

Vodenje globine anestezije z uporabo EEG indeksa

Kristjan Cuznar

8. marec 2023

Mentor: doc. dr. Gorazd Karer

1 Uvod

Poleg področja industrije smo priča opaznemu porastu uporabe informacijske tehnologije v kombinaciji z naprednimi metodami vodenja procesov tudi na področju medicine. V tem duhu je mogoče zaslediti veliko raziskav na tematiko računalniško podprtega odmerjanja zdravil oz. odmerjanja anestetika pri splošni anesteziji, kar pa spada v t.i. dobo personalizirane medicine.

Globino anestezije z analizo elektroencefalograma (angl. *electroencephalogram – EEG*) najpogosteje količinsko opredelita bispektralni indeks (angl. *Bispectral index – BIS*) in indeks stanja pacienta (angl. *Patient State Index – PSI*). Cilj uporabe teh meritve je boljše ocenjevanje globine hipnoze, pri čemer je mogoče uporabiti tudi druge meritve, npr. pretok anestetika v telo pacienta, ki v kombinaciji s primernimi farmakokinetičnimi in farmakodinamični modeli anestezilogu dajo dodatno informacijo o stanju pacienta.

Cilj računalniško podprtga doziranja zdravil je zmanjšanje obremenitve anesteziologa, povečanje varnosti in skrajšanje pooperativnega časa okrevanja pacienta zaradi zmanjšane količine uporabljenega zdravila.

V nadaljevanju je predstavljen simulator pacienta, na podlagi katerega so razviti in testirani algoritmi vodenja, kjer iz osnovnih farmakokinetičnih (angl. *pharmacokinetic – PK*) in farmakodinamičnih (angl. *pharmacodynamic – PD*) modelov preidemo na kompleksen simulator pacienta. Sledi predstavitev postopkov razvoja algoritmov vodenja, kjer je preizkušenih več metod vodenja ter implementacija le-teh. V zadnjem delu pa so prikazani še agregirani rezultati vrednotenja posameznih algoritmov vodenja.

2 Simulator pacienta

Za namen razvoja sistema za vodenje globine anestezije na podlagi EEG indeksa, je bil uporabiljen odprtokodni simulator pacienta (angl. *Open Source Patient Simulator*) [1]. V nadaljevanju je najprej opisano teoretično ozadje, ki se navezuje na funkcionalnosti simulatorja pacienta, katere so bile uporabljeni v našem delu.

2.1 Anestezija

Pri splošni anesteziji [2] gre za natančno vodeno in nadzorovano stanje nezavesti, pri kateri pacient spi, ne zaznava dogajanja okrog sebe, prav tako se mu odvzame bolečina. Pacienta se uspava s pomočjo dovajanja učinkovin (uspavalo, analgetik in po potrebi mišični relaksant) v veno, oz. z vdihavanjem mešanice kisika, zraka in hlapnega anestetika preko obrazne maske. Anestezijo se vzdržuje poljubno dolgo (kolikor traja operacija) z dodajanjem anestetika v žilo preko posebne črpalke ali z dovajanjem hlapnega anestetika preko dihal.

Možnosti [3] za vzdrževanje željene globine anestezije s propofolom vključujejo:

- ponavljajoče se odmerke zdravila v kratkem časovnem obdobju oz. boluse (angl. *bolus*),
- ročno nadzorovano infuzijo (angl. *Manually Controlled Infusion* – MCI) ter
- ciljno nadzorovano infuzijo (angl. *Target Controlled Infusion* – TCI).

Sistemi TCI omogočajo [4] odmerjanje zdravil za doseganje ciljne koncentracije v določenem delu telesa ali tkiva, ki nas zanima, pri čemer se odmerek samodejno prilagaja z računalnikom. Sistemi TCI izvajajo simulacije farmakokinetičnih modelov in z implementiranimi algoritmi odmerjajo potrebno količino zdravila. Anesteziolog mora torej vnesti pacientove parametre (starost, telesna teža, višina, spol, itd.) ter ciljno koncentracijo danega zdravila na mestu učinka (koncentracija v možganih) ali krvi.

Razlog za vse več raziskav na področju avtomatiziranega odmerjanja anestetika je zmožnost natančnega in hitrega prilaganja možnim hitrim spremembam kirurške stimulacije med operacijo. Ravno to in nezmožnost vzdrževanja enakomerne koncentracije učinkovine na mestu učinka sta izstopajoči pomankljivosti koncencionalnih metod.

2.2 Farmakokinetični model

Farmakokinetični (PK) model opisuje časovni potek koncentracije zdravila v človekovem telesu. V splošnem se uporabljajo modeli s tremi stanjami, kjer posamezna stanja predstavljajo:

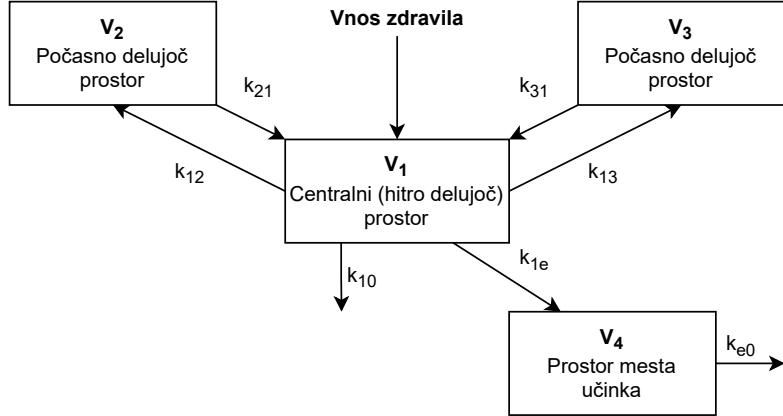
- centralni, hitro delujajoč, sistem (kri),
- sistem mišične mase (počasno delujajoč sistem) ter
- sistem, ki prestavlja maščobo (počasno delujajoč sistem).

Uporabljen simulator in model pacienta sta opisana s štirimi stanji, kjer dodatno, četrto, stanje predstavlja transportni sistem do lokacije učinka in označuje koncentracijo mesta učinka. Model je v blokovni shemi prikazan na sliki 1.

PK model lahko predstavimo v prostoru stanj:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{Ax}(t) + \mathbf{Bu}(t) \\ \mathbf{y}(k) &= \mathbf{Cx}(t) + \mathbf{Du}(t),\end{aligned}\tag{1}$$

pri čemer so matrike sistema definirane kot:



Slika 1: Blokovna shema farmakokinetičnega modela.

$$\begin{aligned}
 \mathbf{A} &= \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{1e} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix} \\
 \mathbf{B} &= \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \\
 \mathbf{C} &= [0 \ 0 \ 0 \ 1] \\
 \mathbf{D} &= [0]
 \end{aligned} \tag{2}$$

Parametri PK modela se med pacienti in tipom učinkovine razlikujejo ter se izračunajo na podlagi empirično določenih enačb [1].

2.3 Farmakodinamični model

Farmakodinamični (PD) model opisuje efekt zdravila na človeško telo (v odvisnosti od koncentracije). Predstavljen je z nelinearno Hillovo enačbo, ki povezuje vrednosti koncentracije zdravila z vrednostmi njegovega učinka.

V primeru modeliranja efekta posameznega zdravila je razmerje podano z enačbo (3):

$$E = E_{max} - \frac{E_{max} \cdot x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma}, \tag{3}$$

kjer so:

- $E[\%]$ — napovedan efekt učinkovine,
- x_e — trenutna koncentracija učinkovine,
- C_{50} — koncentracija, potrebna za 50% maksimalnega efekta,
- $\gamma[-]$ — Hillov koeficient strmine,
- $E_{max}[\%]$ — maksimalni efekt učinkovine.

Za izbrane parametre je PD model pri učinkovini propofol prikazan na sliki 2.

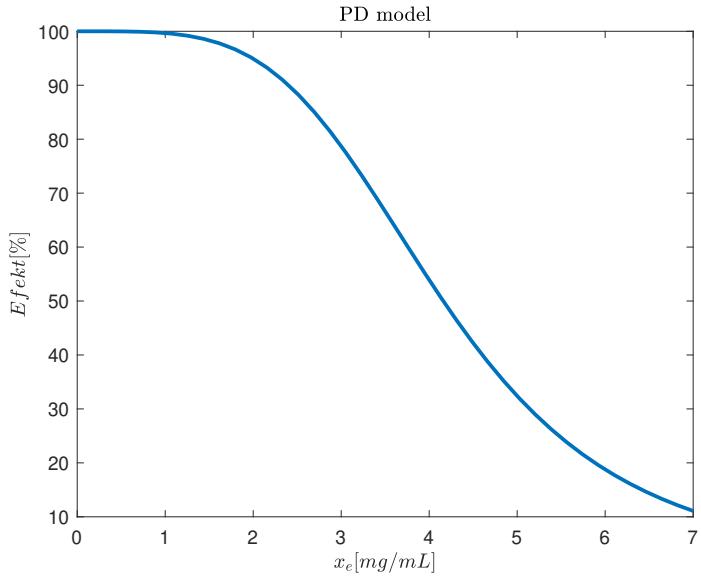
V primeru modeliranja efekta dveh ali več učinkovin pa je model kompleksenjši [1]:

$$E = E_0 - E_{max} \frac{I^\gamma}{1 + I^\gamma}, \tag{4}$$

kjer je

$$I = U_A + U_B + \sigma U_A U_B$$

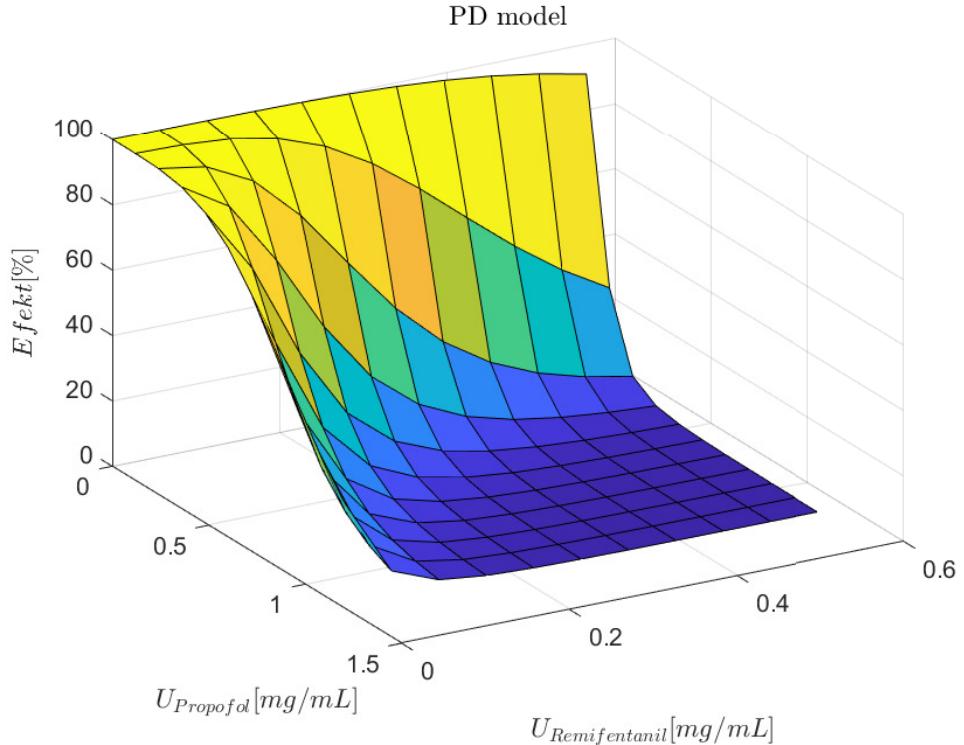
in so:



Slika 2: PD model pri parametrih $\gamma = 4$ in $C_{50} = 4, 16$.

U_A — normaliziran efekt prve učinkovine $U_A = \frac{x_A}{C_{50A}}$
 U_B — normaliziran efekt druge učinkovine $U_B = \frac{x_B}{C_{50B}}$
 $\sigma[-]$ — količina sinergije v območju $[0, 1]$, ki je prisotna med učinkovinami.

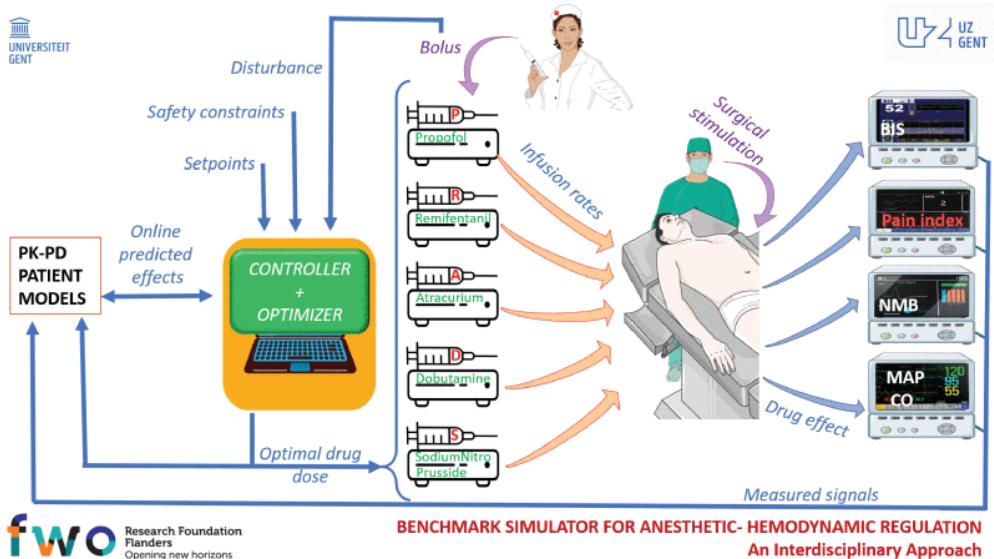
Za izbrane parametre je PD model pri učinkovinah A (propofol) in B (remifentanil) prikazan na sliki 3.



Slika 3: PD model pri parametrih $\gamma = 4$, $\sigma = 8, 20$, $C_{50P} = 4, 16$ ter $C_{50R} = 8, 84$.

2.4 Kompleksni model pacienta

Na sliki 4 je predstavljen koncept simulatorja. Funkcije simulatorja vključujejo kompleksne sinergistične in antagonistične interakcijske vidike med splošno anestezijo in spremenljivkami hemodinamske stabilizacije.



Slika 4: Simulator pacienta [1].

V simulatorju, za katerega avtorji navajajo, da je simulator rezultat 15 let izkušenj in sodelovanja na področjih medicine in vodenja sistemov, se za nadzor hipnoze, analgezije in nevromuskularne blokade kot manipulativne spremenljivke uporablja Propofol, Remifentanil in Atrakurij.

Glavna manipulativna spremenljivka, ki jo uporabljamo v našem primeru, je Propofol, ki je namenjen za sedacijo (uvod v in vzdrževanje splošne anestezije), na globino anestezije pa vpliva tudi Remifentanil, zato je prisotnost le-tega obvezno upoštevati.

3 Odprtozančno vodenje koncentracije na mestu učinka

Računalniško vodene infuzijske črpalke (angl. *computer-controlled infusion pumps – CCIP*), ki uporabljajo interni farmakokinetični model učinkovin, lahko hitro dosežejo in učinkovito vzdržujejo konstantno koncentracijo učinkovine zdravil v pacientu [5]. Te črpalke – v primerjavi s tradicionalnimi metodami bolusa ali infuzije s konstantno hitrostjo – ponujajo natančnejšo metodo dovajanja intravenskih zdravil.

3.1 TCI – različica komercialnega algoritma Stanpump

Schwilden [6] je predlagal metodo, s katero bi lahko vzdrževal konstantno plazemsko koncentracijo učinkovine. Najprej se doseže ciljna plazemska koncentracija (C_T) z bolusom C_TV_1 . Hkrati z bolusom se začne infuzija $I(t) = C_TV_1(k_{10} + k_{12}e^{-k_{21}t} + k_{13}e^{-k_{31}t})$ za vzdrževanje C_T (privzame se tri-prostorski model), kjer je t čas od začetnega bolusa. Ker se $I(t)$ neprekinjeno spreminja s časom, je za vzdrževanje konstantne plazemske koncentracije učinkovine potrebna računalniško vodena ciljno nadzorovana infuzija (TCI).

Algoritmi, ki jih je predlagal Schwilden, so torej namenjeni vodenju koncentracije učinkovine v plazmi, kar ni nujno želen, saj plazma ni mesto učinka za večino zdravil, ki se dovajajo z intravenzno infuzijo.

Shafer in sodelavci [5] so zato predlagali tako numerično metodo, ki temelji na Eulerjevi numerični aproksimaciji, kot analitično rešitev zaprte oblike za iskanje optimalnega dovajanja učinkovine skozi čas ($I(t)$), ki hitro doseže in nato vzdržuje želeno koncentracijo na mestu učinka brez prekoračitve. Na tem mestu je le povzeta numerična rešitev, ki bo v nadaljevanju uporabljena za primerjavo med zaprtozančnimi metodami.

Avtorji so predlagali, da se farmakokinetični model (prikazan na sliki 1) za namene izboljšanja simetrije preoblikuje tako, da četrti prostor vrača zdravilo v osrednji prostor. Prostor učinka je majhen in nima vpliva na farmakokinetiko zdravila, zato ni tako pomembno, ali se zdravilo izloči z mesta učinka preko k_{e0} ali se vrne v centralni prostor preko k_{41} . Volumen mesta učinka V_E definiramo kot $1/10000$ volumna centralnega prostora, $k_{41} = k_{e0}$ in $k_{14} = k_{e0}/10000$. Matematični model je formuliran v smislu količin, ne koncentracij, pri čemer je koncentracija v vsakem prostoru kvocient količine in pripadajočega volumna.

Model v obliki prostora stanja, ki ga bomo uporabili v algoritmu vodenja, definiramo kot:

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &= \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14}) & k_{21} & k_{31} & k_{41} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{14} & 0 & 0 & -k_{41} \end{bmatrix} \\ \mathbf{B} &= \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \\ \mathbf{C} &= [0 \ 0 \ 0 \ 1] \\ \mathbf{D} &= [0] \end{aligned} \tag{5}$$

Računalnik vsakih nekaj sekund prilagodi hitrost infuzije. Interval je običajno določen na 10 do 20s, vendar ga je mogoče prilagajati v realnem času. Predpostavimo, da računalnik prilagodi hitrost infuzije vsakih 10s. Uporabimo lahko notranji farmakokinetični algoritem za posodabljanje spremenljivk stanja kot odziv na vsako 10-sekundno infuzijo (algoritem 1). Zaradi preglednosti definiramo še $k_1 = k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14}$.

V prvem koraku je potrebno izračunati količino zdravila v mestu učinka do vrha (maksimum koncentracije na mestu učinka), ki nastopi ob času t_{peak} , med in po 10 sekundni infuziji $I(t) =$

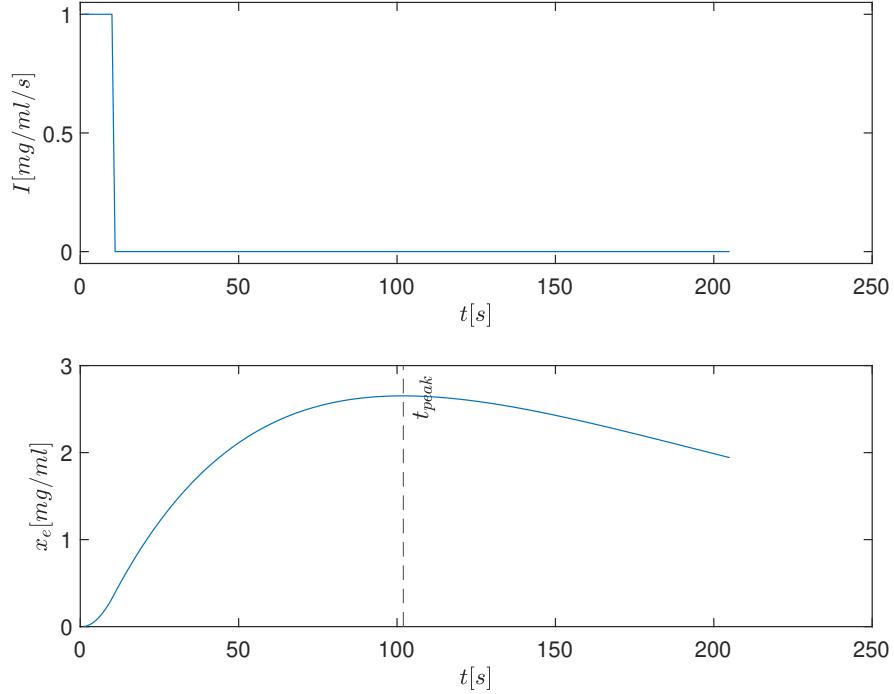
Algoritem 1 Posodabljanje spremenljivk stanja s farmakokinetičnim modelom

```

for  $x = n$  to  $n + 10$  do
     $\Delta A_1 \leftarrow A_2 k_{21} + A_3 k_{31} + A_4 k_{41} - A_1 k_1 + I$ 
     $\Delta A_2 \leftarrow A_1 k_{12} - A_2 k_{21}$ 
     $\Delta A_3 \leftarrow A_1 k_{13} - A_3 k_{31}$ 
     $\Delta A_4 \leftarrow A_1 k_{14} - A_4 k_{41}$ 
     $A_1 \leftarrow A_1 + \Delta A_1$ 
     $A_2 \leftarrow A_2 + \Delta A_2$ 
     $A_3 \leftarrow A_3 + \Delta A_3$ 
     $A_4 \leftarrow A_4 + \Delta A_4$ 
end for
 $n \leftarrow n + 10$ 

```

1enota/ s , ki se v telo vnese brez predhodno vnešenega zdravila (algoritem 2). Koncept je prikazan na sliki 5. Ta izračun je potrebno opraviti samo enkrat in se lahko opravi pred dejanskim začetkom infuzije. Spremenljivka a_i se uporablja za začasne spremenljivke stanja, da se izognemo zamenjavi z dejanskimi spremenljivkami stanja farmakokinetičnega modela v realnem času A_i . Odziv mesta učinka je shranjen v nizu $E[]$.



Slika 5: Koncentracija na mestu učinka (x_e) po 10s bolusu.

Algoritem izračuna hitrost infuzije, ki z uporabo linearne farmakokinetike hitro doseže želeno koncentracijo na mestu učinka zdravila brez prekoračitve. Najprej z uporabo začasnih spremenljivk stanja določi količino zdravila na mestu učinka v času največje koncentracije, če se zdravilo ne dovaja (algoritem 3). Količina zdravila na mestu učinka v določenem času se shrani v niz $B_4[]$.

Superpozicija narekuje, da bo količina zdravila na mestu učinka v času $n + j$ po infuziji I enaka $B_4[j] + E[j] \cdot I$. Definiramo j_{peak} kot indeks pri najvišji vrednosti $B_4[] + E[] \cdot I$ za dani I . Obrnemo enačbo in dobimo:

Algoritem 2 Izračun t_{peak} in odziv mesta učinka

```
a1, a2, a3, a4 ← 0
j ← 1
do
    if j <= 11 then
        Δa1 ← a2k21 + a3k31 + a4k41 - a1k1 + 1           ▷ Dodajanje infuzije
    else
        Δa1 ← a2k21 + a3k31 + a4k41 - a1k1           ▷ Brez infuzije
    end if
    Δa2 ← a1k12 - a2k21
    Δa3 ← a1k13 - a3k31
    Δa4 ← a1k14 - a4k41
    a1 ← a1 + Δa1
    a2 ← a2 + Δa2
    a3 ← a3 + Δa3
    a4 ← a4 + Δa4
    E[j] ← a4
    j ← j + 1
while E[j] < E[j - 1]
tpeak ← j - 1
```

Algoritem 3 Posodabljanje pomožnih spremenljivk stanja s farmakokinetičnim modelom brez dodajanja infuzije

```
ΔB1 ← A1
ΔB2 ← A2
ΔB3 ← A3
ΔB4 ← A4
for j = 1 to tpeak do
    ΔB1 ← B2k21 + B3k31 + B4k41 - B1k1
    ΔB2 ← B1k12 - B2k21
    ΔB3 ← B1k13 - B3k31
    ΔB4 ← B1k14 - B4k41
    B1 ← B1 + ΔB1
    B2 ← B2 + ΔB2
    B3 ← B3 + ΔB3
    B4 ← B4 + ΔB4
    B4[j] ← B4
end for
```

$$I = \frac{A_{4_{ref}} - B_4[j_{peak}]}{E[j_{peak}]} \quad (6)$$

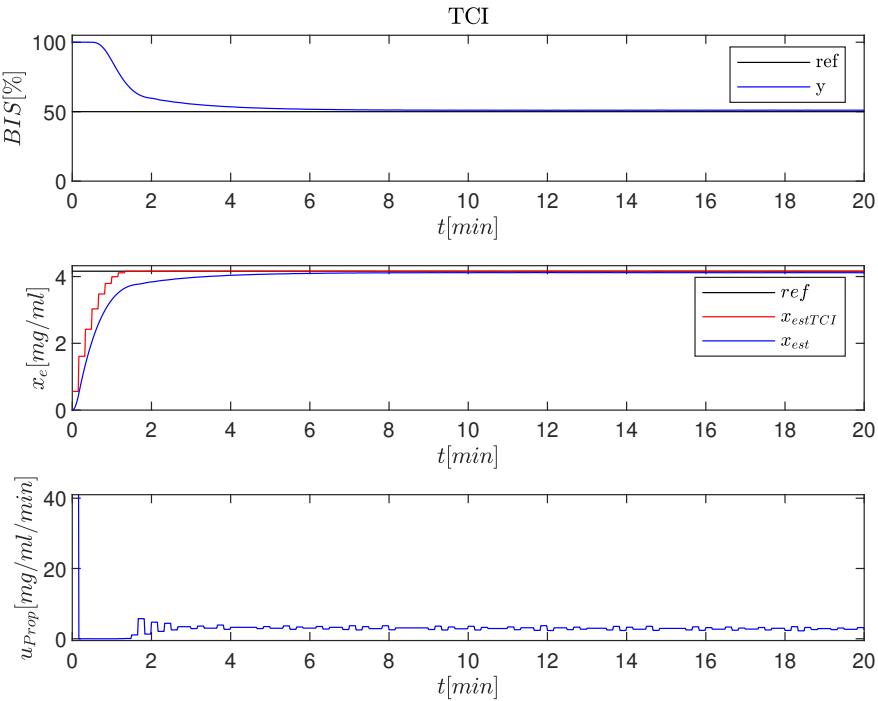
Ker j_{peak} ni poznan vnaprej in je lahko kjerkoli med 0 in t_{peak} , moramo uporabiti iskalni algoritem za istočasno reševanje j_{peak} in I . Najprej izberemo začetno vrednost za j_{peak} , ki jo imenujemo j_{peak_0} . Ko se $A_{4_{ref}}$ poveča, j_{peak_0} nastavimo na 0, v drugih primerih je j_{peak_0} prejšnja vrednost j_{peak} . Določimo I_0 :

$$I_0 = \frac{A_{4_{ref}} - B_4[j_{peak_0}]}{E[j_{peak_0}]} \quad (7)$$

Vrh $B_4[] + E[] \cdot I$ nastopi pri j_{peak_1} . Če je j_{peak_1} enak j_{peak_0} , dobimo $I_0 = I$ in s tem rešimo problem. V nasprotnem primeru j_{peak_0} nastavimo na j_{peak_1} in ponovimo izračun I_0 (7). To ponavljamo dokler j_{peak_1} ni enak j_{peak_0} .

Če $B_4[10]$ presega $A_{4_{ref}}$, se I dokler B_4_{ref} ni manjša od ciljne vrednosti $A_{4_{ref}}$, nastavi na 0.

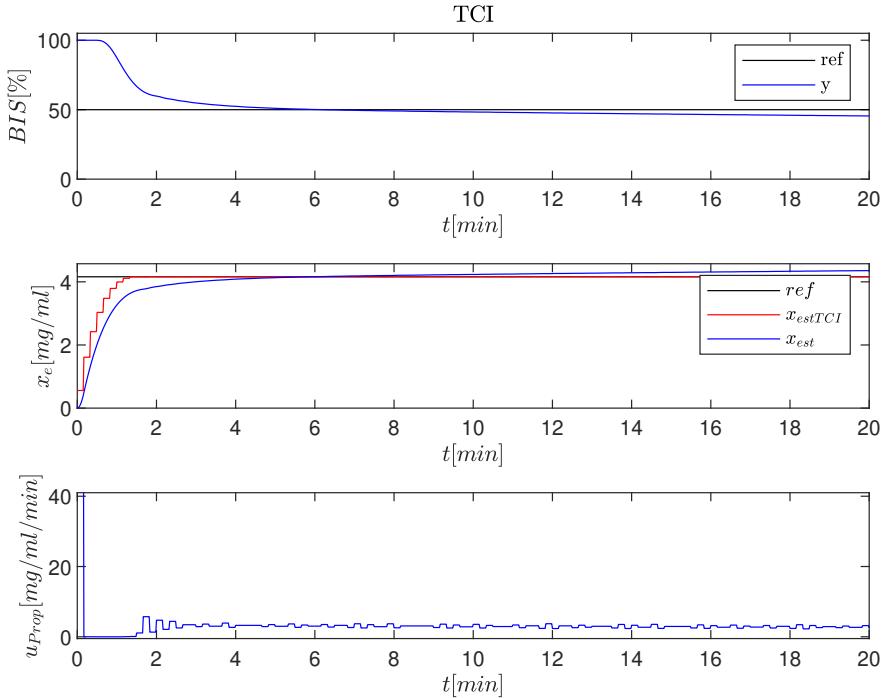
Rezultati simulacije, pri kateri so v internih modelih za TCI algoritem uporabljeni enake vrednosti parametrov farmakokinetičnega modela, kot so v modelu pacienta, so prikazani na sliki 6. Na drugem grafu je z rdečim potekom ($x_{est_{TCI}}$) prikazana ocena koncentracije zdravila na mestu učinka z internim PK modelom, z modrim potekom (x_{est}) pa ocena s PK modelom pacienta. Na zgornjem grafu pa je zaradi celovitosti prikazana še ocena BIS.



Slika 6: Simulacija z uporabo TCI.

Na sliki 6 lahko vidimo, da so rezultati dobri, dosežemo tudi željeno koncentracijo zdravila na mestu učinka. V kolikor pa ne bi ocenili pravih parametrov PK modela (kar v splošnem ni nikoli dosegljivo popolnoma točno) pa dejanska koncentracija zravila ne bi bila enaka ocenjeni. To prikazuje slika 7, kjer smo koeficiente sistemski matrike PK modela pacienta za propofol v prostoru stanj spremenili za naključno vrednost med -10% in 10% . Zaradi tega bi bilo smiselno med samim potekom anestezije izvajati sprotno ocenjevanje oz. korigiranje parametrov ter izvajanje povratno-

zančnega vodenja. S sledečim se bolj podrobno ukvarjam v nadaljevanju.



Slika 7: Simulacija z uporabo TCI – napačno ocenjeni parametri PK modela.

Ker pa se globino anestezije z analizo EEG običajno količinsko opredeli z bispektralnim indeksom, je smiselno to informacijo uporabiti ter na podlagi ciljne vrednosti BIS izračunati ciljno koncentracijo na mestu učinka. S to kombinacijo lahko vpeljemo tudi povratnozančno vodenje, ki je predlagano v naslednjem poglavju. Vrednosti BIS med 40 in 60 domnevno kažejo na ustrezno splošno anestezijo za operacijo [7]. Tak razpon namreč prepreči zavedanje pacienta ter hkrati omogoči zmanjšanje količine vnešenih anestetikov.

3.2 Modelno referenčno vodenje s PSO

Alternativa prej podrobnejše opisanemu TCI algoritmu je modelno referenčno vodenje z optimizacijo roja delcev (angl. *Particle Swarm Optimization – PSO*), ki je v nadaljevanju le krajše predstavljen.

PSO je metoda [8], ki spada med evolucijsko računanje, kjer se t.i. delci pomikajo po parameterskem prostoru v skladu s svojo vztrajnostjo oz. hitrostjo (\mathbf{v}), vrednostjo vektorja parametrov pri najvišji funkciji kvalitete tega delca (\mathbf{p}^{best}) ter vrednostjo vektorja parametrov pri najvišji funkciji kvalitete v celotni populaciji (\mathbf{g}^{best}).

En izmed mnogih algoritmov, ki je tudi implementiran, hitrost ter pozicijo delcev adaptira po enačbi:

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_i &= \omega \cdot \mathbf{v}_i + c_1 \cdot rand \cdot (\mathbf{p}_i^{best} - \mathbf{x}_i) + c_2 \cdot rand \cdot (\mathbf{g}^{best} - \mathbf{x}_i) \\ \mathbf{x}_i &= \mathbf{x}_i + \mathbf{v}_i, \end{aligned} \quad (8)$$

kjer so:

- \mathbf{v}_i — hitrost delca,
- \mathbf{x}_i — pozicija delca,

- ω — faktor vztrajnosti (v našem primeru je inicializiran na vrednost 1, nato pa se po vsaki iteraciji zmanjša s faktorjem pozabljanja ($\omega_{new} = \omega \cdot \mu$, kjer je μ izbran nekje na intervalu od 0,95 do 0,99),
- c_1 — kognitivna konstanta – zaupanje v svoj delec ter
- c_2 — socialna konstanta – zaupanje v roj.

Pri tem pa upoštevamo določene omejitve pozicij ter hitrosti delcev. Običajno definiramo meje parameterskega prostora (X_{min} in X_{max}), kateri preprečujeta, da bi delec ušel iz problemskega območja. V kolikor delec preseže omenjeni meji, ga postavimo na mejo ter hitrost delca postavimo na 0. Druga omejitev pa je omejitev hitrosti delca (V_{max}), katero smo v našem primeru postavili na $V_{max} = (X_{max} - X_{min})/5$.

Število delcev v roju pa je po enem izmed priporočil v literaturi pametno nastaviti na $PART_NUM = round(10 + 2 \cdot \sqrt{st_parametrov})$.

Algoritem 4 Inicializacija algoritma PSO

- a. V dopustnem območju naključno generiramo pozicije delcev.
 - b. Hitrosti delcev postavimo na 0.
 - c. Za vsak delec izračunamo kriterijsko funkcijo in jo vpisemo v f^{best} .
 - d. Delcem pripisemo \mathbf{p}_i^{best} .
 - e. Izmed vseh določimo \mathbf{g}^{best} .
-

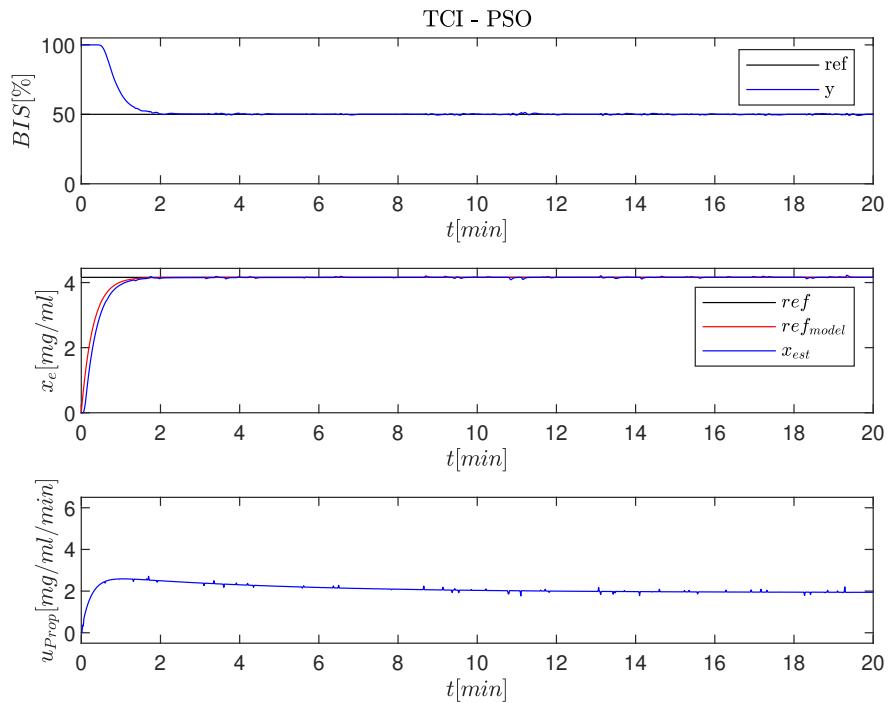
V zanki, dokler ni izpolnjen kriterij za končanje optimizacije, izvajamo algoritem 5.

Algoritem 5 Glavna zanka algoritma PSO

- a. V skladu z enačbo (8) adaptiramo pozicije delcev.
 - b. Preverimo, če so delci v dopustnem območju (če niso jih postavimo na rob in hitrost postavimo na 0).
 - c. Preverimo hitrosti delcev (če niso v dopustnem območju jih posatavimo na rob).
 - d. Izračunamo vrednost kriterijske funkcije.
 - e. Če je vrednost kriterijske funkcije manjša od f^{best} , jo prepišemo ter \mathbf{p}_i^{best} zamenjamo s trenutno pozicijo delca.
 - f. Če je vrednost kriterijske funkcije manjša tudi od f_{global}^{best} , jo prepišemo ter \mathbf{g}^{best} zamenjamo s trenutno pozicijo delca.
 - g. Izračunamo pogoje zaključka optimizacije (v kolikor so izpolnjeni, zaključimo z optimizacijo).
-

Rezultati simulacije, pri kateri so v internih modelih za TCI algoritem uporabljene enake vrednosti parametrov farmakokinetičnega modela, kot so v modelu pacienta, so prikazani na sliki 8. Na zgornjem grafu je zaradi celovitosti prikazana ocena BIS, na srednjem je z rdečim potekom (ref_{model}) prikazana vrednost referenčnega modela, z modrim potekom (x_{est}) pa ocena s PK modelom pacienta.

Opazimo lahko, da v primerjavi s prejšnjim (različica komercialnega) algoritmom dosežemo bolj gladek potek regulirne veličine, algoritem pa dopušča tudi možnosti preureditve v zaprtozančno vodenje. V nadaljevanju pa zaradi želje po primerjavi z obstoječimi algoritmi v klinični praksi,



Slika 8: Simulacija z uporabo TCI – PSO.

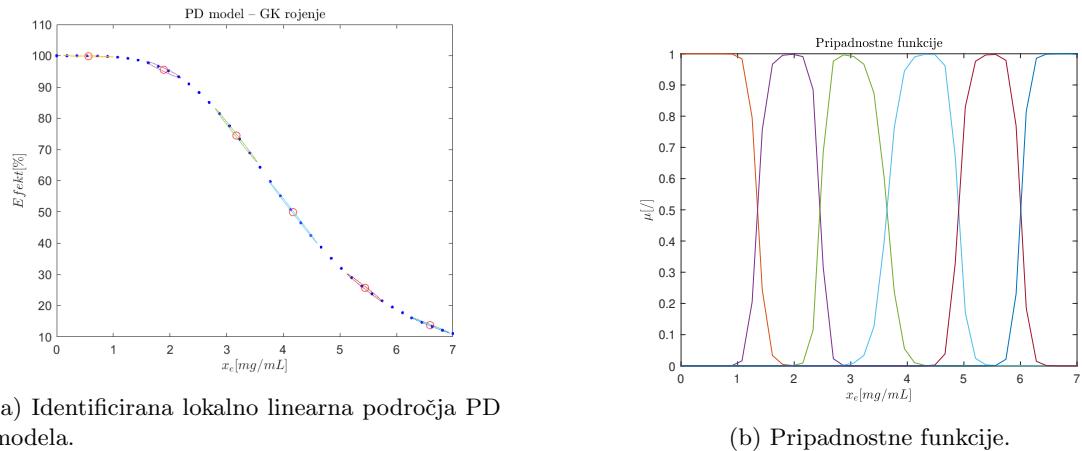
tovrstnega pristopa ne bomo obravnavali.

4 Razvoj zaprtozančnega algoritma vodenja z uporabo EEG indeksa

Efekt zdravila na človeško telo ni linearno odvisen od vnosa učinkovine v telo, kar otežuje načrtovanje sistema vodenja. Če privzamemo, da je PK model linearen (kar navadno je), se linearnost pojavi pri PD modelu (nelinearna Hillova enačba).

4.1 Linearizacija modela

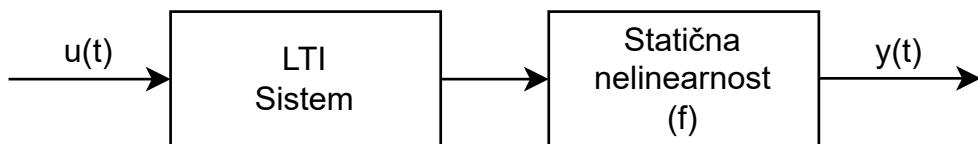
En poskus rešitve težave je uporaba mehkih modelov. Z metodo Gustafson-Kessel smo poiskali lokalno linearna območja (slika 9a), kjer bi lahko veljali lokalno linearne PD modeli oz. lokalno linearna področja Hillove enačbe. Glede na trenutno normalizirano koncentracijo učinkovine v prostoru mesta učinka lahko izračunamo pripadnost (slika 9b) posameznim lokalno linearnim območjem ter s konceptom mehkega modela ocenimo izhodno vrednost, ki predstavlja učinek zdravila tj. BIS oz. PSI.



Slika 9: Primerjava odzivov modela na vzbujanje sistema.

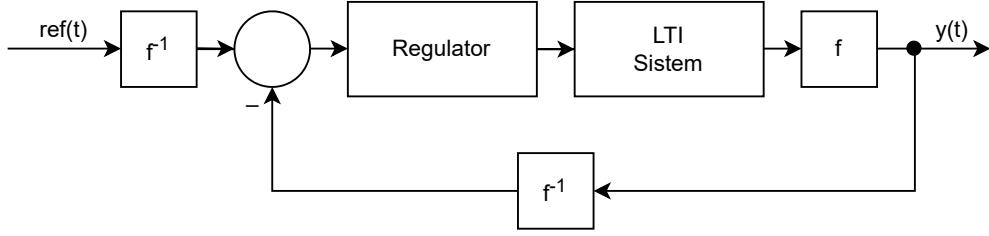
Pri upoštevanju dodatne koncentracije remifentanila se ta rešitev ni izkazala za uspešno, zato smo uporabili alternativo, ki je predstavljena v nadaljevanju.

PK/PD model lahko predstavimo kot Wienerjev model [9] (slika 10), sestavljen iz serijske povezave linearnega sistema časovno nespremenljivega (angl. *Linear Time Invariant – LTI*) in statičnega nelinearnega sistema. Linearni sistem je modeliran s prenosno funkcijo oz. predstavljivo v prostoru stanj, medtem ko statični nelinearni sistem opisuje nelinearna Hillova enačba (4), katero označimo s f . V kolikor je nelinearni del (f) obrnljiv, lahko z njenim inverzom sistem krmilimo z linearnim regulatorjem. Regulacijska struktura je prikazana na sliki 11.



Slika 10: Wienerjev model.

Z vpeljavo inverzne Hillove enačbe, lahko za referenco postavimo željeni indeks globine anestezije, ki se preslika na potrebno koncentracijo zdravila v prostoru mesta učinka. S tem smo nelinearni problem preslikali v linearnega, za katerega obstaja veliko različnih dobro poznanih regulacijskih



Slika 11: Regulacijska struktura za Wienerjev model.

struktur.

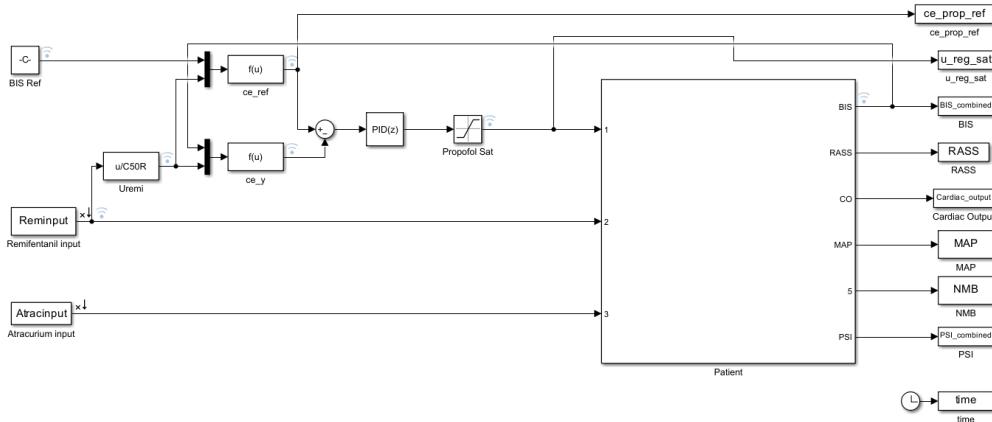
Obstaja analitična rešitev, iz katere lahko izračunamo ciljano vrednost propofola če imamo poznano koncentracijo remifentanila, parametra γ in σ ter željeno vrednost indeksa globine anestezije. Tak pristop omogoča tudi sprotno prilagajanje morebitnim adaptacijam parametrom PD modela (γ in σ). Izpeljava inverza Hillove enačbe je prikazana v enačbi (9):

$$\begin{aligned}
 E &= E_0 - E_{max} \frac{I^\gamma}{1 + I^\gamma} \\
 J &= I^\gamma = I = (U_A + U_B + \sigma U_A U_B)^\gamma \\
 \frac{E - E_{max}}{-E_{max}} &= J \left(1 + \frac{E - E_{max}}{E_{max}} \right) \\
 J &= \frac{E - E_{max}}{-E_{max} \left(1 + \frac{E - E_{max}}{E_{max}} \right)} = \frac{Y - E_{max}}{-E_{max} - E + E_{max}} = \frac{E_{max} - E}{E} \\
 U_A (1 + \sigma U_B) + U_B &= J^{\frac{1}{\gamma}} \\
 U_A &= \frac{J^{\frac{1}{\gamma}} - U_B}{1 + \sigma U_B} = \frac{\left(\frac{E_{max} - E}{E}\right)^{\frac{1}{\gamma}} - U_B}{1 + \sigma U_B},
 \end{aligned} \tag{9}$$

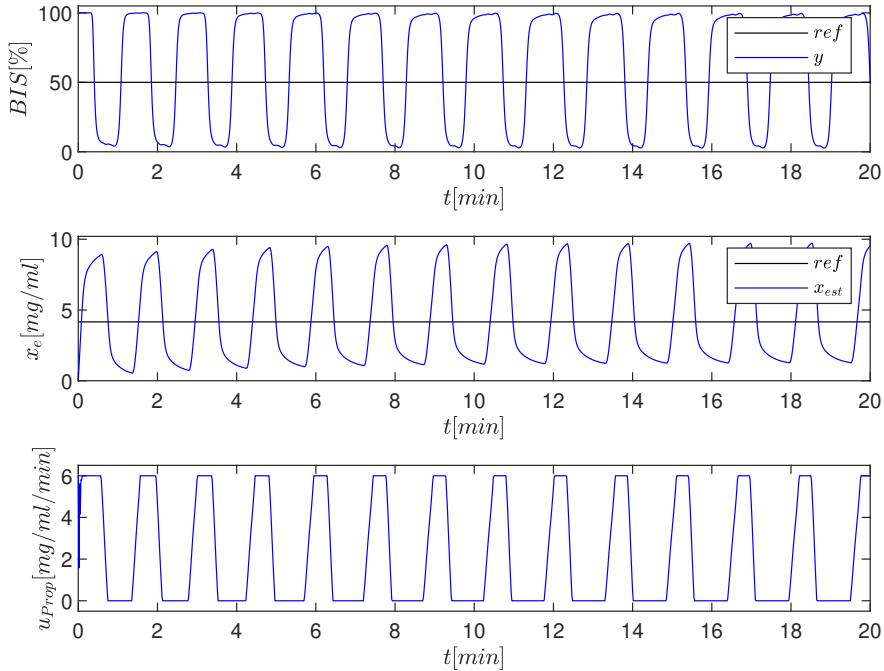
pri čemer v našem primeru za U_A predpostavimo normaliziran efekt propofola, za U_B pa normaliziran efekt remifentanila.

4.2 PID regulator

Prva metoda, ki smo jo implementirali za vodenje globine anestezije je enostavni PID regulator. Simulacijska shema je prikazana na sliki 12, prvi rezultati, pri čemer so bili parametri regulatorja nastavljeni s pomočjo orodja za parametriranje (angl. *PID Tuner*), so prikazani na sliki 13.

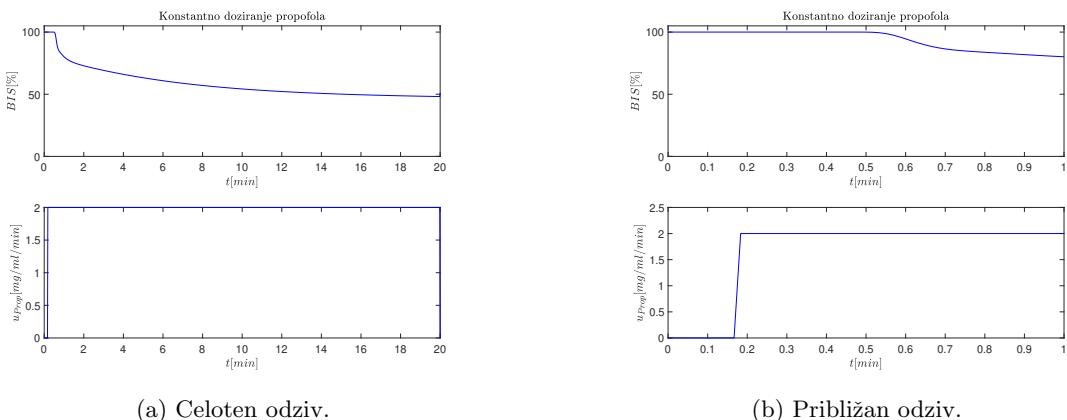


Slika 12: Simulacijska shema za vodenje s PID regulatorjem.



Slika 13: Simulacija z uporabo PID regulatorja.

Na grafu 13 vidimo nesprejemljive rezultate, saj vrednost BIS niha med skrajnima vrednostima zato se je na tem mestu smiselnovrniti k postopku modeliranja in pogledati, kakšen je odziv (slika 14a) pacienta na stopničasto vzbujanje (konstantno doziranje propofola). S tem lahko identificiramo morebitne težave pri samem postopku modeliranja.



Slika 14: Odziv na stopničasto vzbujanje.

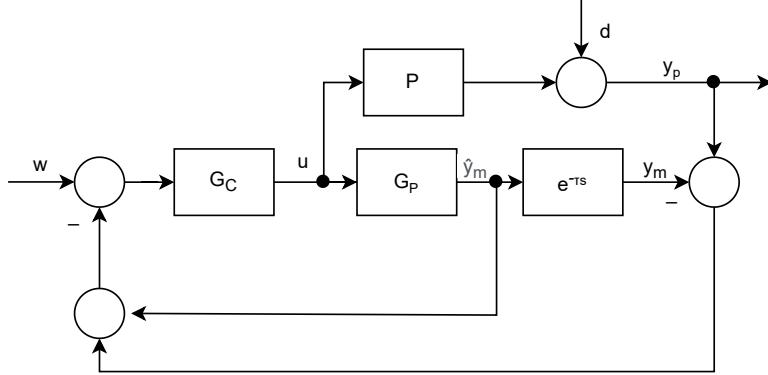
Iz odziva lahko vidimo, da je prisoten mrtvi čas, ki je prisoten zaradi zakasnjenega učinka zdravila ter meritve EEG indeksa. Približano je odziv prikazan na sliki 14b.

4.2.1 Smithov prediktor

Smithov prediktor [10] je koncept, ki se uporablja pri vodenju sistemov z dolgimi mrtvimi časi, ker lahko predvidi prihodnji izhod procesa in ustrezno prilagodi krmilni signal, kar sistemu omogoča

kompenzacijo časovne zakasnitve. To lahko znatno izboljša dinamični odziv sistema in pripomore k stabilizaciji procesa.

Za učinkovito uporabo Smithovega prediktorja, je pomembno imeti dober matematični model procesa, vključno z natančno oceno mrtvega časa. Koncept je prikazan na sliki 15.



Slika 15: Koncept Smithovega prediktorja.

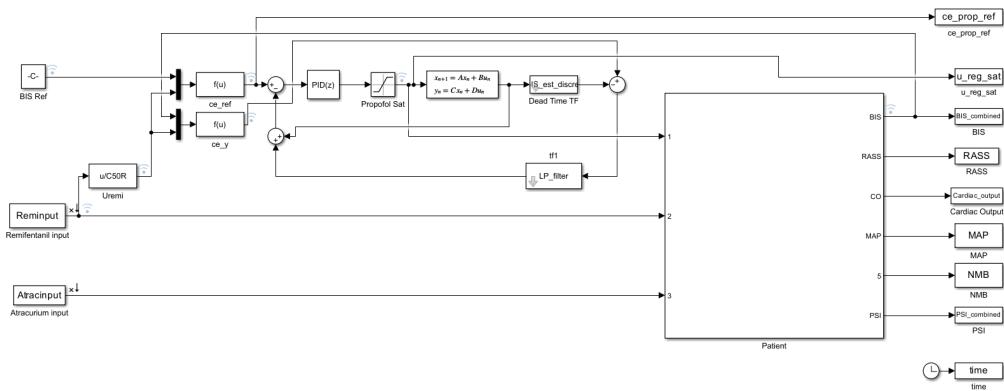
Pri uporavi Smithovega prediktorja preko enačbe:

$$y_p(k) - \hat{y}_p(k) = y_m(k) - \hat{y}_m(k)$$

izračunamo oceno nezakasnjenega izhoda procesa:

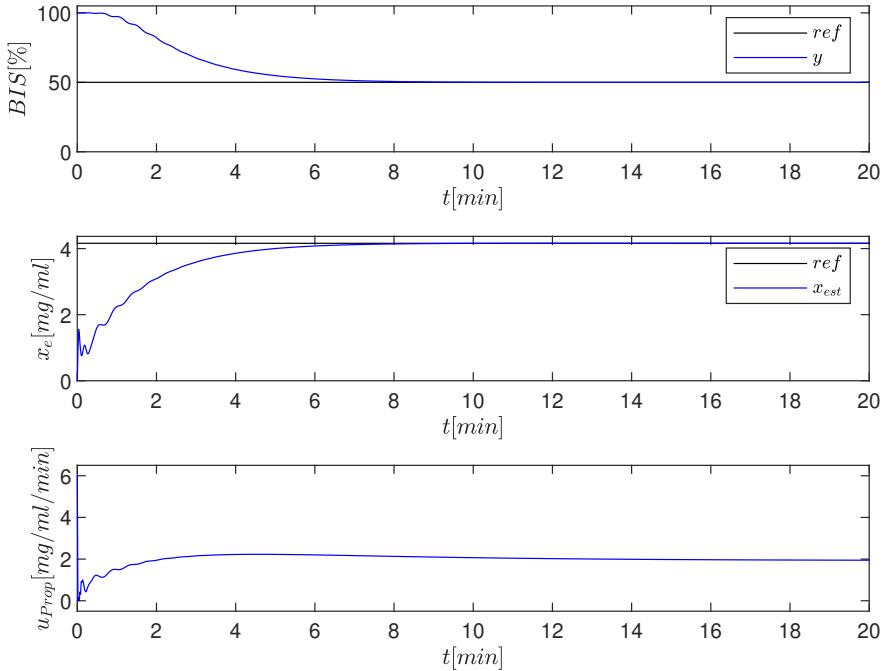
$$\hat{y}_p(k) = y_p(k) - y_m(k) + \hat{y}_m(k). \quad (10)$$

Simulacijska shema z implementiranim Smithovim prediktorjem je prikazana na sliki 16, rezultati, pri čemer so bili parametri regulatorja nastavljeni enako kot v prejšnjem primeru, so prikazani na sliki 17.



Slika 16: Simulacijska shema za vodenje s PID regulatorjem z implementiranim Smithovim prediktorjem.

Opazimo, da je sistem v tem primeru stabilen in v določenem času izhod doseže referenčno vrednost. z drugače nastavljenim regulatorjem, bi lahko izboljšali kazalnike uspešnosti vodenja vendar taka struktura za sisteme, ki so izrazito spremenljivi (pacienti) ni tako primerna kot metode, ki so opisane v nadaljevanju.



Slika 17: Simulacija z uporabo PID regulatorja in implementiranim Smithovim prediktorjem.

4.3 Prediktivno funkcionalni regulator

Prediktivno funkcionalni regulator (angl. *Predictive Functional Controller – PFC*) je regulator, ki uporablja matematični model procesa ali sistema za napovedovanje prihodnjega obnašanja tega procesa ali sistema, nato pa to napovedi uporabi za vodenje sistema.

Strategija [11] PFC temelji na uporabi modela procesa za predikcijo izhoda procesa na določenem horizontu. Cilj pristopa je določiti tak regulirni signal, da se ujemata razlika med napovedjo referenčne vrednosti $y_r(k+H)$ in trenutno vrednostjo izhoda procesa $y_p(k)$ in razlika med napovedjo izhoda modela $y_m(k+H)$ in $y_m(k)$:

Pri implementaciji PFC, se modelira še referenčni model trajektorije, po kateri želimo spremiščanje reference (navadno je ta model prvega reda):

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_r(k+1) &= \mathbf{A}_r \mathbf{x}_m(k) + \mathbf{B}_r \mathbf{u}(k) \\ \mathbf{y}(k) &= \mathbf{C}_r \mathbf{x}_m(k), \end{aligned} \quad (11)$$

ki mora imeti ojačenje enako ena, torej morajo matrike \mathbf{A}_r , \mathbf{B}_r in \mathbf{C}_r izpolnjevati pogoj:

$$\mathbf{C}_r (\mathbf{I} - \mathbf{A}_r)^{-1} \mathbf{B}_r = \mathbf{I}. \quad (12)$$

Regulacijski zakon se glasi:

$$\mathbf{u}(k) = \mathbf{G} (\mathbf{w}(k) - \mathbf{y}_p(k)) + G_0^{-1} \mathbf{y}_m(k) - G_0^{-1} \mathbf{C}_m \mathbf{A}_m^H \mathbf{x}_m(k), \quad (13)$$

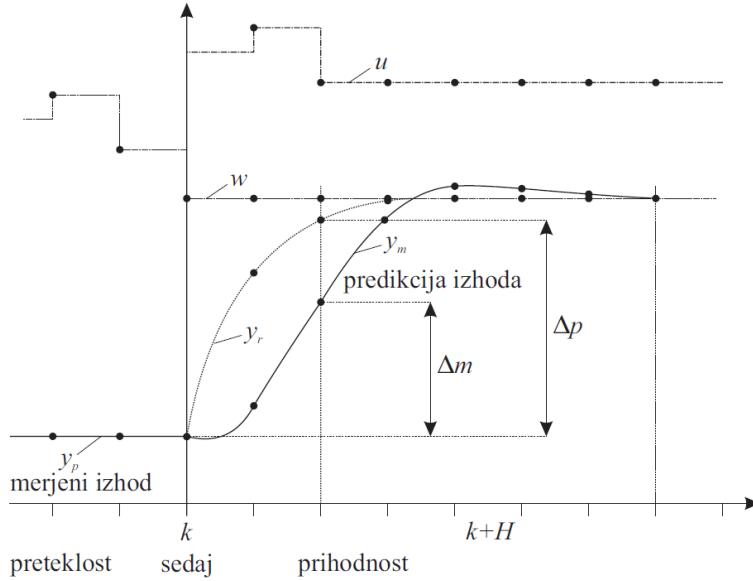
kjer je:

$$\mathbf{G} = G_0^{-1} (\mathbf{I} - \mathbf{A}_r^H) \quad (14)$$

in:

$$G_0 = \mathbf{C}_m (\mathbf{A}_m^H - \mathbf{I}) (\mathbf{A}_m - \mathbf{I})^{-1} \mathbf{B}_m. \quad (15)$$

in so \mathbf{w} reference ter H horizont predikcije (v tem horizontu ujemanja naj bi izhod procesa $\mathbf{y}_p(k)$ sovpadal z referenčnim odzivom $\mathbf{y}_r(k)$).



Slika 18: Princip regulatorja PFC [8].

V primeru vodenja sistema z mrtvim časom, tudi za regulator PFC v prostoru stanj uvedemo koncept Smithovega prediktorja. Regulirni zakon se v takem primeru preoblikuje v:

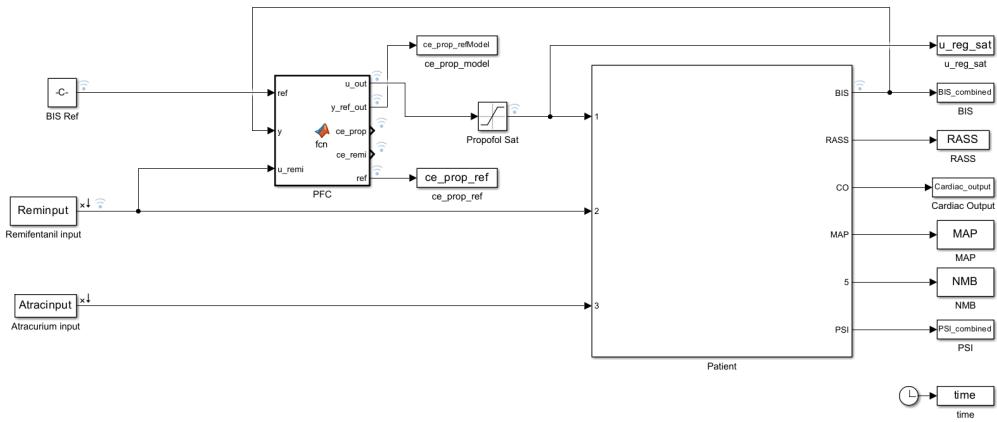
$$\mathbf{u}(k) = \mathbf{G}(\mathbf{w}(k) - (\mathbf{y}_p(k) + \hat{\mathbf{y}}_m(k) - \mathbf{y}_m(k))) + G_0^{-1}\mathbf{y}_m(k) - G_0^{-1}\mathbf{C}_m\mathbf{A}_m^H\mathbf{x}_m(k), \quad (16)$$

kjer je $\hat{\mathbf{y}}_m(k)$ nezakasnjen izhod modela.

Simulacijska shema z implementiranim PFC je prikazana na sliki 19, rezultati simulacije, pa na sliki 20. Referenčni model smo modelirali tako, da smo dosegli željeno dinamiko referenčne krivulje:

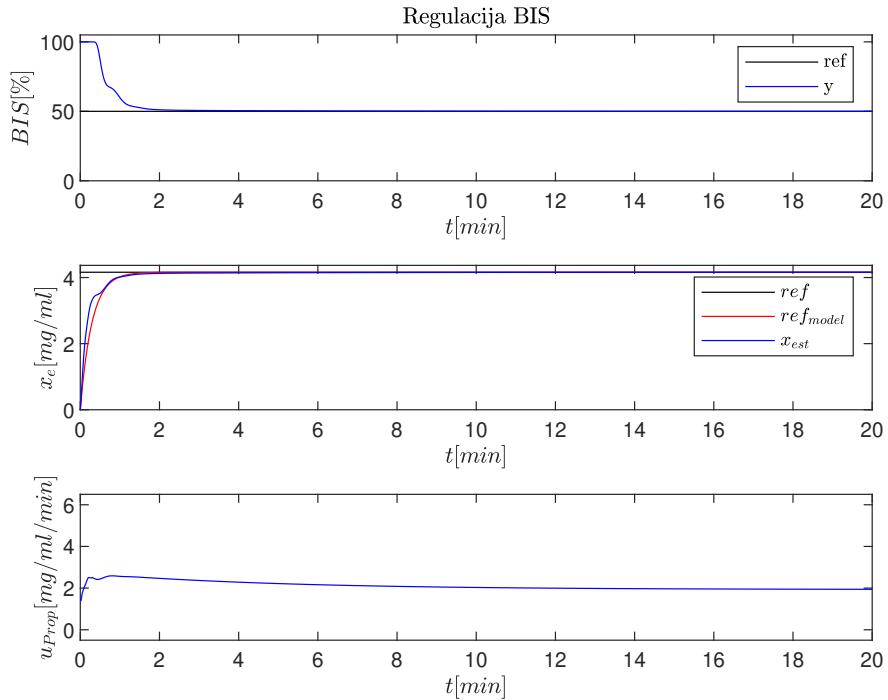
$$\mathbf{A} = [0.945], \mathbf{B} = [0.055], \mathbf{C} = [1], \mathbf{D} = [0], \quad (17)$$

horizont ujemanja pa $H = 10$.



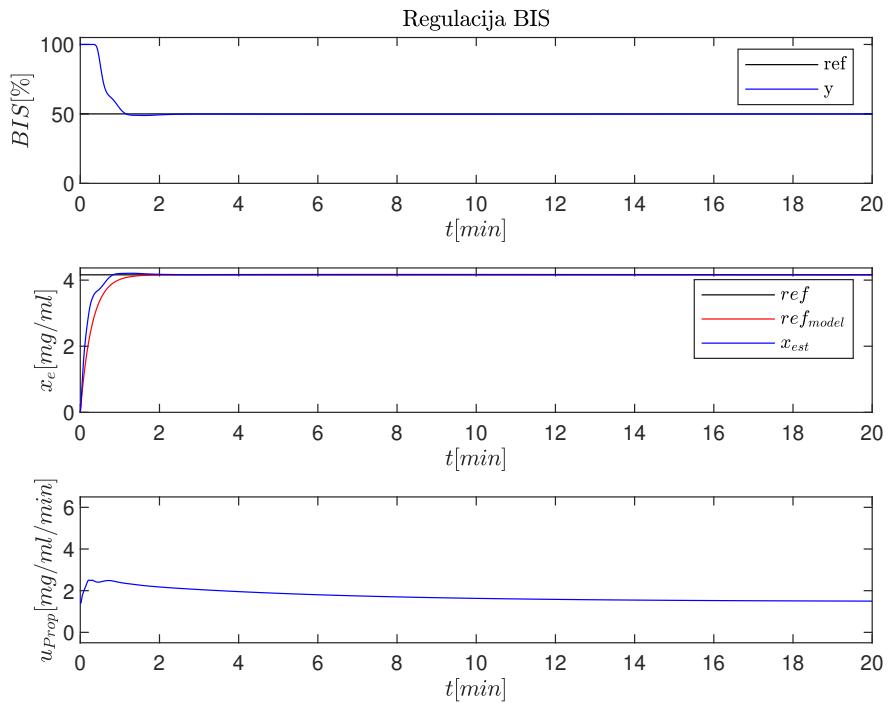
Slika 19: Simulacijska shema za vodenje s PFC.

Na sliki 20 lahko vidimo, da dosežemo željeno vrednost BIS. V kolikor pa ne bi ocenili pravih parametrov PK modela (kar v splošnem ni nikoli dosegljivo popolnoma točno) pa dejanska koncentracija zravila ne bi bila enaka ocenjeni v notranjem modelu regulatorja. Za preizkus robustnosti sistema vodenja smo parametre PK modela pacienta za propofol v prostoru stanj spremenili za naključno vrednost med -10% in 10% posameznega parametra. V primerjavi z odprtozančnim



Slika 20: Simulacija z uporabo PFC.

vodenjem opazimo bistveno razliko – še vedno dosežemo in ohranjamo željeno vrednost BIS, kar lahko vidimo na sliki 21.



Slika 21: Simulacija z uporabo PFC – napačno ocenjeni parametri PK modela.

5 Rezultati

Ključni parametri obravnavanega pacienta so predstavljeni v tabelah 1, 2 in 3.

Tabela 1: Splošni podatki pacienta

Indeks [/]	Starost [leta]	Višina [cm]	Masa [kg]	Spol [/]	BMI [/]	LBM [LBM]
1	74	164	88	1	32,7	60

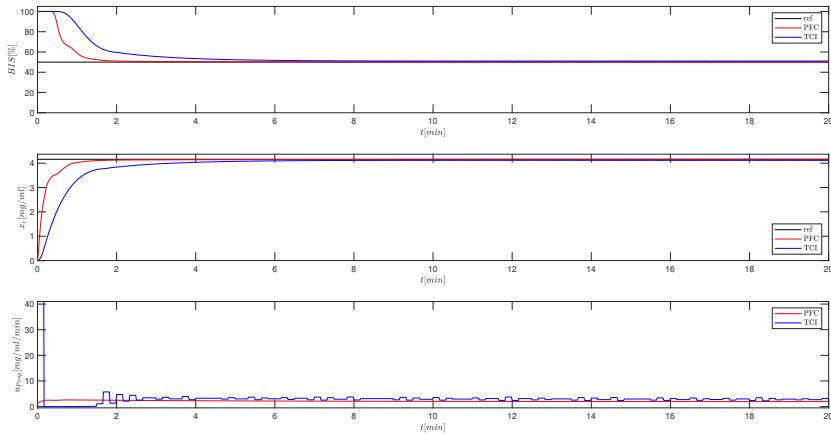
Tabela 2: Parametri PK modela za paceinta št. 1

k_{10} [l/min]	k_{12} [l/min]	k_{13} [l/min]	k_{21} [l/min]	k_{31} [l/min]	k_{e0} [l/min]	k_{e1} [l/min]
0,4638	0,1841	0,1958	0,0735	0,0035	0,4560	0,4560

Tabela 3: Parametri PD modela za paceinta št. 1

C_{50P} [mg/ml]	C_{50R} [mg/ml]	γ [/]	σ [/]
4,1600	8,8400	4,000	8.2000

Predpostavimo, da so parametri PK modelov natančno določeni, kot tudi mrtvi čas (19,7s) in parametri PD modela pri uporabi PFC algoritma. Rezultati tega primerjave so prikazani na sliki 22.

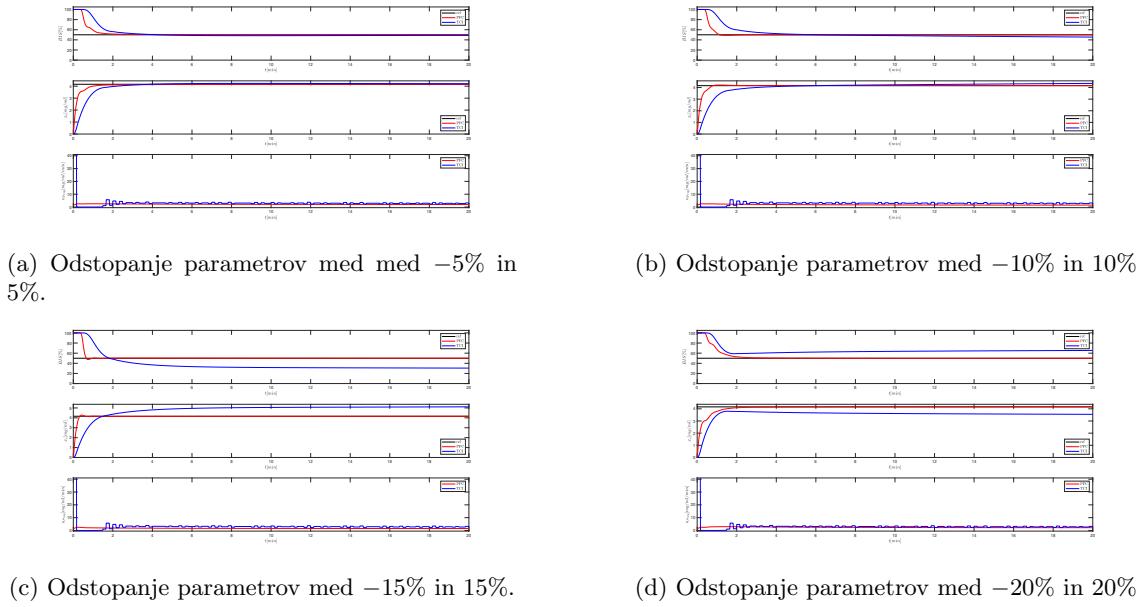


Slika 22: Primerjava med PFC in TCI.

Vidimo, da je uporaba povratnozančnega algoritma za vodenje anestezije v primerjavi z odprtozančnim (TCI) algoritmom, prinesla hitrejši doseg željene vrednosti BIS in manjši vnos zdravila v telo – zmanjšan za 39,05 %.

V kolikor pa parametri PK modela niso popolnoma točno ocenjeni, se lahko pojavi razlika med dejanskim stanjem in ocenjenim stanjem v notranjem modelu regulatorja. Da bi preverili robustnost sistema vodenja, smo namerno spremenili parametre PK modela za propofol. Pri zaprtozančnem vodenju s PFC algoritmom opazimo, da dosežemo in ohranjamo željeno vrednost BIS. Ko primerjamo z odprtozančnim vodenjem (TCI algoritmom), lahko vidimo odstopanje dejanskih od želenih

vrednosti. Rezultati obeh pristopov so prikazani na sliki 23.

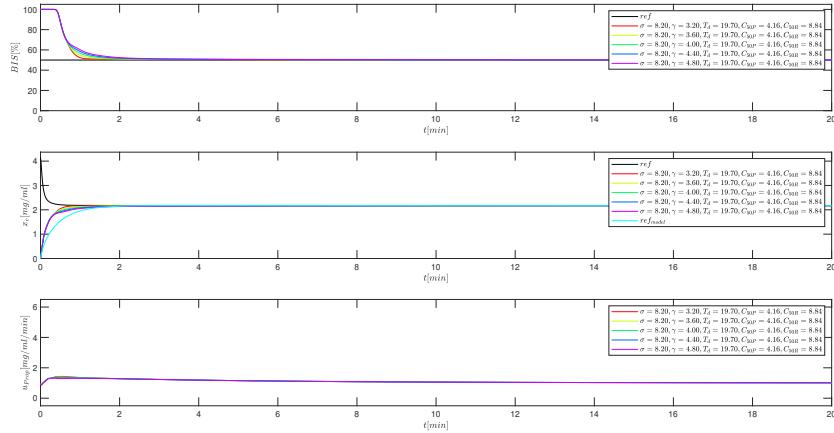


Slika 23: Primerjava med PFC in TCI – napačno ocenjeni parametri PK modela.

Rezultati našega preskušanja kažejo na prednost zaprtozančnega vodenja nad odprtozančnim. Ven dar smo bili pri zaprtozančnem vodenju izpostavljeni pogoju, da poznamo natančne parametre PD modela in mrtvi čas. Zato bi bilo smiselno preveriti robustnost zaprtozančnega sistema vodenja, če pride do napačne ocene teh parametrov.

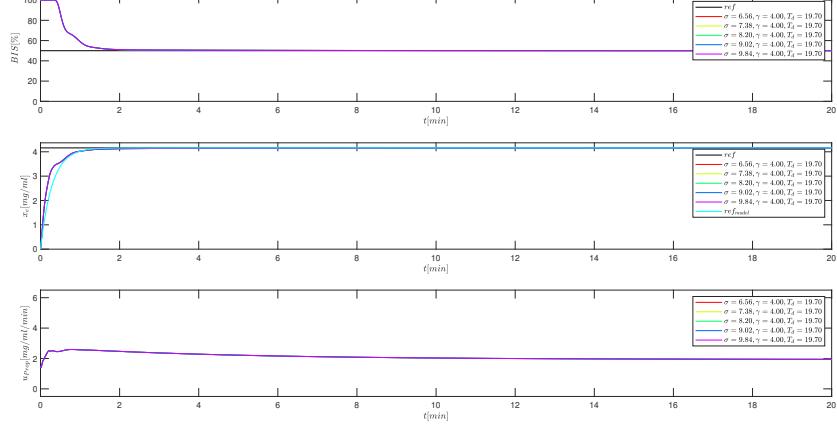
Zaradi preglednosti bomo primerjave odzivov v odvisnosti od napačnih ocen parametrov prikazali le za sistem povratnozančnega vodenja, saj na odprtozančno nimajo vpliva.

Na sliki 24 so prikazani rezultati simulacije, pri kateri smo namerno spremenjali parameter γ . Vidimo, da je napačne ocene parametra nimajo tolikšnega vpliva v okolici željene vrednosti $BIS = 50$, saj je Hillova enačba ravno v tem delu bolj linearna kot pa v izven. To kaže, da se zaprtozančni pristop vodenja s PFC algoritmom obnese dobro tudi pri napačnih ocenah parametrov.



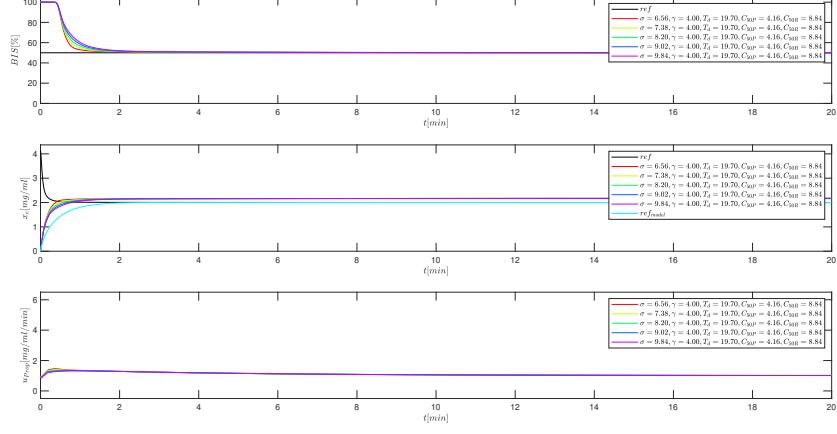
Slika 24: Analiza vpliva napačne ocene parametra γ .

Slika 25 prikazuje rezultate simulacije, pri kateri smo namerno spremajali parameter σ . Vidimo, da je napačne ocene parametra nimajo vpliva na rezultate simulacije, saj parameter σ vpliva le na količino sinergije, ki je prisotna med učinkovinami (v tem primeru smo predpostavili $u_{Remi} = 0$, kar pomeni, da ne dovajamo remifentanila). To je pokazano v enačbi (4).



Slika 25: Analiza vpliva napačne ocene parametra σ , brez vnosa remifentanila.

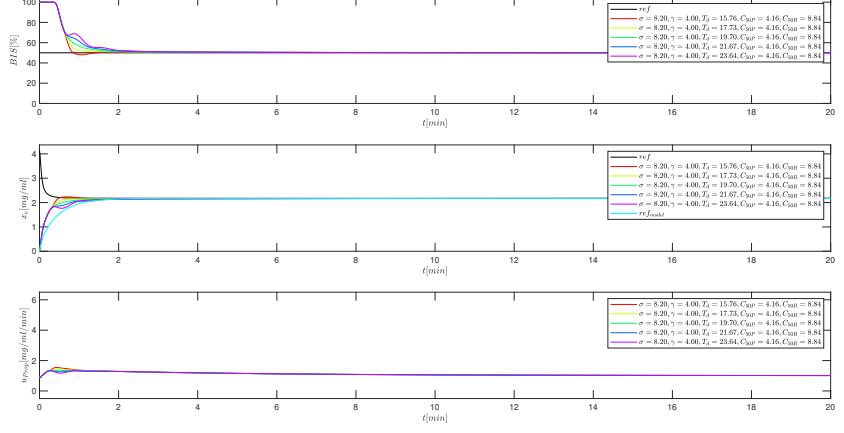
Na sliki 26 so prikazani rezultati simulacije, pri kateri smo namerno spremajali parameter σ , vendar v tem primeru, vnos remifentanila ni bil enak 0 (izbran je tak, da pri pravilno ocenjenih parametri PK modela za remifentanil dosežemo ciljno koncentracijo $x_{eRemi} = 0,8\text{mg/ml}$). Vidimo, da imajo napačne ocene parametra vpliv na rezultate simulacije predvsem v prehodnem pojavu, v ustaljenem stanju pa regulacijski algoritem dobro kompenzira napačno ocenjen parameter.



Slika 26: Analiza vpliva napačne ocene parametra σ , z vnosom remifentanila.

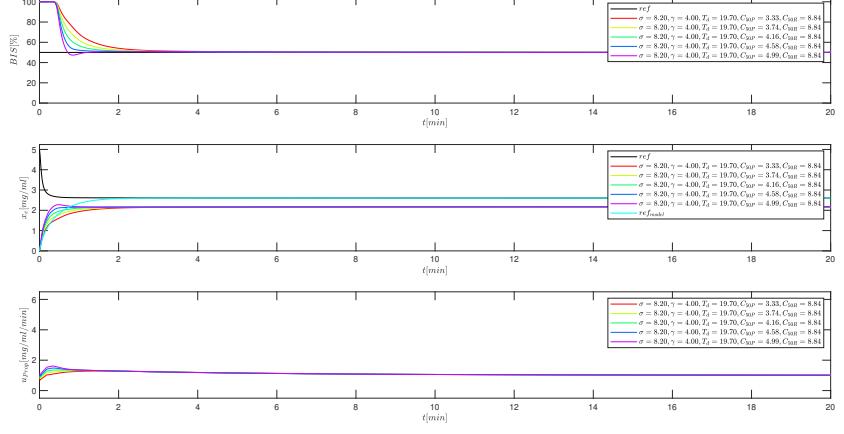
Slika 27 prikazuje rezultate simulacije, pri kateri smo manipulirali s parametrom T_d , ki predstavlja mrtvi čas sistema. Opazimo, da napačne ocene mrtvega časa lahko vplivajo na končno dinamiko, saj večji ocenjeni mrtvi čas v primerjavi z dejanskim lahko povzroči več nihanja vrednosti BIS. Nasprotno, če je ocenjeni mrtvi čas nižji od dejanskega, ne opazimo tako izrazitih sprememb v odzivu sistema.

Na sliki 28 si lahko ogledamo še vpliv parametra C_{50P} , ki predstavlja koncentracijo propofola, ki je potrebna za doseganje 50% največjega učinka. Opazimo, da napačne ocene lahko vplivajo na



Slika 27: Analiza vpliva napačne ocene parametra T_d .

končno dinamiko, saj večje ocenjeni parameter predstavlja večjo potrebno koncentracijo za doseganje istega efekta.

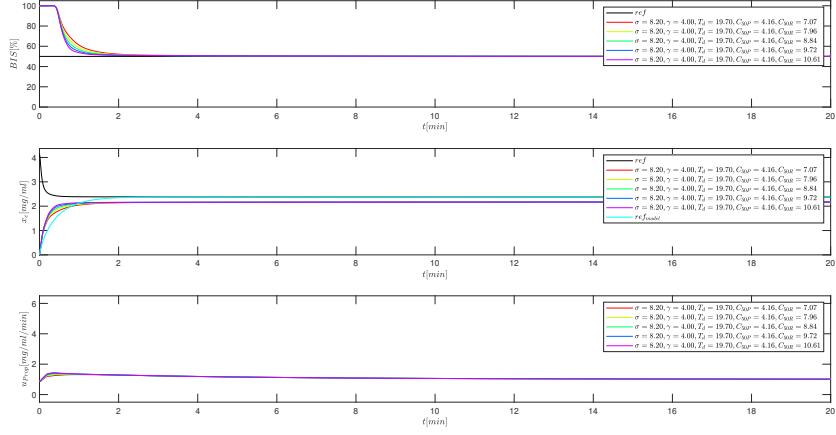


Slika 28: Analiza vpliva napačne ocene parametra C_{50P} .

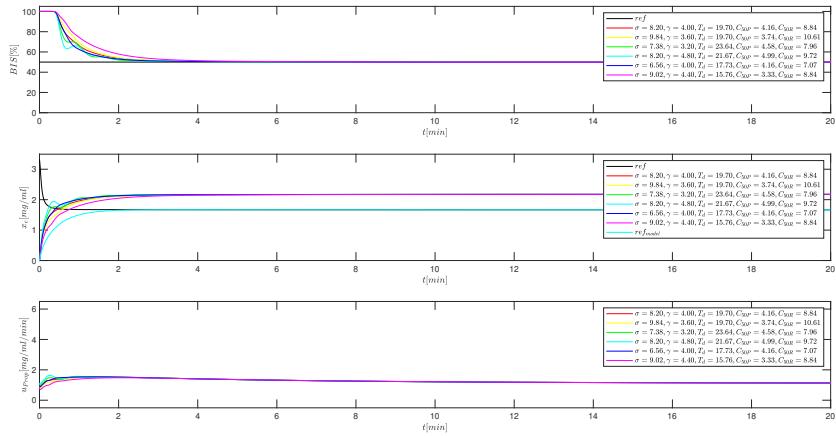
Podobno si na sliki 29 lahko ogledamo še vpliv parametra C_{50R} , ki predstavlja koncentracijo remifentanila, ki je potrebna za doseganje 50% največjega učinka. Vpliv je manjši, tudi zato, ker koncentracija direktno ne vpliva na povratno zanko v taki meri, kot koncentracija glavne manipulativne spremenljivke (propofol).

Pri simulacijah, s katerimi smo dobili zgoraj predstavljene rezultate analize vpliva napačno ocenjenih parametrov, smo privzeli, da poznamo točne parametre PK modelov. V primeru, da tudi teh ne poznamo točno, pa se lahko končni rezultati seveda razlikujejo. Za primer, ko parametre PK modela ocenimo napačno v območju 20%, in napačno ocenimo tudi parametre PD modela, so rezultati simulacije vidni na sliki 30.

Vidimo, da tudi pri napačno ocenjenih več parametrov dobimo stabilne rezultate, katere pa bi bilo potrebno še kvantitativno ovrednotiti s strani specialistov na tovrstnem področju.



Slika 29: Analiza vpliva napačne ocene parametra C_{50R} .



Slika 30: Analiza vpliva več napačno ocenjenih parametrov.

6 Zaključek

V delu smo opisali potrebno teoretično ozadje problema vodenja globine anestezije in ga povezali s trendom personalizirane medicine. Prikazali smo primerjavo med obstoječim TCI algoritmom in razvitim algoritmom za povratnozančno vodenje globine anestezije na podlagi EEG indeksa ter ocenili kakovost vodenja pri različnih stopnjah napačno ocenjenih parametrov PK modela.

Vidimo, da so priložnosti za nadaljnje delo v razvoju robustnega algoritma za sprotno ocenjevanje parametrov PK/PD modelov. Takšen algoritem bi omogočil prilaganje modelov dejanskemu stanju pacienta med anestezijo, kar bi prineslo še boljšo kakovost vodenja. Pri tem pa bo potrebno razvite algoritme preveriti na realnih podatkih, da bomo lahko zagotovili njihovo učinkovitost in varnost. S tem se odpre dodatna možnost razvoja v smeri ocenjevanja dejanske meritve v slučaju odpovedi merilnih instrumentov v kakršnikoli obliki.

Kot sklep, opisana raziskava in njen rezultat kažejo, da je uporaba EEG indeksa korak v smeri personalizirane medicine in da je nadaljnje raziskovanje v tej smeri nujno, da bi pacientom zagotovili najboljše mogoče zdravstvene storitve.

Literatura

- [1] C. M. Ionescu, M. Neckebroek, M. Ghita in D. Copot, "An Open Source Patient Simulator for Design and Evaluation of Computer Based Multiple Drug Dosing Control for Anesthetic and Hemodynamic Variables," *IEEE Access*, vol. 9, str. 8680–8694, 2021. Conference Name: IEEE Access.
- [2] "Splošna anestezija | MD medicina." Dosegljivo: <https://www.md-medicina.si/ambulantne-dejavnosti/specialisticne-ambulante/ambulanta-za-anesteziologijo/splosna-anestezija>. [Dostopano: 29. 12. 2022].
- [3] T. Gale, K. Leslie in M. Kluger, "Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth," *Anaesthesia and Intensive Care*, vol. 29, str. 579–584, dec. 2001.
- [4] L. F. Laso, A. López-Picado, E. O. de La Fuente, A. M. Murua, C. Sánchez-Castro, L. P. Ruilope in C. Valero-Martínez, "Manual vs. target-controlled infusion induction with propofol: An observational study," *Colombian Journal of Anesthesiology*, vol. 44, str. 272–277, okt. 2016. Publisher: Elsevier.
- [5] S. L. Shafer in K. M. Gregg, "Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump," *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 20, str. 147–169, apr. 1992.
- [6] H. Schwilden, "A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics," *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 20, str. 379–386, sept. 1981.
- [7] Y. Punjasawadwong, A. Phongchiewboon in N. Bunchumpongkol, "Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2014, str. CD003843, jun. 2014.
- [8] I. Škrjanc, "Inteligentni sistemi za podporo odločanju." , 2016.
- [9] M. Boroujerdi Alavi in M. Tabatabaei, "Control of depth of anaesthesia using fractional-order adaptive high-gain controller," *IET Systems Biology*, vol. 13, str. 36–42, feb. 2019.
- [10] "Control of Processes with Long Dead Time: The Smith Predictor - MATLAB & Simulink Example - MathWorks United Kingdom." Dosegljivo: <https://uk.mathworks.com/help/control/ug/control-of-processes-with-long-dead-time-the-smith-predictor.html#d124e35030>. [Dostopano: 30. 12. 2022].
- [11] E. F. Camacho in C. Bordons, *Model Predictive control*. Advanced Textbooks in Control and Signal Processing, London: Springer, 2007.