

Inteligencia Computacional en la aproximación funcional de capnogramas

Adriana G. Scandurra*, Ana L. Dai Pra*, Lucía I. Passoni*,
Gustavo J. Meschino*, Gerardo Tusman[†] y Fernando M. Clara*

* *Universidad Nacional de Mar del Plata*

[†] *Departamento de Anestesiología - Hospital Privado de Comunidad
Mar del Plata, Argentina*

Resumen

En el estudio de la fisiología respiratoria y la medicina de cuidados intensivos es de relevancia la estimación de parámetros fisiológicos derivados de Capnografías Volumétricas, las cuales consisten en el registro de la concentración de dióxido de carbono (CO₂) vs. el volumen espirado. El presente trabajo propone la utilización de una función obtenida a partir de un modelo difuso para el ajuste de capnogramas con el fin de calcular dos variables derivadas de interés: el espacio muerto anatómico y la pendiente de fase III. La metodología propuesta se compara con otra basada en una aproximación funcional clásica. El modelo propuesto presenta mejor ajuste a la morfología en capnogramas con dificultad en su modelización por el método clásico.

Palabras Clave

Aproximación funcional, sistemas de inferencia difusos, modelos híbridos, capnografía volumétrica.

Introducción

La Capnografía Volumétrica (CV) es el registro de la concentración de dióxido de carbono (CO₂) vs. el volumen espirado. La estimación de parámetros fisiológicos derivados de la misma es de relevancia en el estudio de la fisiología respiratoria y la medicina de cuidados intensivos [1, 2]. La determinación de regiones de la curva de CV es utilizada en el diagnóstico de ciertas patologías como embolia pulmonar [1] y el asma bronquial [3].

La mayoría de los enfoques para el estudio de la CV están basados en su análisis morfológico. Originalmente, Fowler [4] aplicó un método planimétrico en forma manual. Otros investigadores han adaptado este método y/o han desarrollado otras técnicas implementables computacionalmente para el análisis de la CV con el fin de utilizarla en el campo clínico [5-11]. Los objetivos de estas técnicas es la determinación adecuada de la posición de distintos puntos significativos en el capnograma, pero son sensibles a cambios en la morfología de la curva y susceptibles al ruido de adquisición.

En el presente trabajo se propone una nueva metodología basada en técnicas de Inteligencia Computacional para la obtención de una función analítica que aproxima a la CV, a partir de la cual se calculan puntos significativos para la estimación de parámetros fisiológicos de interés.

Análisis del capnograma volumétrico

En un único ciclo respiratorio se observan regiones de interés que definen variables derivadas de la CV utilizadas en el diagnóstico, como se ve en la Fig. 1. Se observan tres fases; la fase I representa el inicio de la espiración, gas que primero se espira libre de CO₂, procedente del espacio muerto anatómico; la fase II consiste en una pendiente de ascenso rápida debida al aumento de la concentración de CO₂ por la mezcla de gas procedente del espacio muerto anatómico y el procedente de los alvéolos; por último, la fase III o meseta alveolar es el gas rico en CO₂ procedente totalmente de los alvéolos. La mayoría de los enfoques para el estudio de la CV están basados en su

análisis morfológico. Uno de los objetivos de estas técnicas es la determinación adecuada de la posición de la interfase *bronquiolo-alveolar* (AII, *airway-alveolar interface*), esta interfase marca el límite entre el transporte convectivo y difusivo del CO_2 dentro de los pulmones [12, 13]. La AII, además, marca el límite entre el *espacio muerto anatómico* (V_{Daw} , *airway dead space*) y el *volumen corriente alveolar* (V_{Talv} , *alveolar tidal volume*). La definición precisa de la AII es imprescindible para el cálculo correcto de la mayoría de las variables derivadas de interés de la CV [14].

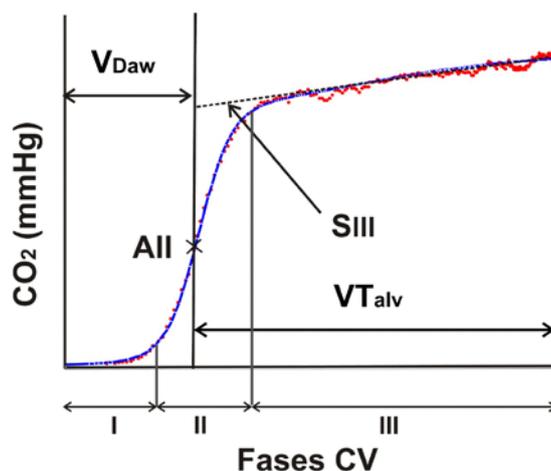


Fig. 1. Fases de la CV, V_{Daw} y S_{III} .

Dos de las variables derivadas de la CV consideradas de mayor interés, son el V_{Daw} y la *pendiente de la fase III* (S_{III} , *phase III slopes*), indicadas en la Fig. 1.

Los métodos de obtención de estos parámetros están basados en modelos de regresión (para la fase III) junto a la técnica de las áreas iguales descrita por Fowler a partir de los datos de la CV. La técnica de Fowler es ampliamente utilizada para el cálculo del V_{Daw} , aunque existen otros métodos como los de Fletcher [15] y Tang [16]. Otra alternativa a estos métodos es el propuesto por Hatch [5] y Langley [6]. El mismo se basa en el cálculo de una recta de regresión a partir del conjunto de los valores que se obtienen del cálculo del área acumulada bajo la pendiente de la fase III. Calculándose el V_{Daw} como el punto de intersección de dicha recta con el eje correspondiente al volumen espirado. Cumming y Guyatt [9] y Wolff [10] utilizan para la regresión un polinomio de segundo orden mientras que Bowes [11] usan una aproximación polinomial de tercer orden.

Tanto los métodos basados en la técnica de las áreas iguales como aquellos basados en la regresión polinomial presentan alta sensibilidad al ruido y al cambio en la morfología de la CV, impactando directamente en la estimación de las variables derivadas de interés y propagando errores al cálculo de las demás.

En trabajos anteriores [14, 17] hemos desarrollado una metodología basada en la optimización mediante Levenberg-Marquardt de una función definida *ad-hoc* para la CV (AFCV-LM, *Aproximación funcional de la CV optimizada mediante Levenberg-Marquardt*). En [14] se demostró que el método AFCV-LM es menos susceptible a los cambios en la morfología de la CV y es más robusto respecto al ruido. Si bien el modelo AFCV-LM presenta una muy buena performance en los registros típicos, existen casos en los cuales la función obtenida no presenta un buen ajuste de la CV y por lo tanto los valores de las variables derivadas calculadas en base a dicha función resultan erróneos.

Se propone una nueva metodología basada en técnicas de Inteligencia Computacional para la estimación de una función analítica, a partir de la cual se calculan las variables derivadas de interés de la CV.

Se estudian tres modelos basados en la obtención de la expresión de una función continua ajustada al conjunto de datos de la CV utilizando Sistemas de Inferencia Difusos Takagi-Sugeno de primer orden y se comparan los tres modelos en cuanto a performance y costo computacional.

La nueva técnica aquí presentada, en contraste con los métodos clásicos de ajuste donde es necesaria la definición *a priori* de una función cuyos parámetros deben ajustarse, genera automáticamente una función analítica. Esta función permite una metodología robusta para el cálculo de las variables derivadas ante alteraciones en los registros de la CV provocadas, ya sea por ciertas patologías, así como por ruido en el proceso de adquisición. A partir del mejor ajuste de la CV, el cálculo de las variables derivadas de interés para los expertos de campo (generalmente médicos), presenta mayor precisión que las metodologías conocidas.

Métodos

A. Modelo AFCV-LM

El modelo AFCV-LM está basado en el ajuste de parámetros de curvas logísticas generalizadas mediante el algoritmo de Levenberg-Marquardt [18, 19]. La función se define teniendo en cuenta la morfología de la CV. Se propone por lo tanto la siguiente función $f(t, \mathbf{x})$ de valores reales, que representa la concentración de CO₂, donde la variable independiente t denota el volumen espirado:

$$f(t, \mathbf{x}) = f_0(t, \mathbf{x}) + f_1(t, \mathbf{x}) + f_2(t, \mathbf{x});$$

Esta función puede considerarse como la combinación lineal de tres términos, f_0 , f_1 y f_2 . Dichos términos, función de los parámetros \mathbf{x} y t , son necesarios para la correcta aproximación de la CV. El término f_0 , es una constante que ajusta aquellos casos en donde la concentración de CO₂ no comienza en cero, como por ejemplo, la re-inhalación por falla de la válvula espiratoria del circuito anestésico o el agotamiento de la cal sodada en las máquinas anestésicas [20]. De esta forma, el modelo puede adaptar la función resultante a estos casos de CO₂ no nulo que comúnmente se encuentran en la actividad clínica. Los términos f_1 y f_2 son funciones de tipo logístico; si bien f_1 es una sigmoidea, en realidad tiene parámetros tales que hacen que sea plana en la parte inferior del capnograma (cerca a cero, no interaccionando con los otros términos) y que su zona de crecimiento (muy extendida) actúe como una recta en la zona del final de la fase II y en toda la fase III, quedando la zona plana posterior fuera del rango de volumen espirado considerado (Fig. 2).

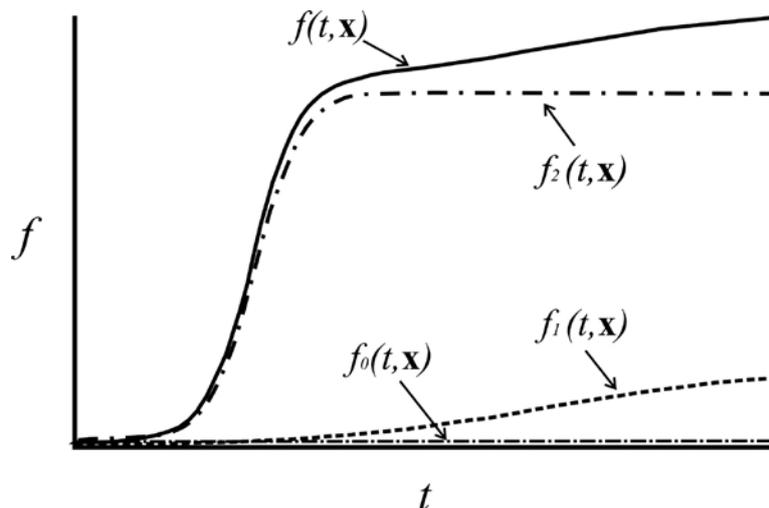


Fig. 2. Función del modelo AFCV-LM.

Se propone una función que presenta interacción entre los parámetros de las funciones logísticas, este caso la definición de los términos sería:

$$f_0(t, \mathbf{x}) = x_1;$$

$$f_1(t, \mathbf{x}) = \frac{(x_2 - x_1)x_3}{1 + e^{(-t-x_4)/x_5}};$$

$$f_2(t, \mathbf{x}) = \frac{(x_2 - x_1)(1 - x_3)}{1 + e^{(-t-x_6)/x_7}}.$$

Si bien el modelo AFCV-LM presenta una muy buena performance, en algunos casos, aun cuando el error medio cuadrático no es alto, puede no ajustar convenientemente. Esto ocurre con algunos pacientes o con algunas curvas de determinado paciente y está asociado a ciertos cambios en la morfología. El especialista médico, en este caso, decide con criterio propio si acepta los valores de las variables derivadas o los rechaza. Sin embargo en algunos casos el especialista desea de todas formas encontrar un modelo para esas CV. Como ejemplo puede observarse la aproximación de la Fig. 3, en la cual la función obtenida mediante AFCV-LM no resulta adecuada.

En estos casos se evalúa la obtención automática de una función utilizando técnicas de Inteligencia Computacional, en particular, modelos de inferencia difusos puros e híbridos.

B. Modelo AFCV-ANFIS

En la actualidad, una de las áreas más importantes para la aplicación de la Teoría de Conjuntos Difusos desarrollada por Zadeh [21] son los Sistemas de Modelado Difuso. Este tipo de sistemas es una extensión de los Sistemas Basados en Reglas, con la particularidad que opera con conceptos o términos lingüísticos subjetivos. Debido a ello, pueden aplicarse con éxito a una variedad de problemas, en diferentes áreas, que presenten incertidumbre e imprecisión [22-25].

Básicamente hay dos tipos de modelados difusos basados en reglas de inferencia, de acuerdo a un requerimiento de interpretabilidad lingüística o numérica [26]. El modelo Mamdani que permite una interpretación lingüística de los datos de entrada y de salida [27] y el modelo Takagi-Sugeno (TS) que permite una interpretación

lingüística de los datos de entrada pero una aproximación funcional de los datos de salida [28].

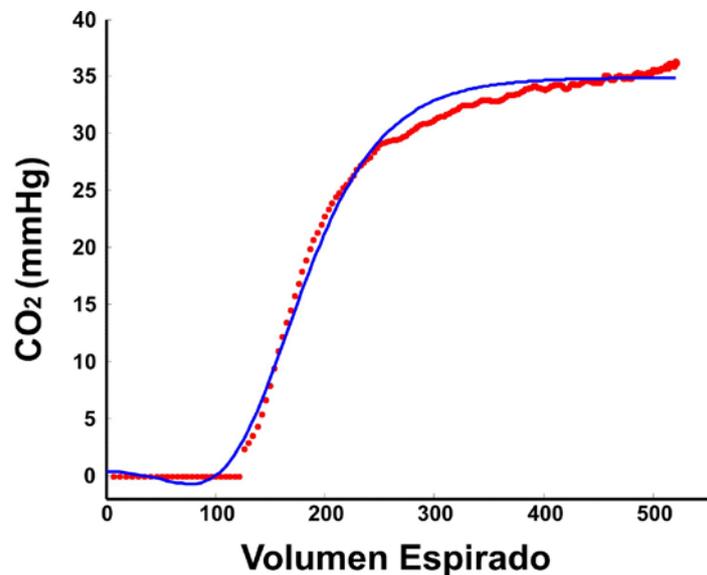


Fig. 3. Aproximación AFCV-LM en una CV con salto entre fase I y II.

En ambos casos es necesaria la definición de los conceptos o términos lingüísticos de variables de entrada mediante funciones de pertenencia difusas. Los conjuntos difusos se diferencian de los conjuntos clásicos en que la pertenencia de sus elementos puede tomar valores reales, a diferencia de los conjuntos clásicos en los cuales el valor de la función de pertenencia es dicotómico.

En términos matemáticos [29] un conjunto difuso F en U (universo de discurso) queda caracterizado por una función de pertenencia μ_F que toma valores en el rango $[0,1]$, es decir $\mu_F:U \rightarrow [0,1]$; donde $\mu_F(u)$ representa el grado de pertenencia del elemento $u \in U$ al conjunto difuso F . Para la definición de μ comúnmente se utilizan funciones de tipo trapezoidal, triangular, S, campana y gaussiana.

Un Modelo Difuso, como todo sistema basado en reglas, está definido por un conjunto de reglas y un Sistema de Inferencia. Las reglas difusas determinan un mapeo entrada – salida que combinan premisas acerca de elementos de uno o más conjuntos difusos de entrada, llamados antecedentes, con elementos de un conjunto de salida, llamados consecuentes o conclusión. Un sistema de inferencia difuso (FIS, *Fuzzy Inference System*) elige las reglas a ser ejecutadas, y a partir de las conclusiones obtenidas genera una respuesta general.

Particularmente, una base de reglas difusas en el modelo TS es una colección de reglas cuyo consecuente es una función lineal obtenida a partir de la pertenencia de los valores de entrada a los conjuntos difusos definidos para el antecedente. Como ejemplo, la regla j -ésima:

$$R_j : \text{si } x_1 \text{ es } c_1^{(j)} \text{ y } x_2 \text{ es } c_2^{(j)} \text{ y } \dots \text{ y } x_n \text{ es } c_n^{(j)} \text{ entonces } y^{(j)} \text{ es } f_j(x_1^{(j)} \dots x_n^{(j)})$$

donde x_i son las variables de entrada e y es la variable de salida para dicha regla. “ x_i es c_i ” corresponde al valor de pertenencia $\mu_i^{(j)}$ de x_i al conjunto difuso c_i y f_j es una ecuación lineal dependiente de los $\mu_i^{(j)}$. La salida del sistema Y se obtiene como se detalla en la Ec.(1)

$$Y = \frac{\sum_j \alpha_j f_j(x_1, x_2, \dots, x_n)}{\sum_j \alpha_j} \quad (1)$$

donde α_j (también denominado nivel de disparo) corresponde a la conjunción de las distintas premisas, siendo $i=1, n$ la cantidad de variables del antecedente con:

$$\alpha_j = \prod_i \mu_i^{(j)}$$

En los FIS cada regla difusa representa un modelo local. Actualmente la modelización con Sistemas Difusos está fuertemente ligada a áreas tales como Optimización Evolutiva [30] y modelización / optimización Neurofuzzy [31], ya que los modelos difusos carecen de técnicas de optimización. La combinación de los tres paradigmas permite generar modelos robustos que permiten modelar procesos no lineales, con tolerancia a la imprecisión, incertidumbre e incompletitud. Las arquitecturas, algoritmos y metodologías de diseño híbridas intervinientes en dichas áreas, forman parte de lo que se denomina Inteligencia Computacional.

En el modelo AFCV-ANFIS se busca obtener una función continua que ajuste al conjunto de datos de la CV utilizando un Sistema de Inferencia Difuso TS. Se utilizará un sistema de primer orden optimizado con Redes Neuronales Artificiales (ANFIS, *Adaptive-Network-based Fuzzy Inference Systems*) [32, 33]. A partir de dicha función se estima el conjunto de las variables derivadas de interés en forma analítica con la misma metodología de cálculo que se utiliza para el modelo AFCV-LM.

A partir de registros de CV se comparan los desempeños de tres posibles modelos difusos:

1. **M1**: un modelo TS cuyas reglas son generadas agrupando los datos de entrada-salida mediante *clustering* substractivo [34].
2. **M2**: un modelo TS cuyas reglas son generadas utilizando *clustering* substractivo posteriormente optimizadas con redes neuronales [35].
3. **M3**: un modelo cuyas reglas son generadas a partir de los datos utilizando el método de partición en grillas posteriormente optimizadas con redes neuronales [36].

En el caso M1 se utilizan funciones de pertenencia de tipo gaussianas simétricas:

$$f(x, \sigma, c) = e^{-\frac{(x-c)^2}{2\sigma^2}}$$

En los casos M2 y M3 se utilizan funciones de pertenencia tipo producto de dos sigmoideas (*prodsig*):

$$f(x, a_1, c_1) * f(x, a_2, c_2),$$

donde:

$$f(x, a, c) = \frac{1}{1 + e^{-a(x-c)}}$$

Una función de este tipo puede verse en la Fig. 4. Estas funciones son asimétricas, permitiendo mayor flexibilidad en el seguimiento de la morfología de la CV, ya que resulta determinada por cuatro parámetros en lugar de dos.

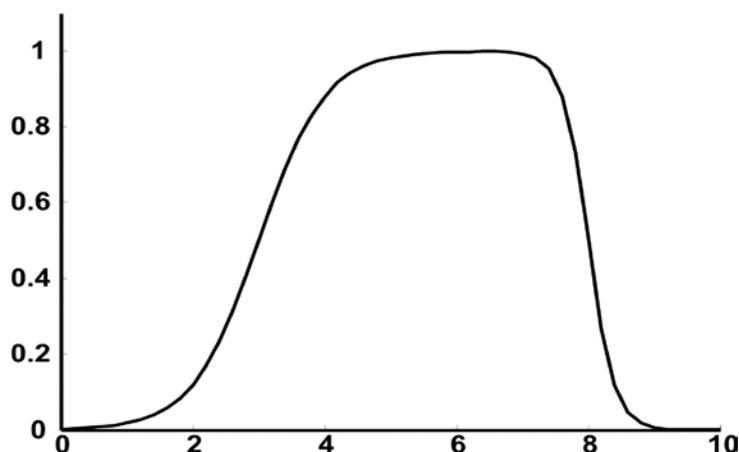


Fig. 4. Función de pertenencia prodsig.

Los tres modelos difusos y el modelo AFCV-LM son comparados para evaluar su efectividad al procesar tres registros capnográficos provenientes de diferentes pacientes.

Para la comparación de los modelos se definen los siguientes parámetros:

- TCF: tiempo de cálculo de la función analítica;
- TCVD: tiempo de cálculo de las variables derivadas de interés;
- EMC: error medio cuadrático de la aproximación.

Los dos primeros están relacionados con el costo computacional y el restante con la bondad de la aproximación.

Materiales

Para comparar la *performance* de las distintas metodologías se seleccionaron tres CV con las siguientes características:

- CV1 es un registro típico poco ruidoso en la zona de la fase III, sin saltos entre las fases I y II y con una fase III aproximadamente lineal.
- CV2 es un registro con salto entre las fases I y II, sin excesivo ruido y con fase III que presenta curvatura.
- CV3 es un registro similar al anterior, sin salto pero con mayor ruido en la zona de fase II.

Para la comparación entre el modelo AFCV-LM y el modelo AFCV-ANFIS, un experto de campo seleccionó pacientes que presentaron dificultades en la morfología de la CV o que mostraron condiciones de ruido adversas. Para la implementación de los métodos y los cálculos estadísticos se utilizó el entorno MatLab[®] en una PC con procesador AMD Athlon[®] 64 X2 Dual Core Processor 4000, 2.11 Ghz, 1 Gb Ram.

Las variables respiratorias y la CV fueron monitoreadas en tiempo real mediante un capnógrafo NICO (Respironics, Wallinford, CT, USA). Las mediciones de CO₂ con el NICO fueron obtenidas con un sensor de flujo principal utilizando la técnica de absorción infrarroja no dispersiva (tiempo de respuesta < 60 ms, precisión ± 2 mmHg y resolución 1 mmHg). Los registros fueron almacenados en una PC para luego ser utilizados en la obtención del sistema híbrido propuesto. Se consideraron para este estudio diez registros consecutivos de la CV de diez pacientes, previos a la maniobra de circulación extracorpórea durante cirugías cardíacas. Ya que los valores medios son

muy disímiles debido a la variación inter-paciente se consideró para la comparación el Coeficiente de Variación ($C_V = \sigma / \bar{x}$).

Resultados

En la Tabla 1 se observan los resultados obtenidos en la comparación de los modelos M1, M2, M3 y AFCV-LM.

Tabla 1: Comparación de parámetros de performance entre los tres modelos difusos utilizados y el modelo AFCV-LM. TCF: tiempo de cálculo de la función analítica; TCVD: tiempo de cálculo de las variables derivadas de interés; EMC: error medio cuadrático de la aproximación. Tiempos expresados en segundos.

Modelo	TCF			TCVD			EMC		
	CV1	CV2	CV3	CV1	CV2	CV3	CV1	CV2	CV3
M1	0.597	0.592	0.569	25.64	29.12	28.93	0.724	0.523	0.332
M2	0.761	0.799	0.772	70.29	79.57	79.71	0.423	0.224	0.307
M3	0.598	0.636	0.615	70.07	80.53	81.15	0.344	0.247	0.274
AFCV-LM	0.754	0.868	0.824	3.364	3.775	3.788	0.376	0.926	0.582

Si bien en este estudio el costo computacional no es un factor determinante, ya que se trabaja *off-line*, puede ser importante en el futuro si se desea una implementación *on-line* que permita la incorporación de estas metodologías en los equipos de capnografía.

Se puede concluir de la Tabla 1 que el AFCV-LM es más rápido, tanto en el cálculo de la función como en el cálculo de las variables derivadas, pero no siempre la modelización es conveniente. Por otra parte, el modelo M1 es el más rápido entre los modelos difusos, tanto en el cálculo de la función como en el de las variables derivadas, sin embargo, la modelización no resulta conveniente en la mayoría de los casos. El modelo M3 tiene los menores errores medios cuadráticos en forma consistente.

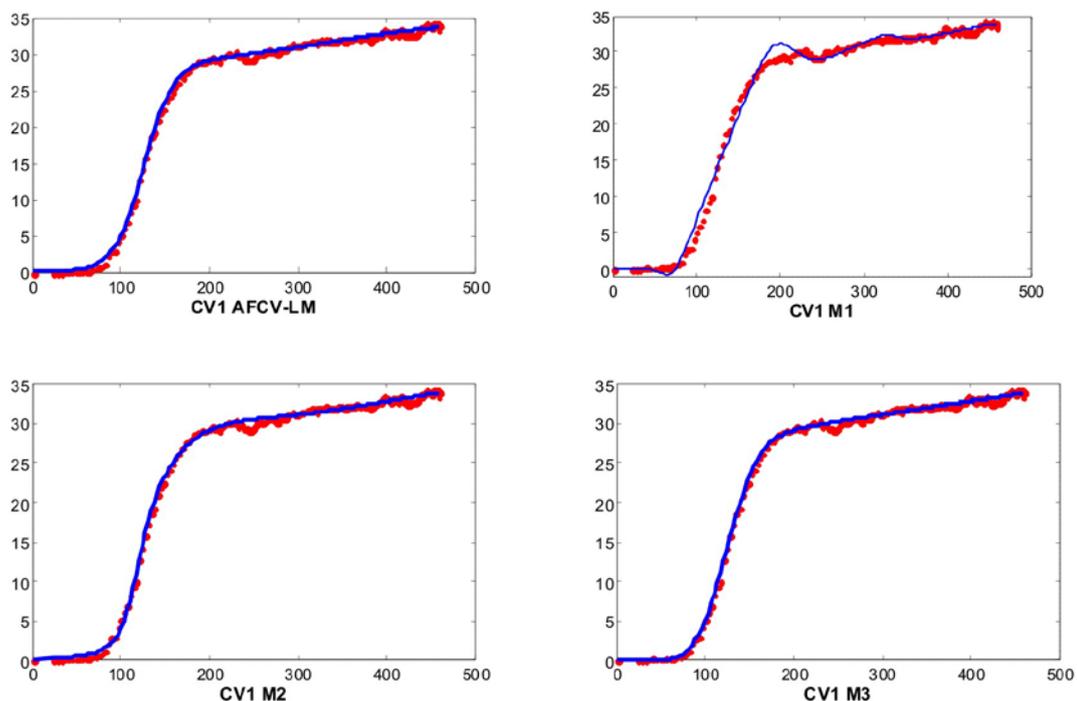


Fig. 5. Funciones del registro CV1 (registro típico poco ruidoso en la zona de la fase III, sin saltos entre las fases I y II y con una fase III aproximadamente lineal) obtenidas con los diferentes métodos utilizados.

Para ilustrar las diferencias se muestran en las Figuras 5, 6 y 7 las funciones obtenidas con los tres modelos difusos y el modelo AFCV-LM.

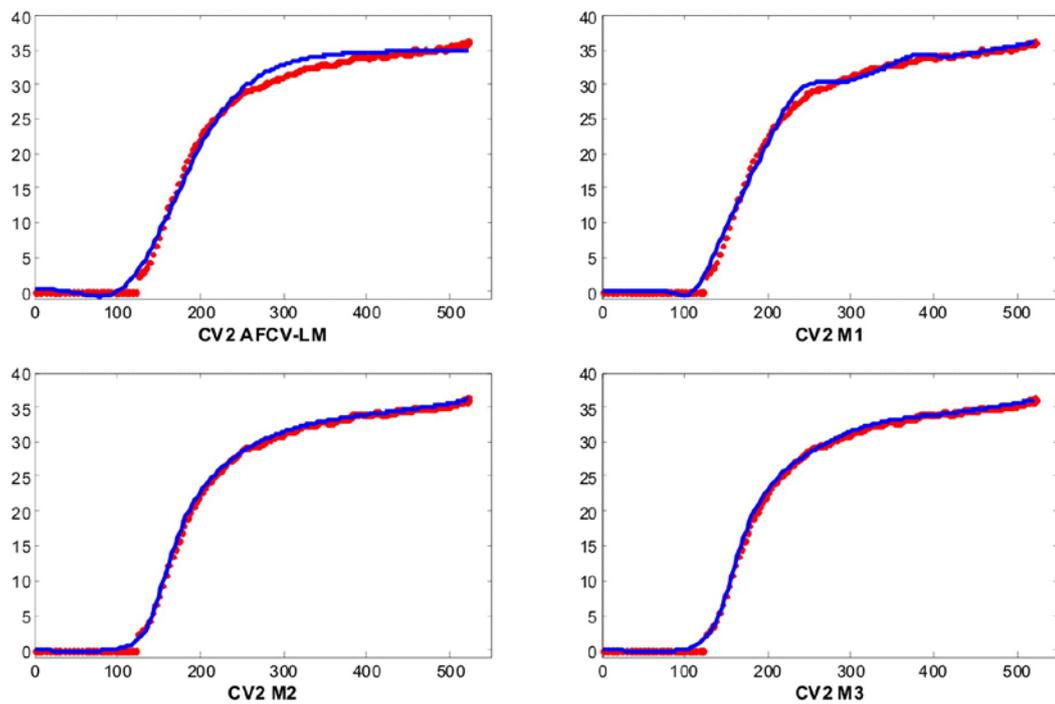


Fig. 6. Funciones del registro CV2 (registro con salto entre las fases I y II, sin excesivo ruido y con fase III que presenta curvatura) obtenidas con los diferentes métodos utilizados.

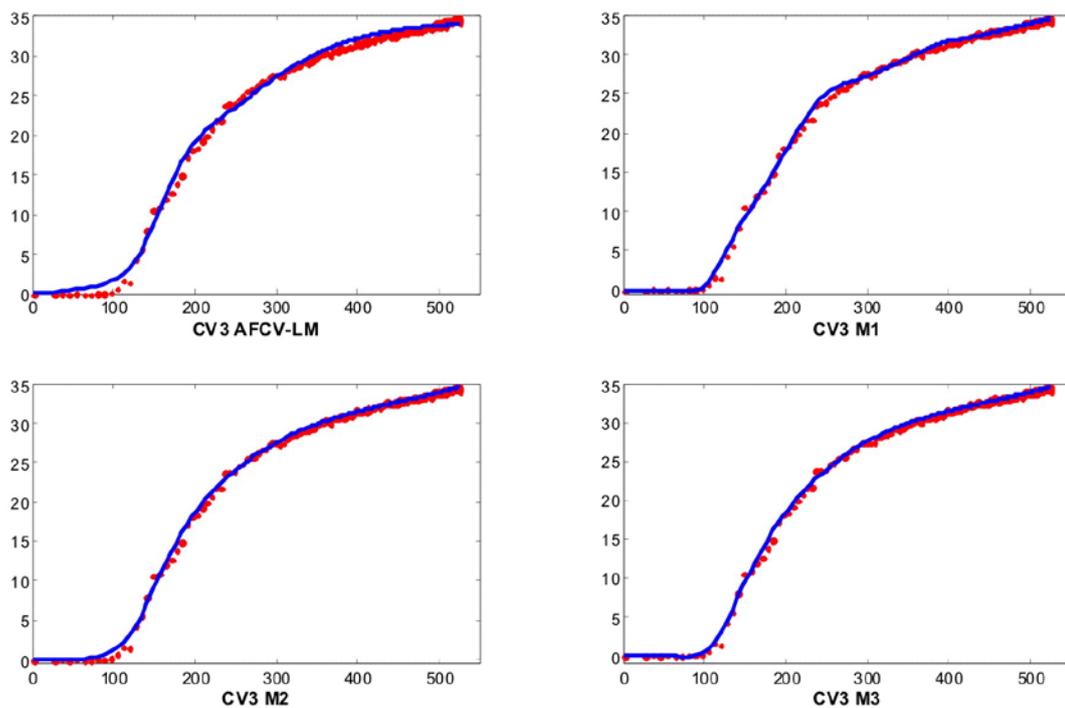


Fig. 7. Funciones del registro CV3 (registro sin salto entre las fases I y II, con mayor ruido en la zona de fase II y con fase III que presenta curvatura) obtenidas con los diferentes métodos utilizados.

En las figuras anteriores puede verse que en los tres casos (CV1, CV2 y CV3) la mejor aproximación funcional es el modelo M3. En la Tabla 1 se observa que el modelo M3 presenta el menor error y el TCF es comparable con los otros modelos (es menor que el de AFCV-LM, pero ligeramente superior al más rápido, M1), sin embargo el

TCVD es el mayor de todos los modelos. El costo computacional de operaciones simbólicas (por ejemplo, derivación analítica) es alto si las funciones sobre las cuales se opera presentan alta complejidad. El tiempo de cálculo de las variables derivadas es mayor en el caso de los modelos difusos ya que la función resultante, obtenida con la Ec.1, es una sumatoria de tres o cuatro términos producto de funciones lineales y funciones *prodsig*.

En base a la aproximación obtenida para CV3 se muestran las funciones de pertenencia resultantes para cada uno de los modelos difusos (correspondientes a la Fig. 7) y las reglas obtenidas luego de la aplicación del ANFIS en las figuras 8 a 10.

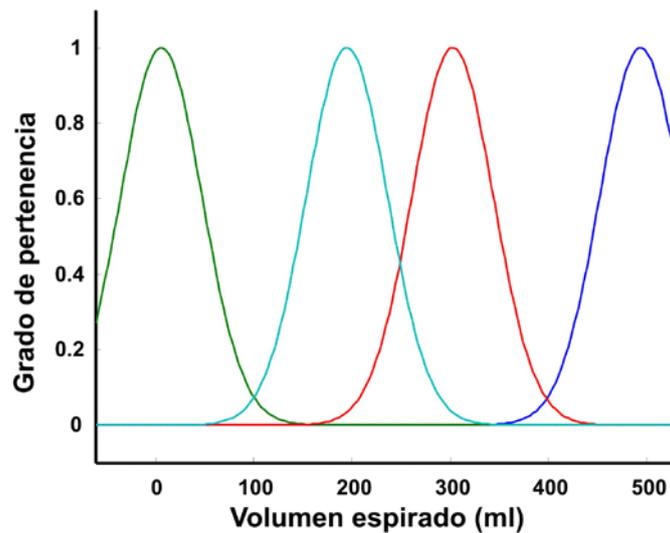


Fig. 8. Funciones de pertenencia correspondientes al modelo M1 y CV3.

En el modelo M2 se obtienen tres reglas. En este caso las funciones de pertenencia son *prodsig*, más complejas que las gaussianas, haciendo más costoso computacionalmente el cálculo de las variables derivadas desde el punto de vista de la operación simbólica.

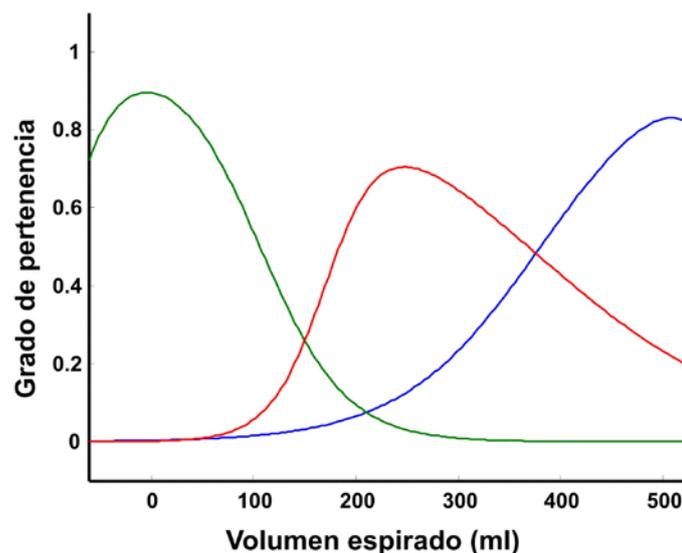


Fig. 9. Funciones de pertenencia correspondientes al modelo M2 y CV3.

En M3, como en el caso anterior, se obtienen tres reglas, también con funciones de pertenencia *prodsig*.

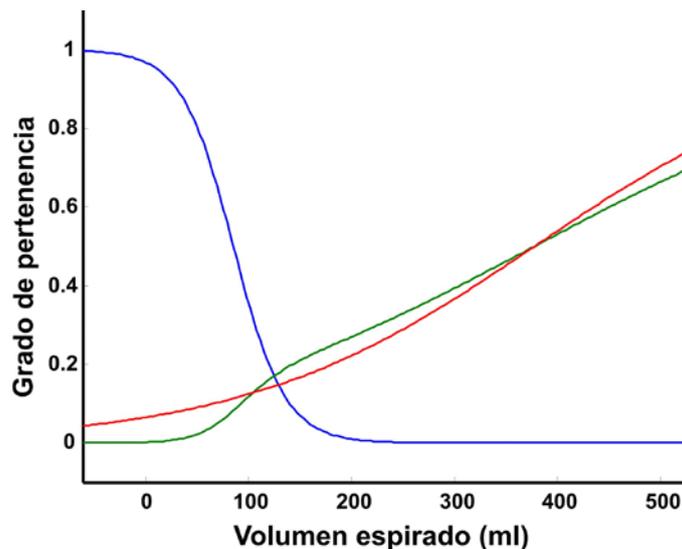


Fig. 10. Funciones de pertenencia correspondientes al modelo M3 y CV3.

De los modelos anteriores se selecciona el M3 como AFCV-ANFIS para la comparación con AFCV-LM. Se obtuvieron los valores que se muestran en la Tabla 2 para el error medio cuadrático de ajuste y los coeficientes de variación para la obtención del V_{Daw} y pendiente de fase III.

Tabla 2: Comparación de modelos. AFCV-LM y AFCV-ANFIS: Aproximación funcional de la CV optimizada mediante Levenberg-Marquardt y mediante ANFIS (con reglas generadas a partir de los datos, método de partición en grillas y optimización con redes neuronales), respectivamente.

Modelo	Error medio cuadrático	Coeficiente de variación	
		V_{Daw}	pendiente de fase III
AFCV-ANFIS	0.3106 ± 0.0889	0.0095	0.11
AFCV-LM	0.5865 ± 0.2166	0.0381	0.39

Discusión y conclusiones

En el AFCV-LM es necesaria la definición a priori de la función a ser ajustada, en cambio en el AFCV-ANFIS la función es generada por el modelo, el cual es robusto ante alteraciones en los registros de la CV provocadas por ciertas patologías o por ruido en el proceso de adquisición.

Como conclusión, puede decirse que si bien el modelo AFCV-LM tiene una buena performance en la mayoría de los casos, en ciertas CV con fases III curvas, saltos entre las fases I y II o ruido en la fase II y/o III, no presenta un ajuste adecuado, resultando en valores erróneos de las variables derivadas de interés. Los modelos difusos como el AFCV-ANFIS, presentan un mejor ajuste en estos casos pero con un costo computacional mayor en el tiempo de cálculo de las variables derivadas lentificando el procesamiento automático. Una posible solución a ser estudiada en el futuro es un modelo mixto en el cual se calcule la función aproximación en forma analítica y luego se obtengan las variables derivadas operando en forma numérica a partir de dicha función.

La precisión del método utilizado puede observarse en el menor valor de los coeficientes de variación obtenidos para dos variables derivadas importantes como son el Espacio Muerto Anatómico y la pendiente de la fase III.

Referencias

- [1] J. A. Kline, A. K. Kubin, M. M. Patel, E. J. Easton, and R. A. Seupal, "Alveolar dead space as a predictor of severity of pulmonary embolism," *Acad Emerg Med*, vol. 7, pp. 611-7, Jun 2000.
- [2] Y. Tang, M. J. Turner, and A. B. Baker, "Effects of alveolar dead-space, shunt and V/Q distribution on respiratory dead-space measurements," *Br J Anaesth*, vol. 95, pp. 538-48, Oct 2005.
- [3] A. H. Kars, J. M. Bogaard, T. Stijnen, J. de Vries, A. F. Verbraak, and C. Hilvering, "Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve," *Eur Respir J*, vol. 10, pp. 1829-36, Aug 1997.
- [4] W. S. Fowler, "Lung function studies; the respiratory dead space," *Am J Physiol*, vol. 154, pp. 405-16, Sep 1 1948.
- [5] T. Hatch, K. M. Cook, and P. E. Palm, "Respiratory dead space," *J Appl Physiol*, vol. 5, pp. 341-7, Jan 1953.
- [6] F. Langley, P. Even, P. Duroux, R. L. Nicolas, and G. Cumming, "Ventilatory consequences of unilateral pulmonary artery occlusion.," *Coll Inst Natl Santé Rech Med*, vol. 51, pp. 209-14, 1975.
- [7] S. G. Olsson, R. Fletcher, B. Jonson, L. Nordstom, and O. Prakash, "Clinical studies of gas exchange during ventilatory support--a method using the Siemens-Elema CO2 analyzer," *Br J Anaesth*, vol. 52, pp. 491-9, May 1980.
- [8] R. Fletcher and B. Jonson, "Prediction of the physiological dead space/tidal volume ratio during anaesthesia/IPPV from simple pre-operative tests," *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 25, pp. 58-62, Feb 1981.
- [9] G. Cumming and A. R. Guyatt, "Alveolar gas mixing efficiency in the human lung," *Clin Sci (Lond)*, vol. 62, pp. 541-7, May 1982.
- [10] G. Wolff, J. X. Brunner, W. Weibel, C. L. Bowes, R. Muchenberger, and W. Bertschmann, "Anatomical and series dead space volume: concept and measurement in clinical praxis.," *Appl Cardiopulm Pathophysiol*, vol. 2, pp. 299-307, 1989.
- [11] C. L. Bowes, J. D. Richardson, G. Cumming, and K. Horsfield, "Effect of breathing pattern on gas mixing in a model with asymmetrical alveolar ducts," *J Appl Physiol*, vol. 58, pp. 18-26, Jan 1985.
- [12] A. B. Crawford, M. Makowska, M. Paiva, and L. A. Engel, "Convection- and diffusion-dependent ventilation maldistribution in normal subjects," *J Appl Physiol*, vol. 59, pp. 838-46, Sep 1985.
- [13] B. Dutrieue, F. Vanholsbeeck, S. Verbanck, and M. Paiva, "A human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes," *J Appl Physiol*, vol. 89, pp. 1859-67, Nov 2000.
- [14] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Bohm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III," *J Clin Monit Comput*, vol. 23, pp. 197-206, Aug 2009.
- [15] R. Fletcher, B. Jonson, G. Cumming, and J. Brew, "The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide," *Br J Anaesth*, vol. 53, pp. 77-88, Jan 1981.
- [16] Y. Tang, M. J. Turner, and A. B. Baker, "A new equal area method to calculate and represent physiologic, anatomical, and alveolar dead spaces," *Anesthesiology*, vol. 104, pp. 696-700, Apr 2006.
- [17] A. Scandurra, G. Tusman, I. Passoni, and F. Clara, "Mejora en la Estimación de Parámetros en Registros de Capnografía Volumétrica," in *XVII Congreso Argentino de Bioingeniería*. vol. CD Rosario, Argentina, 2009, pp. 1-4.
- [18] K. Levenberg, "A Method for the Solution of Certain Problems in Least Squares. ," *Quart Appl Math*, vol. 2, pp. 164-8, 1944.
- [19] J. J. Moré, "The Levenberg-Marquardt algorithm: Implementation and theory," in *Numerical Analysis*, G. A. Watson, Ed. New York: Springer-Verlag, 1977, pp. 105-116.
- [20] J. S. Gravenstein, M. B. Jaffe, and D. A. Paulus, *Capnography: Clinical Aspects*. Cambridge: University Press, 2004.
- [21] L. A. Zadeh, "Fuzzy sets," *Inform. Control*, vol. 8, pp. 338-53, 1965.
- [22] A. Bardossy and L. Duckstein, *Fuzzy Rule-Based Modeling with Applications to Geophysical, Biological, and Engineering Systems*: CRC Press, Inc., 1995.
- [23] K. Hirota, K. Hirota, and H. Solomon, *Industrial Applications Of Fuzzy Technology* New York: Springer, 1994.
- [24] C. Leondes, *Fuzzy Theory Systems, Techniques and Applications*. New York: Academic Press, 2000.
- [25] W. Predrycz, *Fuzzy modeling: Paradigms and Practice*. MA: Kluwer, 1996.

- [26] O. Cordon, F. Herrera, and I. Zwir, "Linguistic Modeling by Hierarchical Systems of Linguistic Rules," *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, vol. 10, pp. 2-20, 2002.
- [27] H. Mamdani and S. Assilian, "An Experiment in Linguistic Synthesis with a Fuzzy Logic Controller," *Int. J. Man-Machine Studies*, vol. 7, pp. 1-13, 1975.
- [28] T. Takagi and M. Sugeno, "Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control.," *IEEE Trans Syst Man Cybern*, vol. 15, pp. 116-32, 1985.
- [29] L. X. Wang, *Adaptive Fuzzy Systems and Control*. NJ: Prentice Hall, 1994.
- [30] M. Russo, "FuGeNSys: a genetic neural system for fuzzy modeling," *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, vol. 6, pp. 373-88, 1998.
- [31] L. X. Wang and C. Wei, "Approximation accuracy of some neuro-fuzzy approaches," *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, vol. 8, pp. 470-8, 2000.
- [32] J. Jang, "ANFIS: Adaptive-Network-based Fuzzy Inference Systems," *IEEE Trans Syst Man Cybern*, vol. 23, pp. 665-85, 1993.
- [33] J. Jang and C. Sun, *Neuro-Fuzzy and Soft Computing: A Computational Approach to Learning and Machine Intelligence*: Prentice Hall, 1997.
- [34] S. Chiu, "Fuzzy Model Identification Based on Cluster Estimation," *J Intell Fuzzy Syst*, vol. 2, pp. 267-78, 1994.
- [35] R. Yager and D. Filev, "Generation of fuzzy rules by mountain clustering," *J Intell Fuzzy Syst*, vol. 2, pp. 209-19, 1994.
- [36] L. X. Wang, "Fuzzy systems are universal approximators.," in *IEEE International Conference on Fuzzy Systems*, San Diego, CA, 1992, pp. 1163-70.

Datos de Contacto:

Adriana G. Scandurra. Laboratorio de Bioingeniería. Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional de Mar del Plata. Juan B. Justo 4302. scandu@fi.mdp.edu.ar .