrequenz 0.2 Hz
- Φ_{LF} : Das Tiefpass-gefilterte Lichtsignal, Filtergrenzfrequenz 0.2 Hz
- Φ_{VLF} : Das Tiefpass-gefilterte Lichtsignal, Filtergrenzfrequenz 0.02 Hz

2.9 Anforderungen und Auswertungen entsprechend des Normentwurfs ISO 81060-3

Aktuell befindet sich die Norm ISO81060-3 [8] im Entwurfsstatus und wird entsprechend in einem internationalen Normierungsgremium entworfen. CNSystems arbeitet an der entstehen dieser Norm auch mit und hat Fachexperten zum Normierungsgremium über die Austrian Standards nominiert. Im Normierungsgremium sind neben betroffenen Herstellern und Zulassungsbehörden auch ärztliche Anwender. Bei geplantem Fortschritt wird die Norm 2020 veröffentlicht.

„[ISO 81060-3] specifies the requirements and methods for the CLINICAL INVESTIGATION of CONTINUOUS NON-INVASIVE AUTOMATED SPHYGMOMANOMETERS used for the MEASUREMENT of the BLOOD PRESSURE of a subject.“ [8]

Generell beinhaltet der Norm-Entwurf drei grundlegende Anforderungen an kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessgeräte, sowie detaillierte Anforderungen an die klinische Datenerhebung für diesen Zweck.

- an die (quasi statische) Genauigkeit
- an die Fähigkeit, Änderungen im Blutdruck korrekt abzubilden
- an die Genauigkeit über die vom Hersteller angegebene kontinuierliche Messzeit

Für die Genauigkeit wird gefordert:

“The mean value of the differences of the PAIRED VALUES, shall be within or equal to $\pm 6,0$ mmHg ($\pm 0,80$ kPa). The corrected experimental standard deviation, shall be less than or equal to $10,0$ mmHg ($1,33$ kPa).“ [8]

Als „Paired Values“ wird ein Vergleichspaar einer Messgröße von Referenzgerät und dem kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessgerät definiert.

Für die Fähigkeit Änderungen abzubilden wird gefordert:

“At least 90% of all absolute values of P_{error} shall be less than or equal to 20%. At least 95% of all pairs of differences ΔSUT and ΔREF shall be concordant.“ [8]

Wobei hier P_{error} als Fehler in Prozent der relativen Änderung von Referenzgerät und dem kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessgerät definiert ist. Zum Beispiel würde eine Änderung von 80 auf 120mmHg im Referenzgerät und von 80mmHg auf 110mmHg im kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessgerät als P_{error} von 10% ergeben, wobei die Änderung als Konkordant gewertet wird.

Für die Reproduzierbarkeit wird die Messung der Genauigkeit über die vom Hersteller angegebene kontinuierliche Messzeit regelmäßig zu definierten Zeitpunkten wiederholt.

Im Rahmen dieser Arbeit werden diese Anforderungen und Methodik auf die Ergebnisse aus der Simulation im Vergleich mit dem tatsächlich gemessenen CNAP Blutdruck angewendet. Für den CNAP Simulator stellt nicht der invasive Blutdruck die Referenz dar, der invasive Blutdruck ist die Eingangsgröße in die Simulation.

2.9.1 Referenzgeräte

Als Referenzgeräte gelten für kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessgeräte sowohl invasive kontinuierliche Blutdruckmessgerät als auch intermittierende artikulatorische Blutdruckmessgeräte, wobei hier höhere Anforderungen als bei einer üblichen artikulatorischen Blutdruckmessung gelten. Insbesondere müssen 2 unabhängige, geschulte Beobachter die Auskultation nach Korotkow durchführen.

2.9.2 Anforderungen an Probanden und Verteilung

Der Norm-Entwurf fordert eine adäquate Verteilung der Probanden, das Geschlechterverhältnis soll zwischen 33% und 66% liegen.

Auch müssen niedrige und hohe Blutdruckwerte ebenfalls abgedeckt werden, es müssen so mindestens 20% der Probanden einen Systolischen Blutdruck von über 140 mmHg und auch mindestens 20% einen Diastolischen Blutdruck über 85mmHg aufweisen, wobei diese Gruppen nicht kombiniert sein müssen, aber sein können.

Auch müssen mindestens 5% der Probanden einen Systolischen Blutdruck von über 160 mmHg und auch mindestens 5% einen Diastolischen Blutdruck über 100 mmHg aufweisen.

Die gleichen Prozentzahlen gelten für Systolische bzw. Diastolische Blutdruckwerte unter 100 mmHg bzw. 60 mmHg.

Für Geräte für die Anwendung an Kindern und Neugeborenen gibt es zusätzliche Anforderungen an die Abdeckung aller Bereiche.

3 Ergebnisse

3.1 Signaltheoretische Anforderungen zur Blutdruckmessung

Während der Blutdruck wie eingangs beschrieben regelmäßigen und unregelmäßigen Änderungen verschiedenster Art und Höhe unterworfen ist, weisen die verschiedenen Messverfahren ebenfalls Unterschiede auf. In der Tabelle 2 sind einige der in der Literatur beschriebenen [9] [10] regelmäßigen, periodischen Blutdruckänderungen, inklusive ihrer jeweiligen Zeitbasis und der Amplitude bei ansonsten, mit Ausnahme von Hypertension, gesunden Personen angeführt.

Ursache	zeitliche Charakteristik	Amplitude der Blutdruckänderung
Herzmuskelkontraktion	0.05 – 0.2 Sekunden	30-50 mmHg (in Ruhe)
Herzzyklus	0.5–1.5 Sekunden	30-50 mmHg (in Ruhe)
Atemzyklus	10 – 20 Sekunden	10 – 25 mmHg (in Ruhe)
Traube-Hering-Mayer-Wellen	10 – 20 Sekunden	bis zu 10 % (in Ruhe)
Circadianer Rhythmus	6 Stunden	15% Nachtabsenkung [10]

Tabelle 2: Auswahl an regelmäßigen, periodische Blutdruckänderungen des Menschen

Aus dem Signaltheorem von Nyquist-Shannon folgt, dass für eine exakte Erfassung des Blutdrucks dieser mindestens mit der doppelten Frequenz des Zielsignals abgetastet werden muss. Eine Messmethode, die die Herzmuskelkontraktion, und den damit einhergehenden systolischen Anstieg korrekt erfassen soll, muss entsprechend mit mindestens 40 Hertz (Abtastrate von 25 Millisekunden) messen können. Eine Messmethode, die zumindest die Blutdruckänderungen im Atemzyklus erfassen soll, muss entsprechend mit 0.2 Hertz (Abtastrate von 5 Sekunden) messen können.

In pathologischen Zuständen zeigen sich teilweise auch deutlich abweichende Änderungen, insbesondere in der Höhe der periodischen Blutdruckänderungen. Als Extremfall kann in diesem Kontext eine Eröffnung (Ruptur) der Aorta gelten, der größten Arterie mit einem Durchmesser von mehreren Zentimetern. Diese führt innerhalb von Sekunden durch den Blutverlust zu einem kompletten Blutdruckabfall mit praktisch ausschließlich negativer Überlebensprognose.

Die gegenwärtig verbreiteten intermittierend messenden Geräte unterliegen somit zwei wesentlichen Einschränkungen. Einerseits werden prinzipbedingt die gemessenen Blut-

druckparameter nicht zum gleichen Zeitpunkt erfasst, was zu einer Abweichung bei der Messung führt, andererseits die fehlende Möglichkeit, einige typische Blutdruckänderungen wie in Tabelle 2 gelistet überhaupt exakt erfassen zu können.

Als Anforderung für eine exakte (und damit nicht intermittierende) Blutdruckmessung, die auch die Herzmuskelkontraktion erfassen kann, gilt somit eine Abtastfrequenz des Blutdrucks von 40 Hertz. Gängige klinische invasive Blutdruckmesssysteme messen mit Abtastraten von 100-250 Hertz.

3.2 Vascular Unloading nach Penáz

Die nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessung zählt zu den indirekten Messmethoden. Dies wird in Abbildung 26 in vereinfachter Form gezeigt. Zur indirekten Messung wird ein Gegendruck p_{cuff} angelegt, dessen Übereinstimmung mit dem gesuchten Wert über das gemessene Absorptions-Lichtsignal Φ bestimmt wird.

Ebenfalls deutlich wird, dass es sich bei diesem Aufbau um eine klassische Regelschleife handelt, da eine Rückkopplung über die Regelstrecke und die Rückführgröße besteht. Besteht eine solche nicht, handelt es sich um einen Steuervorgang, nicht um einen Regelvorgang.

Aufgrund der ausgeprägten Nichtlinearität, sowie der fehlenden Zeitinvarianz des Übertragungsverhaltens von $\Phi(p_t)$ würde eine Regelung mit dem Ziel, Φ konstant zu halten, häufig instabil sein, da die Regelbedingung, die Pulsation im Lichtsignal zu minimieren, auch mit deutlich zu großen Werten für p_{cuff} mit einem kleineren Lichtsignal erfüllt. Diese Regelbedingung ist somit nicht nur bei korrekter Regelung im korrekten Arbeitspunkt erfüllt, sondern auch in den Extremfällen in den Bereichen 1 oder 2 in Abbildung 19, was zu einem deutlich überhöhten und falschem Druck führt. Üblicherweise sind deshalb für die Pulsation eigene Filter und Detektoren (auch Beat-Detektoren genannt) im Einsatz, sowie Methoden, um den Arbeitspunkt nachzujustieren.

3.2.1 Vereinfachter Regelkreis für Vascular Unloading

Die Abbildung 26 zeigt einen vereinfachten Regelkreis, der eine Regelung nach dem Vascular Unloading Prinzip erlaubt. Dieser entspricht in den Grundzügen auch dem Patent und den Publikationen von Penáz [11].

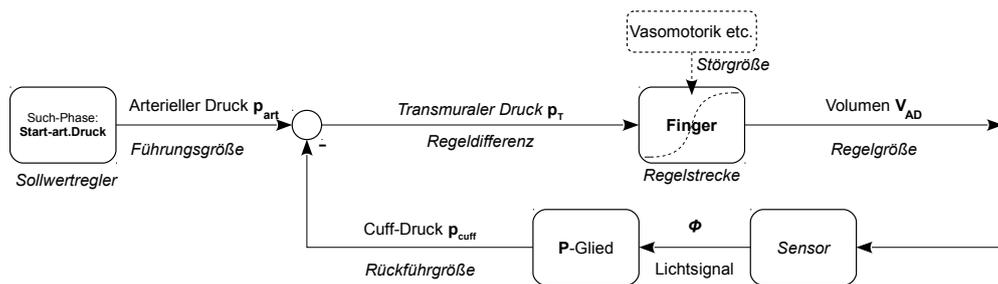


Abbildung 26: Vereinfachter Regelkreis für Vascular Unloading nach Penáz

Das Ergebnis der initialen Phase dient als Startwert für die Regelung und liefert den Sollwert für den Druck-Arbeitspunkt sowie den Verstärkungswert für das P-Glied. Die Regelgröße des Vascular Unloading stellt das Gefäßvolumen der Arteria Digitalis dar, V_{AD} . Es wird über die optische Absorption bestimmt, deren zeitabhängiger Anteil durch das Blutvolumen im Finger bestimmt wird. V_{AD} wird durch den Regelkreis konstant gehalten, indem der transmurale Druck p_t als Regeldifferenz minimiert wird. Das Regelziel ist also eine entspannte Arterienwand, bei der gilt, dass p_t gleich null sein muss. Die Führungsgröße ist der zu bestimmende arterielle Druck p_{art} . Der Druck in der Manschette um den Finger p_{cuff} wird aus dem Lichtsignal Φ berechnet, das der Regelgröße V_{AD} entspricht. Kommt es nun zu einer Änderung der Führungsgröße p_{art} ergibt sich ein von null abweichender transmuraler Druck p_t , der zu einer Änderung des sonst konstanten Arterienradius führt. Dies führt zu einer Änderung in der Absorption und dadurch im gemessenen Lichtsignal, wodurch p_{cuff} geregelt wird.

Als Störgröße wirken alle Änderungen, die Einfluss auf die Regelstrecke nehmen und das Übertragungsverhalten verändern. Einen häufigen Fall stellt die Vasomotorik dar, bei der über die Muskelfasern in der *Tunica Media* der Gefäßdurchmesser verändert wird. Weiter kann auch durch die Veränderung des Hämatokrit oder der Hämoglobin-Menge im Blut eine Änderung der Absorption entstehen. Dabei muss es nicht immer zu einer Blutdruckänderung kommen. Durch die Änderung in der Absorption wird allerdings inkorrekt trotzdem der Druck p_{cuff} angepasst, wodurch der Arbeitspunkt nicht mehr korrekt nachgeführt wird. Die Kompensationsmöglichkeiten dafür werden im Kapitel VERIFI-Analyse besprochen.

3.2.2 Kompletter Regelkreis für Vascular Unloading nach Penáz

Wird der Regelkreis aus dem vorigen Kapitel um die weggelassenen Elemente ergänzt, ergibt sich der in Abbildung 27 dargestellte Regelkreis. Dieser entspricht weitestgehend dem von J. Penáz publizierten und zum Patent angemeldeten System [11]. Ergänzt wurden die notwendigen Elemente zur Ansteuerung der Pneumatik. Ein wesentlicher Unterschied ist die nunmehrige korrekte Integration des zweistufigen Messablaufs. Dabei werden in der Initialphase bei offener Regelschleife die für die kontinuierliche Messung notwendigen Startwerte bestimmt, und zwar der Arbeitspunkt des Drucksystems (Setpoint, entspricht dem arteriellen Mitteldruck) p_{SP} und dem an diesem Punkt gemessenen mittleren Lichtsignal Φ_0 . Diese Messgrößen gehen dann als Koeffizient in die zweite Stufe des Messablaufes ein. Die Vorgehensweise dafür wurde in Abbildung 22 symbolisiert. Die Übertragungsfunktion $\Phi(p_t)$ der Regelstrecke ist nur für sehr kleine Werte des transmuralen Druckes rund um den Arbeitspunkt linear.

Der Wert für p_{SP} entspricht dem Druck in der Manschette, bei dem der transmurale Druck gleich null ist. Dieser wird als Punkt der maximalen Oszillation in der Initialphase anhand des „Maximum Oscillation Criterium“ bestimmt. Der kontinuierliche, pulsatile Blutdruck ist der Sollwert für den Regelkreis, während der mittlere Blutdruck den Arbeitspunkt dafür liefert. Neben der korrekten Regelung der Pulsation ist also die richtige Nachführung des Setpoint, des Sollwerts des mittleren Blutdrucks, eine der Herausforderungen in der nichtinvasiven Blutdruckmessung. Der Startwert für das Lichtsignal Φ_0 wird in der zweiten Stufe vom aktuell gemessenen Wert $\Phi(p_{SP})$ abgezogen. $\Phi(p_{SP})$ und muss ebenso wie der Setpoint kontinuierlich nachgeführt werden. Der Zusammenhang $\Phi(p_{SP})$ und p_{SP} ist allerdings durch die Vielzahl an Einflussgrößen allerdings nicht konstant, was eine zuverlässige Nachführung erschwert.

Im folgenden Kapitel findet eine technische Beschreibung dieses Regelkreises statt.

3.2.3 Regelungstechnische Beschreibung des Vascular Unloading Prinzips nach Peñáz

Wie auch der vereinfachte Regelkreis, Abbildung 26, ist auch der vollständige Regelkreis in Abbildung 27 entsprechend dem Entwurf von Peñáz einschleifig. Mehrschleifige ineinandergreifende Regler werden auch als Kaskadenregelung bezeichnet und werden häufig in digitalen Regelkreisen eingesetzt, da die gestiegene Komplexität in Softwarealgorithmen leichter abgebildet werden kann.

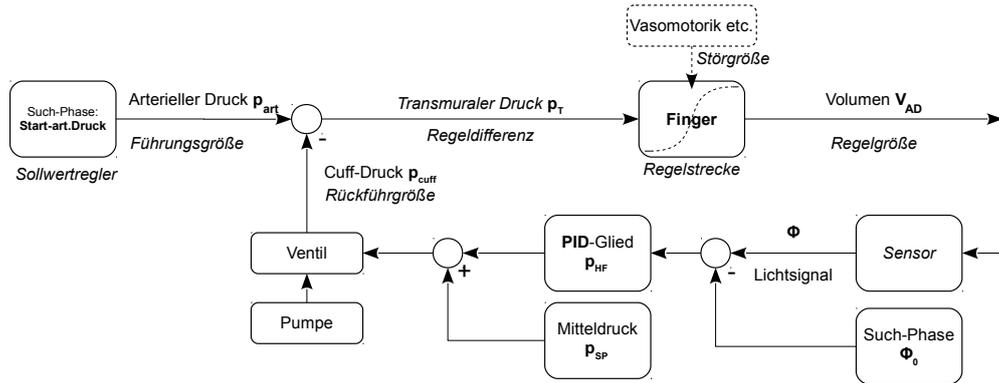


Abbildung 27: Regelkreis für Vascular Unloading nach Peñáz

Für die Ansteuerung des Ventiles (in der Beschreibung von *Peñáz* wird ein „Elektropneumatischer Transducer“ angeführt) wird die pulsatile Druckkomponente über ein PID-Element gesteuert. Dieses kombiniert einen Proportional- mit einem Integral- und einem Differential-Anteil und kann dadurch in seiner Dynamik flexibel angepasst werden. Der Proportionalanteil verstärkt den Eingangswert mit k_P , die Integration und Differentiation erfolgen mit den Zeitkonstanten T_i und T_d .

Wie bereits beschrieben, ist das Ziel des Vascular Unloading, die Pulsation im optischen Signal auszugleichen. Dazu müssen folgende Bedingungen gelten:

Der gemessene Druck soll dem arteriellen Druck gleich sein

$$p_{cuff} = p_{art}$$

Damit gilt

$$p_t = 0$$

beziehungsweise

$$\Phi_{HF} = 0$$

und

$$\Phi = \Phi_0$$

Der in der Manschette angelegte Druck wird durch den PID-Regler wie folgt eingestellt:

$$p_{cuff} = p_{SP} + k_P * \Phi_{HF} + \frac{1}{T_i} \cdot \int_{t-T_i}^t \Phi_{HF}(t) \cdot dt + T_d \cdot \frac{d\Phi_{HF}(t)}{dt}$$

mit

$$\Phi_{HF} = \Phi - \Phi_0 = Vmax * \frac{1}{1 + e^{Cmax * DeltaV^{-1} * (p_{cuff} - p_{art})}} - \Phi_0$$

wobei die Angabe von Φ nur aus dem einfachen sigmoidalen Modell aus Abbildung 19 erfolgt, mit Einbezug der Skalierung auf das maximale Lichtsignal $Vmax$.

Die Bewertung der Genauigkeit führt über die Bewertung von Φ_{HF} . Zwischen den Anforderungen Schnelligkeit und Stabilität besteht ein Zielkonflikt, da schnelle Regelungen aufgrund der Trägheit der Regelstrecke zu Überschwingen führen. Sind nun die sogenannten Schwingbedingungen erfüllt, fällt der Regelkreis in ein instabiles Verhalten, er „schwingt“. Dieses Verhalten wird durch die Trägheit des pneumatischen Systems, der mechanischen Eigenschaften des Sensors und der biomechanischen Eigenschaften der Regelstrecke, des Fingers, verstärkt, insbesondere weil letztere ebenfalls zeitvariant sind. Zusammenfassen lässt sich, dass dieser Zielkonflikt verhindert, die Regelbedingung $\Phi_{HF} = 0$ vollständig zu erfüllen.

Im weiteren lässt sich allerdings der Regelkreis hinsichtlich Zuverlässigkeit, mit der Störungen ausgeregelt werden, bewerten. Kommt es zu einer Störung, deren Amplitude $\Delta\Phi$, Δp_{cuff} oder Δp_{art} groß genug ist, um den Arbeitspunkt Φ_0 und p_{SP} aus dem nahezu linearen Bereich zu schieben, kann die Bedingung des Vascular Unloading nicht mehr erfüllt werden. Die Erkennung dieser Störungen, entweder im Rahmen einer Artefaktdetektion oder im Rahmen einer komplexeren Regelstrategie ist nötig, in diesem Fall muss im Allgemeinen der Arbeitspunkt neu bestimmt werden.

3.3 CNAP VERIFI Controller

In Grafik 28 wird die Stellung des VERIFI im Rahmen der Signalkette der CNAP Technologie gezeigt, wobei charakteristisch ist, dass das gesamte Lichtsignal Eingang in den VERIFI Controller findet, und nicht nur der niederfrequente Anteil.

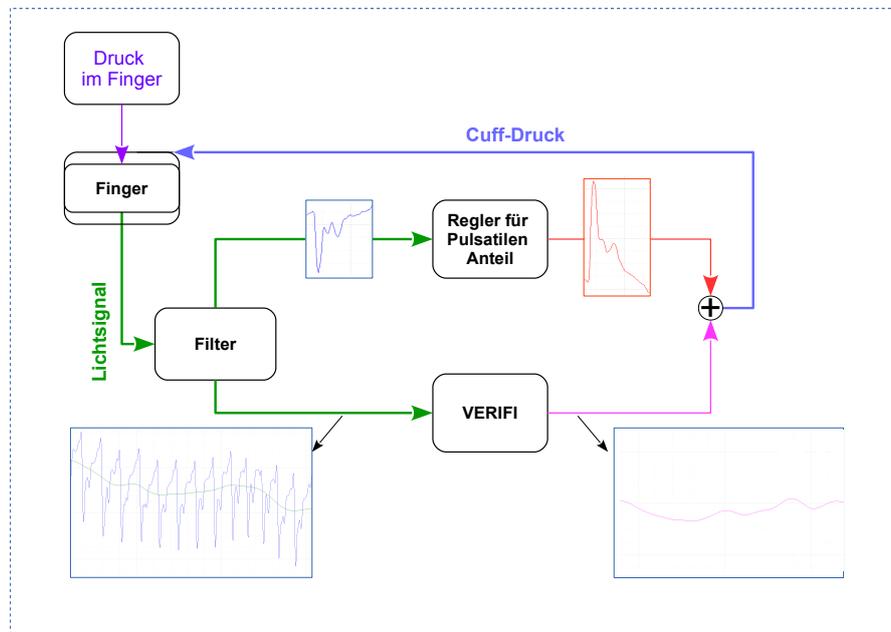


Abbildung 28: Überblicksdarstellung der Stellung des VERIFI Controllers in der Signalkette der CNAP Technologie

3.3.1 Kompletter Regelkreis des VERIFI Controllers

In Abbildung 29 wird der Regelkreis des VERIFI Controllers analog zu den vorgestellten einfacheren Regelkreisen abgebildet. In Rot sind optische Signalwege, die mit dem gemessenen Lichtsignal Φ zusammenhängen, und dadurch die Absorption in der Einheit Volt besitzen, sowie in blau Signalwege im Druckbereich, in der Einheit mmHg (wie in der Medizin üblich).

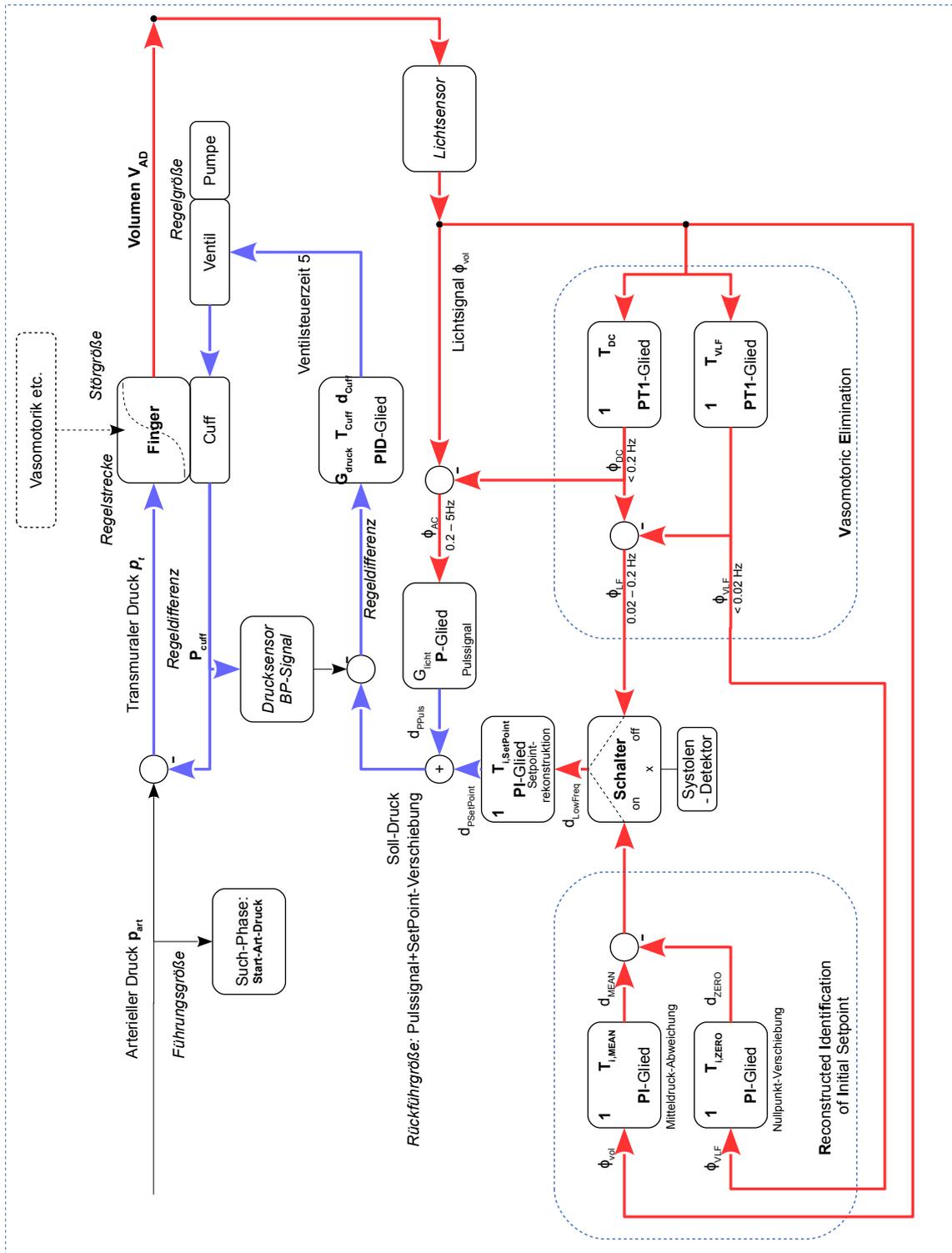


Abbildung 29: Regelkreis VERIFI, komplett

3.3.2 Regelungstechnische Beschreibung des VERIFI Controllers

Das gemessene Absorptionssignal wird in drei Frequenzbereiche zerlegt. Das Pulssignal wird rückgekoppelt, der Cuffdruck folgt so dem Pulssignal (Pénaz-Prinzip). Weiters wird die Abweichung des Mittelwertes des Cuffdrucks (Setpoint) bestimmt. Dazu wird die Differenz der positiven und negativen Halbwelle des Pulssignals berechnet. Weiter wird der langsame Drift des Setpoints aufgrund physiologischer Vorgänge im vaskulären System des Fingers rekonstruiert und der Setpoint entsprechend angepasst. Dadurch versucht der VERIFI Controller den Einfluss von Störgrößen zu eliminieren.

Die folgende Liste beschreibt die jeweiligen Größen im VERIFI Controller aus Abbildung 29 in einer Regelungstechnischen Betrachtung:

- Regelgröße: Gefäßvolumen der Arteria Digitali V_{AD}
- Führungsgröße: mittlerer arterieller Blutdruck in der Arteria Digitalis, p_{art}
- Rückführgröße: Summe Puls-Drucksignal und SetPoint-Verschiebung $d_{SetPoint}$
- Regeldifferenz: Transmuraler Druck, Differenz aus p_{cuff} und p_{art}
- Störgröße: Alle Einflussgrößen, die das gemessene Lichtsignal (Absorptionssignal) beeinflussen
- Regelstrecke: Volumen der Arteria Digitalis im Finger hängt vom transmuralen Druck ab (über die P-V-Kurve)

Im folgenden sind die wichtigsten Controller-Signale aufgelistet:

- Pulssignal: Bandbegrenztes Volumensignal (0.2 - 5Hz), Φ_{AC} in Volt Absorption
- Tiefpass-Volumensignal: Low Frequency ($\leq 0.2Hz, T1 = 0.8$ s), Φ_{DC}
- Tiefpass-Volumensignal: Very Low Frequency ($< 0.02Hz, T1 = 8$) Φ_{VLF}
- Tiefpass-Volumensignal: Low Frequency Bandbegrenzt (0.02 - 0.2 Hz) Φ_{LF}
- Setpoint-Verschiebung: Korrekturwert für den langsamer Drift des Volumensignals $d_{SetPoint}$ in mmHg
- Vasomotoric Elimination:: Herausfiltern von niederfrequenten Anteilen aus Volumensignal
- Reconstructed Identification: Berechnung der Mitteldruck-Abweichung (positive-negative Pulshalbwelle) d_{mean}
- Reconstructed Identification: Rekonstruieren der Nullpunkt-Veränderung d_{zero}

- Systolendetektor:: Im Pulssignal werden die Systolen detektiert, Zeitabstand zwischen Systolen bestimmt Integralzeiten $T_{i,MEAN}$ und $T_{i,ZERO}$

3.3.3 Wesentliche Hilfsfunktionen

Im Folgenden werden Hilfsfunktionen untersucht, die wesentlichen Einfluss auf die Arbeit des VERIFI Controllers nehmen.

Herzschlag-Detektion (Beatdetektor) Wesentlich entsprechend dem Regelkreis ist die Detektion von Herzzyklen, insbesondere, da davon die Integrationszeit des PI-Reglers „Mitteldruckabweichung“ mit $T_{i,MEAN}$ abhängt, diese ist mit dem jeweiligen Herzschlag-Intervall verknüpft. Ein Fehler der Detektion führt damit direkt zu einer Fehlregulation des VERIFI Controllers. Eine kurzfristige Instabilität bei Extra-Systolen resultiert aus dieser Abhängigkeit, und wird größtenteils durch den PI-Regler „Setpointrekonstruktion“ abgemildert, da diese Zeit (etwa das doppelte eines normalen Herzschlagintervalls) noch nicht zu einem Umschalten der Systolendetektors auf den Asystolie-Regelpfad führt. Die Mindestzeit für den Systolendetektor wurde auf 3 Sekunden ohne detektierten Herzschlag eingestellt, ab diesem erfolgt ein gleitender Übergang zum Asystolie-Regler.

Regelungsinhibitoren und Artefaktbehandlung Verschiedene Artefakte sorgen, analog zu einer fehlerhaft detektierten Pulsrate, zu Fehlern im VERIFI Controller. Diese Fehler führen entsprechend zu fehlerhaft angezeigten Blutdruckwerten. Ein sehr klares Fehlerbild ergibt sich aus einer parallel zur CNAP Messung am Finger ipsilateral stattfindenden okklusiv intermittierenden Blutdruckmessung. Diese sorgt zuerst für eine Signaldämpfung, anschließend zu einer Signalunterbrechung, gefolgt von einer Signalstörung durch die Reperfusion des kompletten Armes. Durch die Okklusion der Arteria Brachialis kommt es zu einer Reaktion des Endothels, bei dem Stickstoff-Oxide abgegeben werden.

Als eigentlich sinnvoller Korrekturmechanismus des Körpers auf eine der Okklusion folgenden, distalen Mangeldurchblutung führt er zu einer lokalen Vasodilatation, der als kurzfristiger Fehler in den VERIFI Controller eingeht, da sich vorübergehend die Eigenschaften der Regelstrecke, vermutlich kombiniert V_{max} , ΔV und C_{max} , verändern. Aus diesem Grund wird bei Start einer Oberarmmessung durch das Gerät der VERIFI Controller in einen stabilen Zustand versetzt, der bis einige Sekunden nach der Okklusion aufrechterhalten wird. Da übliche intermittierende Blutdruckmessungen nur in stabilen Phasen sinnvoll durchgeführt werden können, entsteht durch diesen vorübergehenden

stabilen Zustand im Allgemeinen kein zusätzlicher Messfehler. Sollte es doch zu Blutdruckveränderungen während dieser Phase kommen, ist auch die intermittierende Blutdruckmessungen nur eingeschränkt genau.

3.3.4 Berechenbarkeit und Simulierbarkeit

Aufgrund der Gestaltung des VERIFI Controllers mit den verschiedenen mit externen Triggern versehenen Regelungsschleifen, siehe Abbildung 29, lässt sich der VERIFI Regelkreis nicht im Ganzen mit klassischen Untersuchungsmethoden, wie einer Stabilitätsanalyse oder einer Sprungantwort, untersuchen oder beschreiben. Für abgegrenzte Teile wurden zur Untersuchung der Funktionalität spezielle Blutdruckverläufe generiert und in den CNAP Simulator eingespielt, mit dem daraufhin die jeweilige Regelungsaktivität eines Blocks empirisch untersucht werden konnte. Insbesondere wurde die *Vasomotoric Elimination* und die *Reconstruction of Initial Setpoint* speziell untersucht. Dazu wurde ein künstlich generierter Blutdruckverlauf mit einem Anstieg des Mitteldrucks mit verschiedenen Anstiegsgeschwindigkeiten erzeugt. Dies wurde für die grundlegende Untersuchung und Beschreibung der Filter in Zusammenhang mit der Vasomotoric Elimination und der Reconstruction verwendet. Aussagen zur Reglerstabilität lassen sich damit nicht treffen, da keine Aussage über die Validität der zugrundeliegenden S-Kurvenkoeffizienten im Zusammenhang mit dem simulierten Druckanstieg möglich ist.

Vasomotoric Elimination Wie im Regelkreis 29 dargestellt, umfasst die Vasomotoric Elimination 2 Tiefpassfilter mit Grenzfrequenzen von 0.02 und 0.2 Hertz, die als IIR-Kaskadenfilter implementiert wurden, und stellt primär durch das PT1-Glied mit der Zeitkonstante T_{VLF} von 50 Sekunden den niederfrequenten Signalanteil für die Reconstruction bereit. Gemäß dem Design des VERIFI soll dieser unterhalb der Traube-Hering-Mayer-Wellen, siehe auch Tabelle 2 liegende Signalbereich die Vasomotorischen Änderungen beinhalten, die aus dem Regelsignal entfernt werden sollen. Beachtlich ist aber jedenfalls die Signalverzögerung im Signal Φ_{VLF} durch die Laufzeit der Filterkaskade.

Reconstruction Wie im Regelkreis 29 dargestellt, umfasst die „Reconstructed Identification of Initial Setpoint“ zwei PI-Regler, deren Differenz die um Vasomotorische Änderungen bereingte notwendige Änderung im Arbeitspunkt („Setpoint“) ergibt, die, zum Zeitpunkte an dem eine Systole im Signal detektiert wird, wiederum mit einem PI-Regler in den Solldruck des Systems eingeht.

Im Zuge der Analyse des Reglers konnte diese Annahme der Rekonstruktion allerdings nicht gezeigt werden. Vielmehr kommt es durch die Zeitverzögerung im Kaskadenfilter zu keiner vollständigen Elimination des aktuellen VLF-Anteils im Lichtsignal Φ_{vol} . Durch den integrierenden Charakter des PI-Reglers der Setpoint-Rekonstruktion wird so über die Phasenverzögerung ein Großteil des eliminierten VLF-Anteils wieder aufgebaut.

Der tatsächliche Einfluss dieser Abweichung in der Rekonstruktion auf die Leistungsfähigkeit der CNAP Technologie kann so allerdings nicht beurteilt werden. Insbesondere sind durch die fixen Filterfrequenzen, die auf variable Signalfrequenzen im niederfrequenten Bereich treffen, auch Kombinationen denkbar, wo sich die Fehler minimieren. Um die Analyse fortsetzen zu können, wurde versucht, komplette CNAP Messungen zu analysieren, beziehungsweise anhand des CNAP Simulators nachzuberechnen.

Die erste Aufgabe dieser Arbeit gemäß der Aufgabenstellung ist entsprechend nur teilweise erfolgreich umgesetzt. Die Beschreibung des VERIFI Controllers wurde durchgeführt, eine regelungstechnische Analyse konnte aber aufgrund der beschriebenen Eigenschaften nicht durchgeführt werden.

Die Stabilität lässt sich aufgrund des mehrstufigen Aufbaus nicht im gesamten bewerten. Für den hochfrequenten Regelungsteil wurden im Zuge der Analysen regelmäßig zumindest kurzfristige Instabilitäten beobachtet, deren Ursache aber primär in einer Varianz in der Bestimmung der Koeffizienten für diese Regelungsteil liegt. Dazu wird in einem Näherungsverfahren der Koeffizient G_{licht} solange erhöht, bis ein deutliches Überschwingen am Signal auftritt, und dann der Koeffizient wieder reduziert. Ändern sich nun die biomechanischen Eigenschaften des Fingers, an dem gemessen wird, oder erhöht sich die systolische Anstiegsgeschwindigkeit des Blutdrucks, kann wiederum eine Instabilität des Regelungsteiles auftreten. Für den VERIFI Controller konnte ein Schwingverhalten nicht beobachtet werden, wobei die Aussagekraft nur eingeschränkt ist. Durch die gewählten Zeitkonstanten der PI-Glieder reagiert das System aber bei schnellen Änderungen allerdings träger.

3.4 CNAP Simulator

Für die Verwendung als Entwicklungstool ist ein zuverlässiges Testdaten-Set essentiell. Dieses Testdaten-Set besteht schlussendlich aus 51 invasiv gemessenen Blutdruckkurven und dazu passenden Finger-Simulationsparametern, sowie den jeweiligen tatsächlich durchgeführten CNAP-Messungen. Die Übereinstimmung der Simulationsergebnisse des CNAP

Simulators auf diesen Testdaten mit den gemessenen Druck des CNAP Monitor wird dabei anhand der Kriterien aus dem Norm-Entwurf 81060-3 überprüft. Dabei wird anstatt der invasiven Referenz die kontinuierliche CNAP Messung verwendet, da diese die Referenz des CNAP Simulators darstellt. Für die Simulation werden die arteriellen Druckdaten als Eingabeparameter verwendet.

Im folgenden sind auch die durchgeführten Schritte zur Inbetriebnahme angeführt. Auch gibt es in der erstellten Version des CNAP Simulators einige Einschränkungen, die hier angeführt und abschließend im nächsten Kapitel diskutiert werden. Zur besseren Übersicht wurde ein detailliertes Blockschaltbild des CNAP Simulators erstellt, siehe Grafik 30.

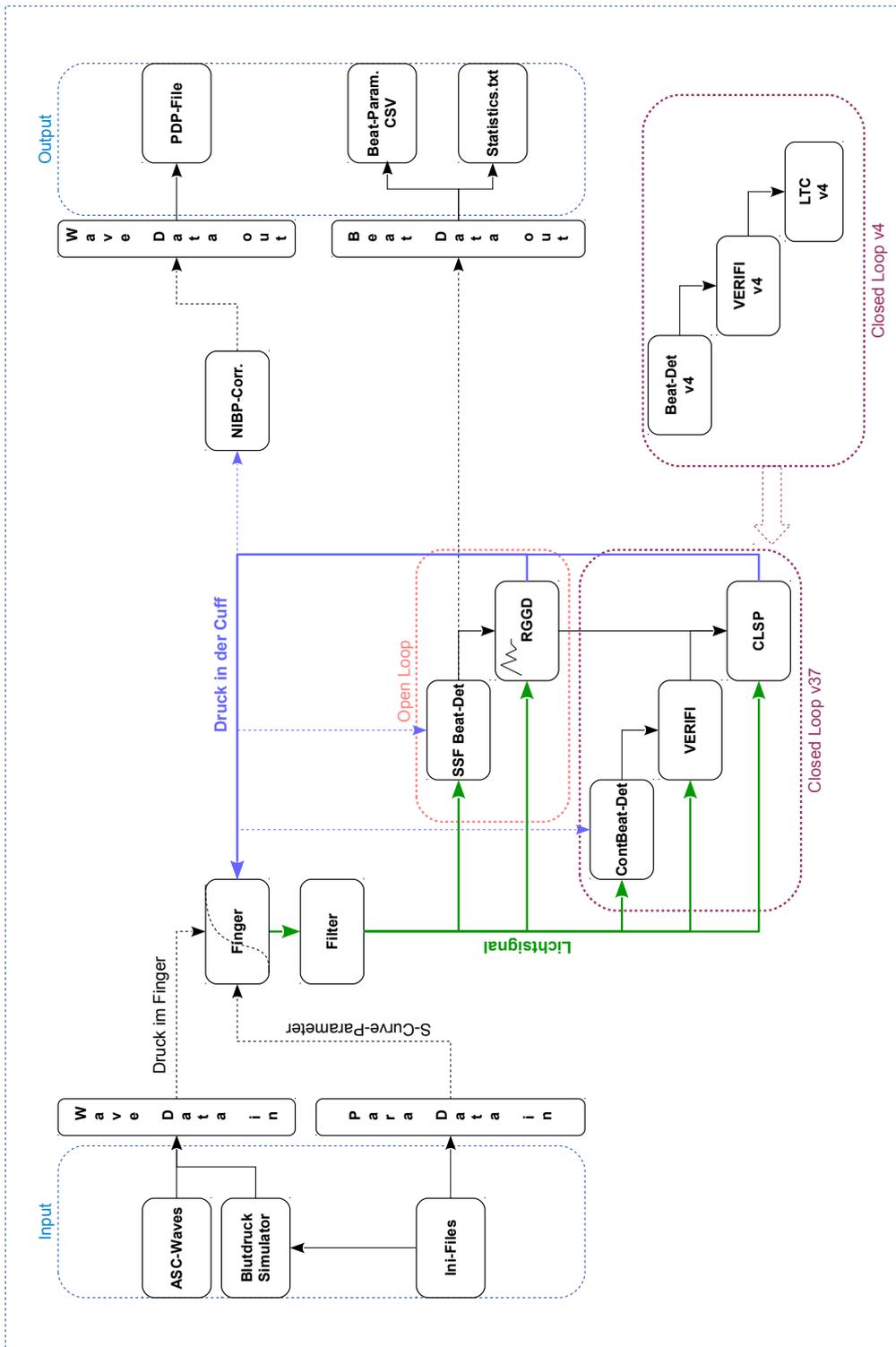


Abbildung 30: Detailliertes Blockschaubild der CNAPSimulator-Module

3.4.1 Software-Umgebung zur Inbetriebnahme

Zum Betrieb des CNAP Simulators werden neben dem Softwarequellcode einige weitere Pakete verwendet. Diese wurden von CNSystems zur Verfügung gestellt, soweit sie nicht als Open Source frei zugänglich sind. Die Anpassungen in der Rechenumgebung sind umfangreich, auch mussten für die Portierung und Inbetriebnahme unter Microsoft Windows 7 Änderungen in den Abhängigkeiten und den verwendeten Bibliotheken durchgeführt werden.

Verwendete Pakete, zusätzlich zum CNAP Simulator-Quellcode:

- Qt 4.8.5
- National Instruments CVI 9.0
- Python 2.7
- Boost Library

Im Zuge der Inbetriebnahme wurde auch die Geschwindigkeit des CNAP Simulators untersucht. Da das auf CVI basierende Userinterface unverändert bleiben sollte, wurden neben dem standardmäßigen Deaktivieren der GUI auch Maßnahmen zur Performance-Steigerung in der gesamten Toolchain umgesetzt, etwas das Deaktivieren der Debug-Einstellungen und der Umstieg auf einen sog. Release-Build in Visual Studio. Dadurch konnte die Simulationszeit von einem einzelnen 30min-Abschnitt von etwa 3min auf 20 Sekunden reduziert werden, was in Summe für das resultierende Testdaten-Set die benötigte Rechenzeit von 3h auf auf etwas weniger als 20min reduziert. Durch die erstellten Automatisierungen findet der Testablauf völlig automatisch statt, wie in den nächsten Abschnitten beschrieben.

Implementation der S-Kurve Aus der Literatur ?? und den Testmessungen wurde so ein Modell für die P-V-Kurve im Simulator entwickelt, siehe Abbildung 31. Aufgrund der charakteristischen Form wurde die Terminologie S-Kurve eingeführt. Die Form und die jeweiligen Parameter werden im folgenden kurz beschrieben:

Die S-Kurve gliedert sich grob in die drei Bereiche oberes Plateau, unteres Plateau und Steigungsbereich:

Das obere Plateau mit dem Parameter V_{max} gibt an, wie hoch das Lichtsignal bei sehr hohem Fingersensor-Druck wird. In diesem Bereich findet praktisch keine Pulsation am Lichtsignal mehr statt, diese wird vom Gegendruck unterdrückt.

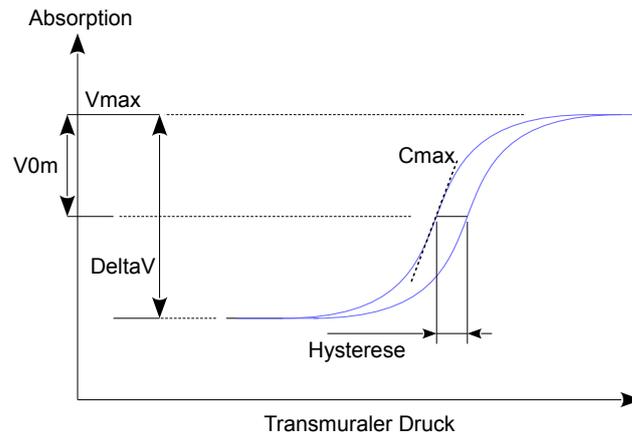


Abbildung 31: Darstellung und Parameter der S-Kurve

Das untere Plateau ($V_{max} - \Delta V$) gibt an, wie klein die Absorption minimal wird, wenn der Gegendruck durch den Fingersensor sehr klein wird. Die Pulsation nimmt in diesem Bereich ebenfalls ab, da sich die Gefäßwand nicht mehr im entspannten Zustand im Sinne des Vascular Unloading befindet.

Die Steigung in der Mitte beschreibt den quasi-linearen Zusammenhang zwischen dem Differenzdruck und dem Lichtsignal, dessen Steigung bei kompletter Entspannung der Gefäßwand, also Druckdifferenz gleich null, maximal ist. Die Breite der Hysterese wird für den Nullpunkt der Druckdifferenz angegeben, wobei C_{max} (Compliance-Maximum) der Steigung im Nullpunkt entspricht.

Zu beachten ist, dass ΔV , das die Höhe der S-Kurve angibt, von V_{max} aus gesehen wird, ebenso wie V_{0m} , das den Nullpunkt der S-Kurve angibt. Je nach Datenset ergeben sich in der Anpassung unsymmetrische S-Kurven.

Bei Testmessungen zeigt sich, dass das Verhalten der Arterie bei steigendem und bei fallendem transmuralen Druck unterschiedlich ist. Es bildet sich eine deutliche Hysterese aus, deren Einfluss auf das PPG-Signal für die Simulation beachtet werden muss. Die Hysterese zeigt jedoch in einigen Fällen ein zeitvariantes Verhalten, bei dem schnelle und langsame Druckänderungen zu unterschiedlichen Breiten der Hysterese führen. Der Einfluss der Geschwindigkeit der Druckänderung war jedoch in Testmessungen geringer als die gesamte Streuung der Bestimmung der Hysterese. Parallele Forschungsarbeiten am

CNAP Fingersensor weisen auch darauf hin, dass die Ankopplungseigenschaften am Finger einen Einfluss auf die bestimmte Hysterese hat, was als Artefakt des Messsystems gilt. Der Einfluss der Parameter, und die Eigenschaften und mögliche Ursache der Hysterese wird auch noch im Kapitel Diskussion besprochen.

Einfluss auf das Lichtsignal Das bei einer echten Messung entstehende Lichtsignal unterliegt einer Vielzahl an Einflussgrößen, die nur teilweise simuliert werden können, und zum Teil in den absoluten Größen (ΔV , V_{\max}) eingehen. Dazu zählen unter anderem:

- Hauttemperatur und Hautfeuchtigkeit
- Biomechanischer Zustand der Haut und des Fingers allgemein
- Bewegung und Manipulation der Finger oder Fingersensoren

Anpassung der S-Kurven Die Simulation einer CNAP Messung hängt stark von den gewählten Parametern für das Fingermodell (S-Kurve) ab. Dementsprechend muss die S-Kurve, insbesondere auch deren zeitliche Änderung, passend zu den am Messzeitpunkt herrschenden physiologischen Bedingungen gewählt werden. Aufgrund der Vielzahl an Einflussgrößen ist das nur eingeschränkt möglich.

Der Einfluss der einzelnen Parameter führt nicht immer zu einer eindeutigen Abbildung, da sich beispielsweise für die Kombination aus C_{\max} und ΔV jeweils von den Übertragungseigenschaften Kombinationen finden lassen, die zumindest rund um V_0 ähnliche Abbildungseigenschaften bilden. Auch werden durch das Simulationssystem bei der Suchphase jeweils andere Werte für die Closed Loop Phase berechnet. So kann beispielsweise eine kleine Änderung des Parameters V_{\max} deutliche Auswirkungen auf die Suchphase haben, auch wenn dies intuitiv nicht direkt zu erwarten wäre. Für die Parameter der S-Kurve wurden folgende Auswirkungen auf die Blutdrucksimulation festgestellt:

- V_{\max} : Beeinflusst die absoluten Höhe des Lichtsignals
- V_0 : Beeinflusst den gefundenen Mitteldruck
- ΔV : Muss passend zur Steigung gewählt werden, ansonsten erreicht die S-Kurve keine Plateau-Phase
- C_{\max} : Beeinflusst Amplitude des Lichtsignals und Stabilität der Messung

- Hysterese: Beeinflusst den Koeffizient der Pulsdruckregelung (G_{Licht})

Typische Werte beziehungsweise Wertebereiche für die einzelnen Parameter sind:

Parameter	Wertebereich	Einheit
Vmax	1 – 7	Volt
V0	0.2 – 2	Volt
Vmin	0.3 – 4	Volt
Cmax	0.001 - 0.05	$V/mmHg$
Hysterese	1 - 12	mmHg

Tabelle 3: Parameter und Wertebereiche der S-Kurve

Pathologische Veränderungen der Übertragungsfunktion, wie sie etwa bei Atherosklerose auftreten, können die tatsächliche Anpassbarkeit deutlich erschweren oder unmöglichen. Hydrostatische Unterschiede, also Abweichungen in der Messhöhe der invasiven Messung und der CNAP Messung, beeinflussen die Anpassbarkeit ebenso.

3.4.2 Beschreibung der Python-Files zur Automatisierung

Daten-Input - Scripts Die Skripts für den Daten-Input dienen der Generierung der CSV-Dateien, die der CNAP Simulator als Eingangsdaten für den Blutdruck verwendet. Zusätzlich werden zu Vergleichszwecken auch der gemessene, nicht-NIBP-korrigierte Druck und das gemessene Lichtsignal in die CSV-Datei übernommen. Des Weiteren wird in diesem File auch die Länge des Eingangs-Blutdrucksignals und die Synchronisierung zwischen diesem und den weiteren Daten durchgeführt. Da eine Automatisierung über Korrelationsrechnung nicht immer zu Erfolg führt, wird diese nur unterstützend durchgeführt. Um die Datenqualität zu erhöhen, werden automatisch unplausibel hohe (über 220 mmHg) und niedrige (unter 15mmHg) Blutdruckdaten auf diese Grenzwerte reduziert. Abgesehen davon findet keine Vorverarbeitung der Messdaten statt.

Daten-Analyse-Skript Dieses Skript führt die aktuelle Version des CNAP Simulators mit den vorgegebenen Eingangsdaten - oder mit allen im Verzeichnis verfügbaren Datensets hintereinander - aus. Die Ausgabe-Daten umfassen eine Grafik der Blutdruck-Verläufe von Arterie, CNAP und CNAP Simulator sowie auch eine HDF-Datei mit den erforderlichen Beat-Parametern für die Auswertung. Benötigt werden neben dem CNAP Simulator und dem jeweiligen Testdaten-Set auch die Vergleichsdaten der arteriellen Messung und des gemessenen CNAP. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, werden diese Daten ebenfalls aus dem CNAP Simulator berechnet. Dazu wurde jeweils eine Modifikation am CNAP Simulator vorgenommen, bei der diese Drücke nicht als Eingangsdaten für die Simulation, sondern als Vorgabe für den Simulator-Fingersensor-Druck verwendet werden. Diese Vergleichsdaten werden im CO-Test-Skript generiert.

CO-Test-Skripts Um die zuvor beschriebenen Vergleichsdaten zu generieren, wird in den CO-Test-Skripts ein Datenpool aus Vergleichsdaten erzeugt. Diese werden nach Fertigstellung in das Haupt-Daten-Verzeichnis des Testdaten-Sets übertragen und für die Daten-Analyse-Skripts verwendet.

3.4.3 Bekannte Abweichungen von CNAP Firmware

Zwischen der Software des CNAP Simulators und der Hard- und Firmware des CNAP Monitor 500 bestehen prinzipbedingt Unterschiede. Die wichtigsten werden hier kurz aufgeführt, falls bekannt auch mit Beschreibung der möglichen Folgen der Abweichung.

Selbsttests Der CNAP Monitor führt zu Beginn der Messung verschiedene Selbsttests durch, die im CNAP Simulator nicht implementiert sind. Diese Tests umfassen

hauptsächlich die Druckerzeugung und -steuerung, sowie die optischen Bauteile. Diese Tests sind im CNAP Simulator nicht implementiert, da keine tatsächliche Druckerzeugung und -steuerung oder optische Detektion stattfindet.

NIBP-Logik Die NIBP-Korrektur im CNAP Monitor 500 führt zu einer Korrektur der gemessenen Fingersensor-Druck-Werte auf das Niveau der am Oberarm gemessenen Blutdruckwerte. Diese Korrektur wurde im CNAP Simulator nicht aktiviert.

Fingerwechsel Fingerwechsel finden regelmäßig maximal alle 60 Minuten oder bei bestimmten Bedingungen auch unregelmäßig statt. Da die anatomisch-physiologischen Eigenschaften zwischen den Fingern, auch zwischen benachbarten, stark differieren, müssten für jeden Finger unterschiedliche S-Kurven-Parameter gefunden werden. Da dies kaum möglich ist, wurde das Feature Fingerwechsel nicht implementiert. Die Simulation wird bei einem ausgelösten Fingerwechsel beendet.

Fingersensor-Druck Eine prinzipbedingte Abweichung liegt am Messprinzip des CNAP Monitor 500, bei dem das im Fingersensor gemessene Drucksignal als Blutdruck verwendet wird. Dieses Messsignal entspricht einer gefilterten Form des aus Setpoint und Lichtsignal berechneten Sollwert. Zusätzlich kann es zu Artefakten in der Druckkammer im Fingersensor und auch in der Druckmessung am Cuff-Controller am Handgelenk kommen. Wiewohl solche reinen Druck-Artefakte nicht direkt in die Lichtsignal-basierte Regelung eingehen, können sie doch die Messung indirekt über die Beat-Detektion beeinflussen. Solche Einflüsse, wie auch die generelle, von der Fingersensorgroße und der Fingergröße abhängige Filterfunktion des Blutdrucksignals, können im CNAP Simulator nicht rekonstruiert werden.

3.4.4 Testdaten

Die Beschreibung des Test-Datensets folgt der „Medical Devices Directive Clinical Investigation 2.7/1“, Revision 4 [12], die für die Verwendung klinischer Daten für die Bewertung der Leistungsfähigkeit von Medizinprodukten von der Europäischen Kommission herausgegeben wird. Gemäß dieser Vorgaben unterteilt sich die Dokumentation und Auswahl der klinischen Daten in folgende drei Teilbereiche:

- Stage 1: Identifizierung und Beschreibung der zu verwendenden klinischen Daten
- Stage 2: Bewertung und Beurteilung der einzelnen Datensets

- Stage 3: Analyse der relevanten klinischen Daten

Das Testdaten-Set beinhaltet Daten aus zwei verschiedenen Quellen und aus 3 verschiedenen medizinischen Teilbereichen, siehe Tabelle 4. Insgesamt wurde auf 40 bis 50 Datensets abgezielt, die gleichmäßig auf die Quellen und Teilbereiche verteilt sein sollen.

Set Name	mediz. Bereich	Studienort	Patientengruppe	Anzahl
OPKiel	Überwachung während Operationen	Kiel	heterogen	40
ELKiel	Einleitung der Narkose	Kiel	heterogen	40
ICUMuc	Überwachung auf der Intensivstation	München	vasuclar diseases	30

Tabelle 4: Datenquellen (Stage 1) für das Testdaten-Set

Aus den zur Verfügung stehenden Daten wurden für das Testdaten-Set 51 Messphasen ausgewählt. Dabei wurde die Eignung der Daten gemäß den Kriterien in Tabelle 5 beurteilt:

Label	Kriterium	Beschreibung	Beurteilungsschema
A1	Messdaten vollständig	Datensatz hat vollständige arterielle und nichtinvasive Messdaten	ja,nein
A2	Arterie Störungsfrei	Arterielle Druckdaten sind im allgemeinen Artefaktfrei	ja,nein
A3	CNAP Störungsfrei	Nichtinvasive Druckdaten sind allgemeinen Artefaktfrei	ja,nein
A4	Messdauer	Messphase dauert länger als 10min	ja,nein

Tabelle 5: Datenauswahl (Stage 2) für das Testdaten-Set: Suitability

In diesen Messphasen finden sich nur mehr kurze Phasen mit Artefakten, die für die Simulation als unkritisch eingestuft wurden, aber von der Auswertung der Ergebnisse ausgeschlossen wurden. Für die Analyse entsprechend den vorläufigen Kriterien des Norm-Entwurfs ISO 81060-3 können sind neben entsprechenden langen Messphasen auch Änderungen im Blutdruck notwendig. Für die Simulation von CNAP Messungen sind die Änderungen sowohl im Blutdruck als auch in der Vasomotorik wesentlich, um insbesondere die Reaktion des VERIFI Controllers in diesen Situationen abzubilden.

Entsprechend wurde auch nach der Eignung der Daten der Beitrag der Daten zu einem

aussagekräftigen Testdaten-Set bewertet. Bewertet wurde dies anhand der Kriterien in Tabelle 6 :

Label	Kriterium	Beschreibung	Beurteilungsschema
B1	Änderungen	Datensatz zeigt Trends im Blutdruck	ja,nein
B2	Hämodynamik	Kurvenform lässt auf hämodynamische Aktivität schließen	ja,nein
B3	Vasomotorik	Kurvenform lässt auf vasomotorische Aktivität schließen	ja,nein

Tabelle 6: Datenauswahl (Stage 2) für das Testdaten-Set: Contribution

3.4.5 Analyse (Stage 3) der Daten für das Testdaten-Set

Entsprechend den Kriterien aus den Tabellen 5 und 6 wurden die Daten aus Tabelle 4 geprüft. Im Sinne einer hierarchischen Prüfung wird für jedes Kriterium nur die übriggebliebene Menge an Datensätzen geprüft.

Schlussendlich sind aus dem Datenpool 51 Datensätze für das Testdaten-Set anhand dieser Kriterien übriggeblieben. Dabei stammen insgesamt 16 Datensätze aus dem Pool „KielOP“, 16 Datensätze aus „KielEinleitung“ und 19 Datensätze aus 'MünchenICU'.

Die Bewertung erfolgt für jedes Datenset getrennt und anschließend zusammenfassend in Bezug auf die geforderte Genauigkeit der ISO 81060-3, sowie für die Zuverlässigkeit der Genauigkeit über den Messverlauf. Für die ebenfalls im Normentwurf geforderte Bewertung von Änderungen waren nicht ausreichend Blutdruckänderungen in den Referenzdaten vorhanden.

3.4.6 Simulationsergebnisse

Die Simulation nach der Anpassung der S-Kurve an den jeweiligen geschätzten Verlauf wurden die jeweiligen Testdaten grafisch dargestellt. Insgesamt wurden 51 Datensätze für den Testdatensatz erstellt und angepasst. In den Abbildungen 32, 33 und 34 sind beispielhaft 3 Datensätze wie sie aus dem Simulator beziehungsweise den Automatisierungsskripts ausgegeben werden, dargestellt. Während die ersten beiden Datensätze 32 und

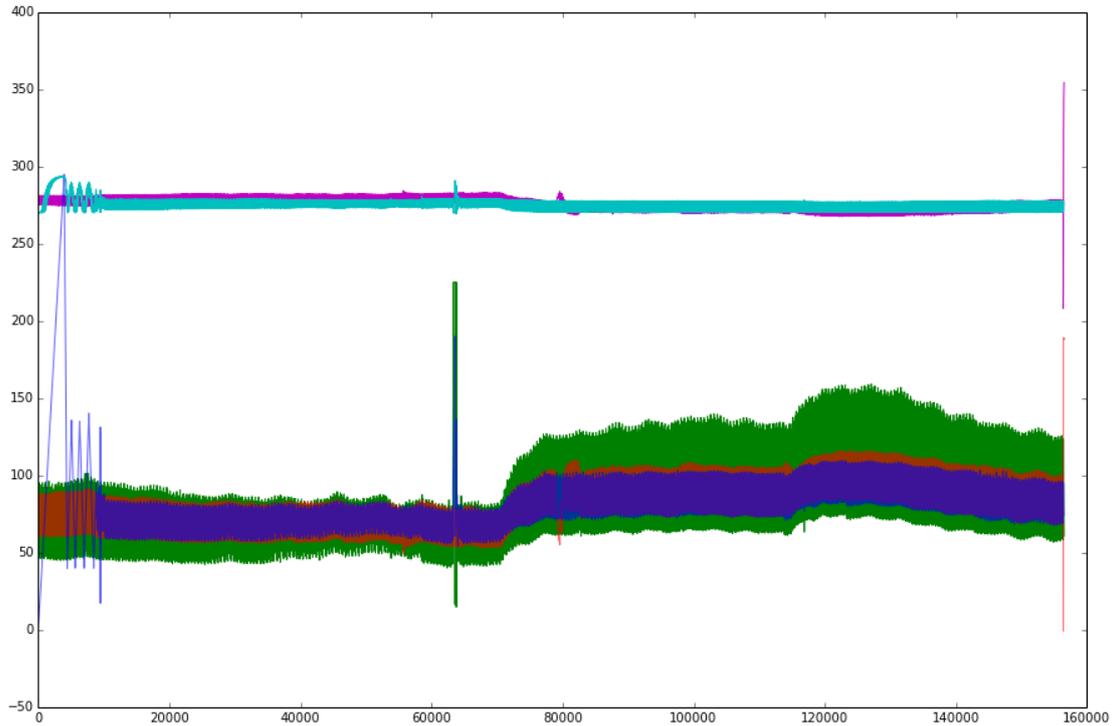


Abbildung 32: Datensatz ID 8-O1-t1: Ordinate: mmHg, Abszisse: Zeit in 10 msec; Grün: p_{part} , Arteriellcs Drucksignal, Rot: p_{cuff} , Gemessenes CNAP Signal, Blau: simuliertes p_{cuff} des CNAP Simulators, Purpur: Φ , Gemessenes Lichtsignal, Türkis: Φ_s Simuliertes Lichtsignal

33 eine sehr gute Übereinstimmung zeigen, liefert der Datensatz ID 20-2-t2, Grafik 34, deutliche Abweichungen zwischen der Simulation und dem gemessenen Signal.

3.4.7 Ergebnisse des CNAP Simulators im Vergleich zur CNAP Messung

Auf dem Testdaten-Set wurde die besprochene Auswertung anhand der Vorgaben und Kriterien des Drafts der ISO 81060-3 durchgeführt. Für die Auswertung wurden jeweils Intervalle von 5 Minuten Länge herangezogen. Um die Daten trotz der teilweise aufgetretenen kurzen Artefakte möglichst gut zu nutzen, wurden für jeden Datensatz bis zu 4 Abschnitte über jeweils 5 Minuten definiert, die sowohl bei den Daten des CNAP Simulators als auch des gemessenen CNAP Signals außerhalb der Artefaktbereiche lagen. Als weitere Artefaktkriterien wurden Pulsedrucke unter 10mmHg und abnormale Blutdruckmorphologien, bei denen der Mitteldruck in Relation zur Diastole niedrige Werte annimmt (über 75%), festgelegt.

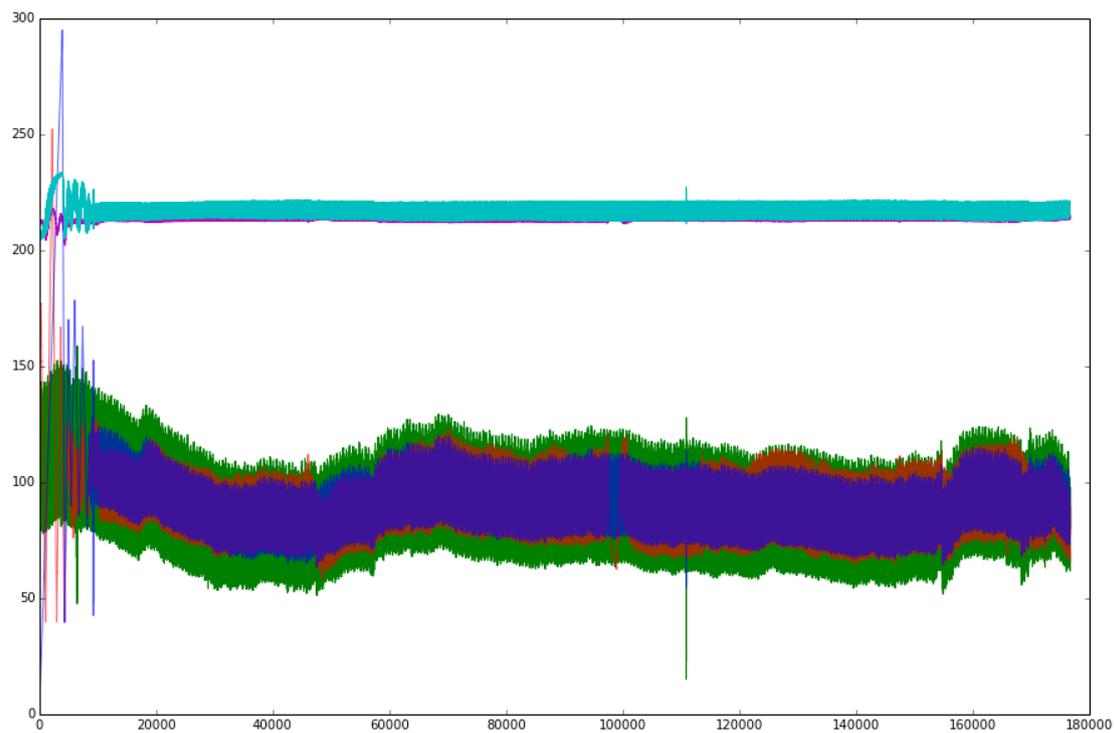


Abbildung 33: Datensatz ID 18-O9-t2: Ordinate: mmHg, Abszisse: Zeit in 10 msec; Grün: p_{art} , Arteriellcs Drucksignal, Rot: p_{cuff} , Gemessenes CNAP Signal, Blau: simuliertes p_{cuff} des CNAP Simulators, Purpur: Φ , Gemessenes Lichtsignal, Türkis: Φ_s Simuliertes Lichtsignal

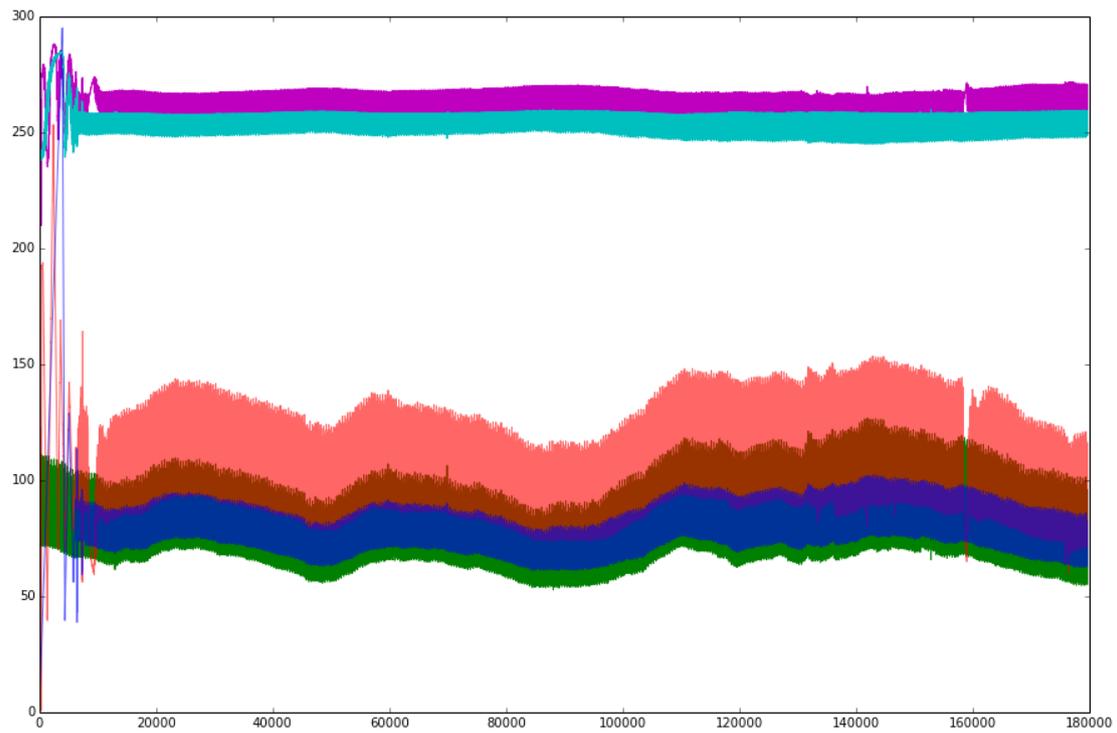


Abbildung 34: Datensatz ID 20-O2-t2: Ordinate: mmHg, Abszisse: Zeit in 10 msec; Grün: p_{art} , Arteriellcs Drucksignal, Rot: p_{cuff} , Gemessenes CNAP Signal, Blau: simuliertes p_{cuff} des CNAP Simulators, Purpur: Φ , Gemessenes Lichtsignal, Türkis: Φ_s Simuliertes Lichtsignal

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	480	16	-4,34 mmHg	11,20 mmHg
Mittlerer Blutdruck	480	16	-0,95 mmHg	5,92 mmHg
Diastolischer Blutdruck	480	16	-0,20 mmHg	5,18 mmHg

Tabelle 7: Auswertung der Genauigkeit des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Operationssaal

Die Anforderung an die Genauigkeit konnte aus allen drei medizinischen Bereichen, Operationssaal 7, Narkoseeinleitung 8 und Intensivstation 9 separat, sowie in der Gesamtzahl 10 ausgewertet werden.

Für die Bereiche Intensivstation und Narkoseeinleitung sind die vorliegenden Daten nicht lang genug, um auch die Stabilität bewerten zu können. Diese wurde damit nur für die Daten aus dem Operationssaal durchgeführt siehe die Tabellen 11, 12, 13 und 14.

Die Anforderung an die Messung von Blutdruckänderungen aus dem Normentwurf konnte anhand den vorliegenden Daten nicht durchgeführt werden. Für diese Auswertungen müssen entsprechenden Daten erhoben werden, wie auch in der Diskussion beschrieben.

Die Auswertung wurde wie in ISO 81060-3 vorgegeben für den systolischen Druck, Mitteldruck und diastolischen Druck separat durchgeführt, und diese Parameter jeweils für 10 Sekunden gemittelt. Ein fünfminütiger Abschnitt beinhaltet damit 30 Datenpunkte, an denen verglichen wird.

Im folgenden die Ergebnisse der Analyse der Genauigkeit:

Der Normentwurf der ISO 81060-3 sieht wie beschrieben Grenzwerte von 6 mmHg für den Bias und 10mmHg für die korrigierte experimentelle Standardabweichung vor. Diese werden für den mittleren Blutdruck und für den diastolischen Blutdruck erreicht, für den systolischen Blutdruck liegt die Standardabweichung über alle Datensets bei 10.88 mmHg. Erwartungsgemäß und konkordant mit der Literatur ist der systolische Blutdruck der herausfordernde Parameter für Vascular Unloading [13].

Für alle Datensets kombiniert wurden auch Bland-Altman-Darstellungen [14] und Scatterplots erstellt, die im folgenden 35 bis 40 dargestellt sind.

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	462	16	-5,26 mmHg	12,43 mmHg
Mittlerer Blutdruck	462	16	-1,72 mmHg	6,86 mmHg
Diastolischer Blutdruck	462	16	-1,03 mmHg	6,10 mmHg

Tabelle 8: Auswertung der Genauigkeit des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Narkoseeinleitung

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	565	19	-6,04 mmHg	9,40 mmHg
Mittlerer Blutdruck	565	16	-1,28 mmHg	7,05 mmHg
Diastolischer Blutdruck	565	16	-1,26 mmHg	6,72 mmHg

Tabelle 9: Auswertung der Genauigkeit des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Intensivstation

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	1507	51	-5,26 mmHg	10,88 mmHg
Mittlerer Blutdruck	1507	51	-1,31 mmHg	6,60 mmHg
Diastolischer Blutdruck	1507	51	-0,85 mmHg	6,05 mmHg

Tabelle 10: Auswertung der Genauigkeit des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für alle Datensets kombiniert

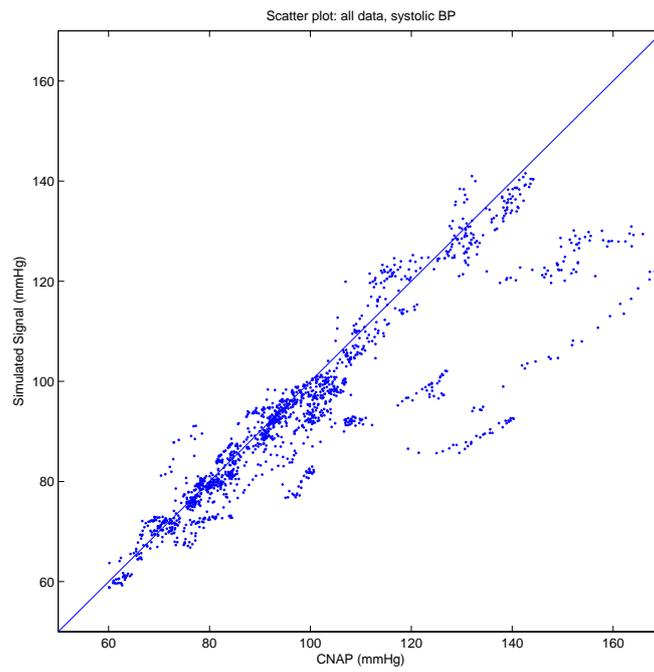


Abbildung 35: Scatterplot aller Datensets für den Systolischen Blutdruck, CNAP Simulator versus CNAP gemessen

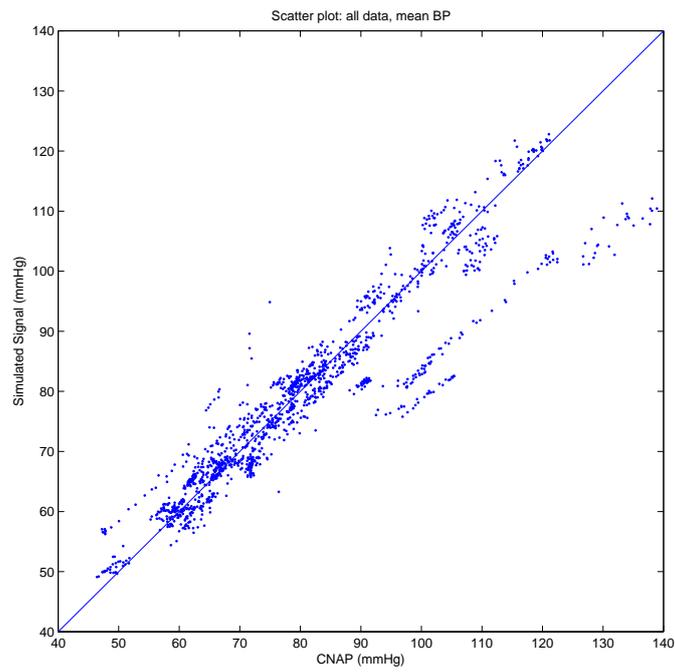


Abbildung 36: Scatterplot aller Datensets für den Mittleren Blutdruck, CNAP Simulator versus CNAP gemessen

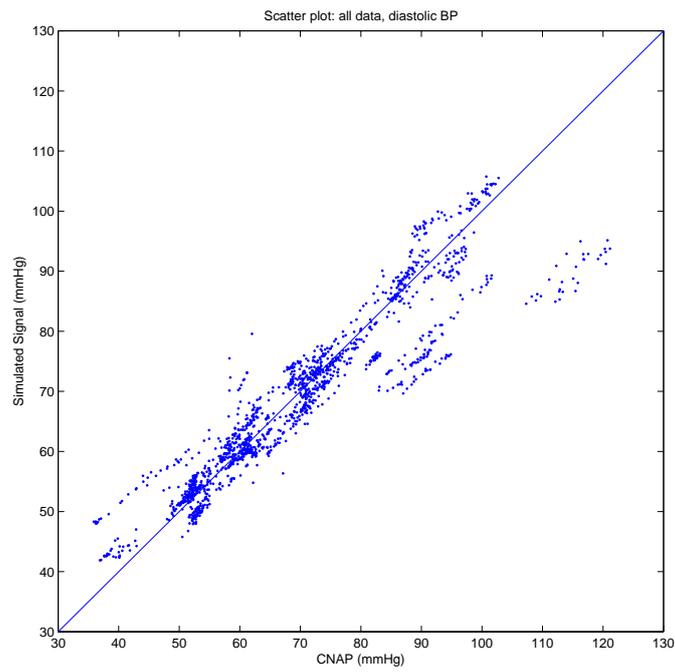


Abbildung 37: Scatterplot aller Datensets für den Diastolischen Blutdruck, CNAP Simulator versus CNAP gemessen

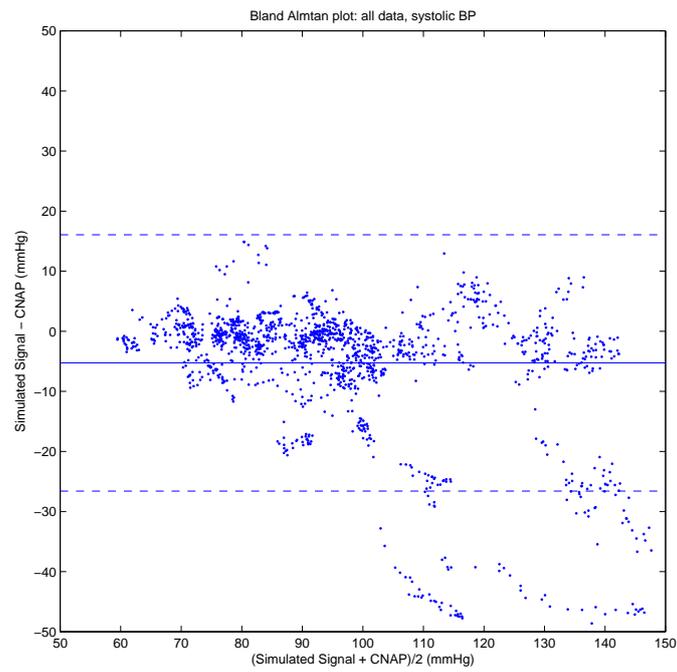


Abbildung 38: Bland-Altman-Plot aller Datensets für den Systolischen Blutdruck CNAP Simulator versus CNAP gemessen

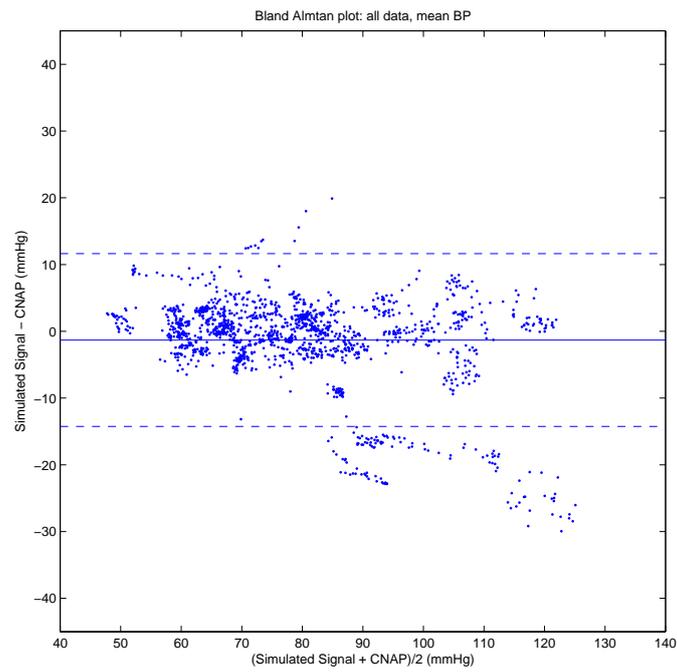


Abbildung 39: Bland-Altman-Plot aller Datensets für den Mittleren Blutdruck, CNAP Simulator versus CNAP gemessen

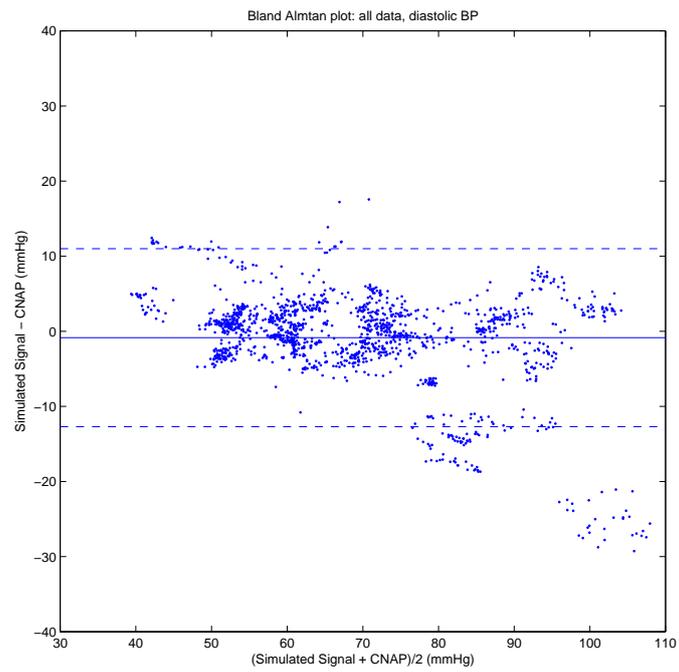


Abbildung 40: Bland-Altman-Plot aller Datensets für den Diastolischen Blutdruck, CNAP Simulator versus CNAP gemessen

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	480	16	-4,34 mmHg	11,20 mmHg
Mittlerer Blutdruck	480	16	-0,95 mmHg	5,92 mmHg
Diastolischer Blutdruck	480	16	-0,20 mmHg	5,18 mmHg

Tabelle 11: Auswertung der Stabilität des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Operationssaal, Abschnitt 1

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	478	16	-2,73 mmHg	9,43 mmHg
Mittlerer Blutdruck	478	16	-0,03 mmHg	5,19 mmHg
Diastolischer Blutdruck	478	16	0,31 mmHg	4,25 mmHg

Tabelle 12: Auswertung der Stabilität des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Operationssaal, Abschnitt 2

Die ersten Ergebnisse für die Stabilität sind die gleichen wie für die Genauigkeit aus Tabelle 7.

Ab dem dritten Abschnitt wurde aufgrund fehlender Artefakt-freier Daten und mangelnder Datenlänge ein Testdatensatz nicht mehr ausgewertet.

Im vierten Abschnitt sind weitere 4 Testdatensätze zu kurz für eine weitere Auswertung und wurden ausgenommen.

Der Norm-Entwurf der ISO 81060-3 sieht wie beschrieben für die Stabilität eine analoge Herangehensweise wie für die Genauigkeit vor, also Grenzwerte von 6 mmHg für den Bias und 10mmHg für die korrigierte experimentelle Standardabweichung. Diese werden für den systolischen Blutdruck, den mittleren Blutdruck und auch für den diastolischen Blutdruck erreicht.

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	450	15	-4,08 mmHg	9,43 mmHg
Mittlerer Blutdruck	450	15	-0,70 mmHg	5,90 mmHg
Diastolischer Blutdruck	450	15	-0,07 mmHg	4,62 mmHg

Tabelle 13: Auswertung der Stabilität des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Operationssaal, Abschnitt 3

Parameter	Datenpunkte	Datensets	Bias	korr. Standardabweichung
Systolischer Blutdruck	330	11	0,25 mmHg	3,91 mmHg
Mittlerer Blutdruck	330	11	1,52 mmHg	2,46 mmHg
Diastolischer Blutdruck	330	11	1,71 mmHg	2,65 mmHg

Tabelle 14: Auswertung der Stabilität des CNAP Simulators anhand der Kriterien der ISO 81060-3 für Datensets Operationssaal, Abschnitt 4

3.4.8 Verifizierung

Der CNAP Simulator wurde vor seiner Verwendung als Entwicklungstool anhand dieser Arbeit verifiziert. Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen die Übereinstimmung zwischen CNAP Simulator und CNAP Monitor sowohl im Rahmen der Genauigkeit als auch der Stabilität über die Messphasen. Als Problematisch zu betrachten sind einzelne Messungen, wie in Abbildung 35 dargestellt. Hier ist allerdings auch die Abweichung zwischen dem gemessenen CNAP Signal in Rot und den invasiven arteriellen Druckdaten sehr hoch. Als Kriterium für die Verwendbarkeit in der Simulation sollte entsprechend auch die Abweichung zwischen den arteriellen Eingangsdaten in die Simulation, und den gemessenen Referenzdaten betrachtet werden.

Die Verifizierung enthält neben der hier gezeigten Auswertungen auch Code-Reviews und spezifische Tests der VERIFI-Setpointregelung, bei denen aus dem gemessenen Lichtsignal eine Setpoint-Verschiebung nachberechnet wird, sowie Langzeittests, die die fehlerfreie Berechnung des Lichtsignals und die korrekte Funktion der Datenausgabe über längere Messzeiträume sicherstellen. Diese stellen keinen Teil dieser Arbeit dar und wurden teilweise in Zusammenarbeit mit anderen Mitarbeitern bei CNSystems durchgeführt.

3.4.9 Bewertung des CNAP Simulators im Rahmen der IEC 62304

Die Norm IEC 62304 [15] kann als harmonisierte Norm als Nachweis für die Erfüllung Grundlegender Anforderungen an programmierbare elektromedizinische Geräte herangezogen werden, so sind auch in der CNSystems entsprechende mit der IEC 62304:2016 konforme Prozesse und Anforderungen definiert. Das Kapitel 5.7 fordert für Geräte, die als Softwaresicherheitsklasse B oder C klassifiziert sind, dass der Hersteller verschiedene Prüfungen für das Software-System festlegt. Ein besonderer Fokus liegt hier auf Regressionstests, die in der Norm wie folgt definiert werden:

„Regressionsprüfung ist das erneute Laufenlassen von Prüffällen, die ein Programm vorher korrekt ausgeführt hat, und der Vergleich des jetzigen Ergebnisses mit dem vorherigen Ergebnis, um unerwünschte Effekte einer Software-Änderung zu entdecken. „ [15]

Über den CNAP Simulator können sehr viele Teile, die bislang nicht im Rahmen von regressiven Softwaresystemtests abgedeckt wurden, mit geringen zusätzlichen Aufwand

getestet werden. Damit bietet er sich an, die bislang bei der Entwicklung und bei Änderungen der CNAP Technologie eingesetzt Systemtests zu ergänzen.

3.4.10 Bewertung und Verwendbarkeit für die Entwicklung

Basierend auf den Ergebnissen des CNAP Simulators und der Validierung anhand des Testdaten-Sets zeigt sich, dass die Übereinstimmung zwischen gemessenen CNAP-Blutdruck und dem CNAP Simulator-Blutdruck sehr hoch ist, insbesondere wenn artefaktbehaftete Daten ausgeschlossen werden. Hier muss jedoch beachtet werden, dass artefaktbehaftete Daten für die Analyse des Reglers von Bedeutung sein können, da in der Biosignalverarbeitung die Grenze zwischen Artefakt und einem untypischen Signal unscharf ist.

Primäres Ziel des CNAP Simulators ist es die Entwicklung neuer Features zu erleichtern und auch bestehende Programmteile zu verbessern. Dazu dient einerseits das angelegte umfangreiche Testdatenset, das reproduzierbare- und somit vergleichbare Mess-Simulationen ermöglicht, aber andererseits auch die korrekte Implementation großer Teile der CNAP Monitor 500 Firmware. Aufgrund der Ergebnisse der Verifizierung kann davon ausgegangen werden, dass mit dem CNAP Simulator erzielte Entwicklungsergebnisse und Daten von vergleichbarer Qualität wie konventionell erreichte Ergebnisse und Daten sind.

3.5 Norm-Entwurf-Anforderungen und Grundlegende Anforderungen

Der Norm-Entwurf [8] der ISO 86010-3 geht zwar auf die Relevanz von verschiedenen absoluten Blutdruckniveaus für die Testung eines Gerätes ein, richtet sich aber sinnvollerweise nach Maßgabe der tatsächlichen Verfügbarkeit von Blutdruck-Werten, und nicht nach theoretischen Überlegungen anhand der Messbereiche. Es wird beispielsweise konkret gefordert, dass mindestens 20% der Probanden einen Systolischen Blutdruck über 140 mmHg haben müssen, während der Messbereich vieler Geräte bis 250 mmHg geht.

Dieses Messbereichsende kann aber nicht sinnvoll mit Probanden abgetestet werden. Der Norm-Entwurf spart die Adressierung dieser Diskrepanz jedenfalls aus. Die Funktionsfähigkeit bei überhohen Blutdrücken kann somit, auch anhand des Norm-Entwurfs, klinisch nicht getestet werden. Diese Tests können wohl aber mit einem Simulator, wie dem CNAP Simulator, in einer weiterentwickelten Version abgedeckt werden. Teilweise

Parameter	Messbereich klinisch	Messbereich technisch	Anforderungen für Simulation
Systolischer Blutdruck (mmHg)	50-190	40 - 250	Verschiebung von Blutdruckdaten nach oben
Pulsrate (pro Minute)	40 - 120	30 - 200	Downsampling von Blutdruckkurven, dadurch Verdopplung der Pulsrate

Tabelle 15: Anforderungen an Simulation für verschiedene Messparameter

sind auch in der bestehenden Version einzelne Tests möglich, wie etwa das Verhalten beziehungsweise die Stabilität der Pulsratendetektion bei Pulsraten die sich 200 pro Minute annähern.

Im folgenden (Tabelle 15) finden sich einige Vorschläge, welche Parameter der CNAP Technologie (aber auch jeder anderen nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmess-technologie) anhand eines Simulators getestet werden können. Relevant ist besonders, welche Anforderungen sich aus dem Hintergrund der im Zuge dieser Arbeit durchgeführten Analysen und der beobachteten Schwächen des aktuellen CNAP Simulators in Bezug auf die Weiterentwicklung, hinzufügen weiterer klinischer Referenzdaten sowie die Validierung als Messmittel für die Zulassung neuer nichtinvasiver Blutdruckmessgeräte ergeben. Sie werden im Kapitel Diskussion noch aufgegriffen.

3.6 Bewertung und Verwendbarkeit des CNAP Simulators für die Zulassung

Im aktuell vorliegenden Stand kann der CNAP Simulator nicht für die Zulassung von Medizinprodukten basierend auf der CNAP Technologie verwendet werden. Er kann jedoch für die unterstützende Argumentation, beispielsweise bei der Bewertung von Änderungen, dienen.

Die folgenden Punkte müssen adressiert werden, bevor eine Verwendung als Nachweis der Erfüllung der betreffenden grundlegenden Anforderungen möglich ist:

- Die technische Basis muss als Ausgangsbasis dem aktuellen, zugelassenen Stand, aktuell der Software-Version 5.2.14, entsprechen
- Der Nachweis der Äquivalenz des CNAP Simulators und der Parametrisierung gegenüber der aktuellen CNAP Technologie Version muss anhand von realen, klinischen Daten erfolgen
- Der Nachweis der Erfüllung der Anforderung an die Genauigkeit muss vor der Simulation zwischen dem gemessenen CNAP Blutdruck gegenüber der invasiven Referenzmessung erfolgen
- Die Anforderung an den Äquivalenz-Nachweis über den CNAP Simulator muss höher sein, als direkt gegenüber der Referenz, da der Fehler, der im Rahmen der Parametrisierung in den CNAP Simulator eingeht, berücksichtigt werden muss.
- Das Testdatenset muss die vollständige Auswertung aller Anforderungen aus dem Norm-Entwurf ISO 81060-3 erlauben, was bedeutet, dass auch ausreichend Änderungen im Blutdruck in den Daten enthalten sein müssen.

4 Diskussion

4.1 Vergleich *Peñáz*-VERIFI

Während das Prinzip des Vascular Unloading bereits einige Jahrzehnte alt ist, haben sich die entsprechenden Geräte noch nicht vollumfänglich im klinischen Alltag der Blutdruckmessung durchgesetzt. Robert Thiele beschreibt in einem Editorial die nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessung jedoch als zukünftig disruptive Technologie im Bereich Anästhesie [16]. Im Vergleich zum publizierten Prinzip von *Peñáz* weist das Konzept der CNAP Technologie, insbesondere des VERIFI Controllers zwar viele prinzipbedingte Ähnlichkeiten auf, adressiert jedoch das Konzept der Nachstellung des Arbeitspunktes bei geänderten vasomotorischen Verhältnissen nicht explizit. Sowohl CN-Systems mit dem VERIFI Controller, als auch Mitbewerber, die das Prinzip von *Peñáz* weiterentwickelt haben, adressieren dies in ihren Technologien, beispielsweise über den PhysioCal-Algorithmus, einer kurzzeitigen Unterbrechung des Vascular Unloadings.

4.2 VERIFI-Analyse

Wie in den Ergebnissen bereits erwähnt, lässt sich das Regelungs-System VERIFI Controller nicht mit klassischen regelungs-technischen Methoden analysieren, wiewohl einzelne Elemente untersucht wurden. Aus dem Verhalten einzelner Elemente lässt sich allerdings kein valider Schluss auf die tatsächliche Leistungsfähigkeit des VERIFI Controllers ziehen. Die aufgefundene Diskrepanz in der Behandlung von Blutdruckänderungen, die zwar an sich durch die Filter-Kaskade der „Vasomotoric Elimination“ aus dem Signal entfernt, aber durch die Herzschlag-basierte Summenbildung in der Reconstruction wieder ins Signal zurückgeführt werden, wurde im Rahmen der Weiterentwicklung adressiert. Die Herzschlag-basierte Summenbildung (im normalen Betrieb) wird dabei durch eine auf einer Updaterate von 10ms basierenden Regelung ergänzt, die zusätzlich auch kurzfristigere Änderungen im Blutdruck akkurater abbilden kann, die bei kurzfristigen Blutdruckschwankungen entstehen.

Aufgrund der fehlenden Möglichkeit, den VERIFI Controller konsistent in geschlossener analytischer Form mathematisch zu beschreiben und zu berechnen, wurde der Fokus der Arbeit auf die Simulation gelegt, und die Nutzbarkeit der Simulation für der CNAP Technologie.

4.3 Simulation von Blutdrucksignalen

Im Rahmen der Vorbereitung und Parametrisierung der Blutdruckdaten konnte gezeigt werden, dass sich bei korrekter Parametrisierung aller 51 Testdatensets eine gute Übereinstimmung mit dem tatsächlich gemessenen CNAP-Blutdruckverlauf zeigt. Wesentliche Herausforderungen stellen dabei Datensätze dar, die noch unberücksichtigte Abweichungen aufweisen. Auch ist die nur teilweise Verfügbarkeit von vollständigen Datenaufzeichnungen bei einigen zur Verfügung gestellten Daten problematisch. Im Rahmen klinischer Datenerhebungen muss jedenfalls auf die Vollständigkeit der Daten Wert gelegt werden.

Physiologie und S-Kurve Die über die Simulation bestimmte S-Kurve weist mit der Hysterese eine nicht direkt physiologisch erklärbare Eigenschaft auf. Auch Reisner et.al. [7] und Shelley et.al. [17] haben mit jeweils anderen Geräten diese Hystere in Form von Schleifen in der Abbildung der P-V-Kurven beobachtet:

(...) it is more accurate to think of pressure-volume loops rather than static curves, because of hysteresis. The loops occur because of dynamic compliance and stress-relaxation, which are intrinsic properties of arteries and veins. (...) Electronic processing of the photoplethysmogram also can create an artifactual appearance of hysteresis. [7]

In konnte internen Testmessungen in einem parallel stattfindenden Projekt wurde auch beobachtet, dass die mechanischer Ankopplung an den Finger auch einen Einfluss auf die Hysterese zu haben scheint, möglicherweise kommt es hier entsprechend zu Veränderungen der mechanischen Übertragungseigenschaften wenn vorher ein höherer Druck angelegen hat. Der Einfluss auf die tatsächlichen Simulationsergebnisse von verschiedenen Einstellungen der Hystere als Koeffizient war jedoch gering.

4.4 CNAP Simulator

Der Simulator zeigt neben einer der Tauglichkeit für die Verwendung in der Entwicklung auch mehrere Schwächen auf. Beispielsweise zeigen sich bei der Simulation des Blutdruckverlaufs von Datensatz ID 20-2-t2, Grafik 34, deutliche Abweichungen zwischen der Simulation und dem gemessenen Signal. Insbesondere zeigt sich auch eine deutliche Abweichung zum Arteriellen Drucksignal in Grün, p_{art} . Wahrscheinlichste Ursache für

diese Abweichung ist eine tiefere Lagerung des mit dem CNAP Sensor ausgestatteten Armes des Patienten im Vergleich zur Arterie, was auch den erhöhten Pulsdruck erklärt. Solche Artefakte, bedingt durch den hydrostatischen Druckunterschied von etwa 0,7 mmHg pro cm Höhenunterschied kann in der Simulation bislang nicht berücksichtigt werden. allerdings kann eine nachträgliche Korrektur zumindest in eingeschränkter Weise erfolgen. Eine deutliche Verbesserung dieser Problematik kann durch die Implementierung der NBP-Kalibration in den Simulator, oder die Erweiterung der CNAP Technologie um einen automatisierten Höhenausgleich zur Elimination des hydrostatischen Offsets erfolgen.

4.5 Bewertung des Simulators im Rahmen der IEC 62304

Die Eignung als automatisierter Regressionstest wurde in den Ergebnissen gezeigt. Als wesentlicher Vorteil in der Entwicklung kann insbesondere die Eigenschaft des CNAP Simulators, Ergebnisse nicht nur als wahr oder falsch bewertet zu können, sondern auch konkret mit Ergebniszahlen wie Bias und Standardabweichung zu quantifizieren. So kann eine beabsichtigte Änderung der Technologie am VERIFI-Algorithmus, die den Bias kaum messbar um 0,1 mmHg verändert anders bewertet werden als Änderungen in der (simulierten) Druckregelung, die beispielsweise die korrigierte experimentelle Standardabweichung verdoppeln würden. Den CNAP Simulator als Regressionstest in der CNSystems einzuführen wird so als sinnvolle Maßnahme gesehen, um die hohe Qualität der Softwareentwicklung sicherzustellen.

4.6 Verbesserungskonzepte und zukünftige Entwicklung

4.6.1 CNAP Simulator

Der Simulator sollte auf die aktuelle Version, Softwarestand 5.2.14, der CNAP Blutdruckmessung erweitert werden, diese enthält wesentliche Änderungen am VERIFI Algorithmus sowie zwischenzeitliche kurze Open-Loop-Phasen während der Closed-Loop, die sogenannten ReSearch-Phasen. Zusätzlich sollten weitere und ergänzende Daten für die klinische Genauigkeit erhoben werden, die den Anforderungen, insbesondere an Änderungen im Blutdruck aus dem Kapitel Ergebnisse erfüllen. Damit kann die Verwendbarkeit für die zukünftige simulatorgestützte Zulassung von auf der CNAP Technologie basierenden erreicht werden.

Mögliche Adaptionen für den CNAP Simulator ergeben sich klarerweise bei den beschriebenen Abweichungen. Die Verfügbarkeit einer die Hardware einbeziehenden Simulator-Lösung kann die angeführten Einschränkungen hinsichtlich der Drucksignal-Auswirkung unterschiedlicher Finger-Morphologie vermutlich verbessern und so generell zu einer verbesserten im Sinne von exakter an die reale CNAP Messung angepassten Simulation erlauben. Abgesehen davon könnte eine interaktive GUI die Anwenderfreundlichkeit erhöhen, ebenso sind diverse Performance-Verbesserungen möglich.

Die meisten dieser angesprochenen Punkte wurden im Rahmen eines geförderten Forschungsprojektes parallel zur Durchführung und des Abschluss dieser Arbeit bereits gestartet.

4.7 Rechtsschutz und Patentierung

Neben den für Software automatisch entstehenden Rechtsschutz im Rahmen des Urheberrechtes ist eine Rechtsschutzstrategie für den Simulator essentiell, da die zugrunde liegenden Konzepte und Verfahren jedenfalls auf Patentwürdigkeit bewertet werden sollten. Die Grundlegende Bewertung der Anforderungen an ein Patent, insbesondere die Neuigkeit, die Erfindungshöhe und die Verwertbarkeit, ergeben sich auch bereits aus den Ergebnissen dieser Arbeit.

Während die Erfindungshöhe einen eher abstrakten und im Einzelfall zu bewertenden Rechtsbegriff darstellt, wird dies für einen Simulator, der einen etwas erweiterten Funktionsumfang als der hier vorgestellte aufweist, als ausreichend angenommen. Insbesondere wie Kombination mit einer Simulation der Messung mittels einer Hardware-Abstraktion der Absorption des Fingergewebes würde einen wesentlichen Zusatz zur Erfindungshöhe darstellen.

Die Anwendbarkeit ergibt sich aus 2 Bereichen. Einerseits aus der in dieser Arbeit bereits gezeigten Eignung des CNAP Simulators als Werkzeug in der Entwicklung, konkret als Integrations- und Regressionstest auf Systemebene gemäß den Anforderungen aus der IEC 62304. Andererseits Aufgrund der Möglichkeit, damit sowohl die Anforderungen aus dem zukünftigen Standard ISO 81060-3, aber auch aus den Grundlegenden Anforderungen hinsichtlich Leistungsfähigkeit über den gesamten Messbereich, wie im Kapitel Ergebnisse dargestellt, zu zeigen. Die Neuheit ergibt sich jedenfalls aus einerseits der Neuheit des anzuwendenden Standards, als auch aus der Recherche, die Firmenintern bereits durchgeführt wurde. Die Patentierung des CNAP Simulators wurde im Rahmen

eines geförderten Forschungsprojektes parallel zur Durchführung und des Abschluss dieser Arbeit bereits gestartet.

4.8 Norm-Entwurf ISO 81060-3 und Grundlegende Anforderungen

Als Referenzgeräte gelten für kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessgeräte auch invasive kontinuierliche Blutdruckmessgerät, wobei im Normentwurf grundsätzlich unterschiedlichen Referenzmessorte (beispielsweise Arterial Radialis oder Arteria Femoralis) erlaubt sind. Aufgrund der bekannt großen Abweichungen des Blutdrucks im Verlauf des Arterienbaumes stellt dies eine messbare Einschränkung in Bezug auf die Validierung von kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessgeräte dar. So können über einen längeren Zeitraum tatsächliche Blutdruckveränderungen zwischen zentralen und peripheren Blutdruck, etwa aufgrund von Thrombosen, Entzündungen oder Verletzungen entstehen, die so entweder nicht korrekt oder sogar als ausgleichender Fehler im Fall systematischer Fehler des Gerätes in die Validierung einfließen. Ein Vorschlag um dies einzuschränken wäre etwa die Verwendung des jeweils nächstgelegenen möglichen arteriellen Zugangspunktes für die Referenzmessung. Bei Methoden die fernab solcher Zugangspunkte, beispielsweise an der Stirn, angewendete werden, lässt sich diese Diskrepanz allerdings nicht vermeiden.

5 Literatur

- [1] Marey E.J. Pression et vitesse du sang. *Physiologique Experimentale*, 2, 1876.
- [2] Maier K. Fortin J., Wellisch A. Cnap-evolution of continous noninvasive arterial blood pressure monitoring. *Biomed Tech (Berlin)*, 58, 2013.
- [3] Schmidt, Thews, and Lang. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer, 2007.
- [4] On-Chai Lau E. et.al. Aortic baroreceptors display higher mechanosensitivity than carotid baroreceptors. *Frontiers in Physiology*, 2016.
- [5] Fortin J. et al. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Computers in Biology and Medicine, Volume 36*, 2006.
- [6] European Comission. Medical Device Regulation. Regulation, EU, 2017.
- [7] Reisner A. et.al. Utility of the photoplethysmogram in circulatory monitoring. *Anesthesiology*, 2008.
- [8] International Organization for Standardization. Non-invasive sphygmomanometers – Part 3: Clinical investigation of continuous automated measurement type. Standard, ISO, Draft.
- [9] Steffen et al. Rieger. Experimental characterization and correlation of mayer waves in retinal vessel diameter and arterial blood pressure. *Frontiers in physiology*, 9, 2018.
- [10] Stanton A. et.al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*, 2003.
- [11] Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of the 10th International Conference on medical and biological Engineering Dresden*, 1973.
- [12] European Comission. Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and notified bodies under directives 93/42/EEC and 90/385/EEC. Regulation, EU, 2016.
- [13] Sang-Hyun K. et.al. Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 2014.
- [14] J.M. Bland and D.G. Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986.
- [15] International Electrotechnical Commission. Medical device software - software life cycle processes. Standard, IEC, 2016.

- [16] Thiele R.H. Cardiac bulldozers, backhoes, and blood pressure. *Anesthesia Analgesia*, 2015.
- [17] Chang D. Shelley K., Murray W.B. Arterial pulse oximetry loops: a new method of monitoring vascular tone. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1997.