

Raport științific
privind implementarea proiectului

Contract 552 PED/2020

**Simulator sedare pacient pentru dozarea
optimă și personalizată a medicamentelor
în anestezia generală**

Rezumat: În cadrul Etapei 2 de implementare a grantului de cercetare 552PED/2020 s-au realizat activități de dezvoltarea unor modele pentru analgezie și anestezie și dezvoltarea unei strategii de control robuste pentru anestezia generală, așa cum s-a propus în propunerea de proiect. În prima parte a acestui raport se va prezenta dezvoltarea unui model pentru analgezie (Activitatea 2.1) folosind protocolul termic și datele experimentale înregistrate în cadrul Etapei 1. S-au folosit datele de la 8 voluntari având caracteristici diferite pentru a dezvolta un model complex, de ordin fracționar, pentru impedanța palmară înregistrată de dispozitivul ANSPEC-Pro. Modelul obținut este validat cu succes pentru toți voluntarii. Activitatea 2.2 prezintă dezvoltarea unui model pentru anestezia generală pentru hipnoză, blocaj neuromuscular, analgezie și sistemul hemodinamic. Modelul rezultat este de tip MIMO (Multi Input Multi Output) și conectează cele 5 intrări: Propofol, Remifentabil, Sodium Nitroprusside (SNP), Atracurium și Dopamină la cele 5 ieșiri: Cardiac Output (CO), Neuromuscular Blockade (NMB), Mean Arterial Pressure (MAP), Bispectral Index (BIS) și Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). În cadrul Activității 2.3 s-au introdus perturbații realiste în simulatorul Matlab/Simulink folosind stimul chirurgical (sub forma nocicepției) și efectul anestezistului (bolus, prin injectarea subită a unor doze medicamentoase). Ulterior, au fost analizate interacțiunile antagoniste și sinergice între medicamente, folosind intrări de tip treaptă și principiul superpoziției. Rezultatele obținute în cadrul acestei activități sunt similare interacțiunilor raportate în literatura de specialitate privind anestezia. Analiza interacțiunilor a fost efectuată în Activitatea 2.4 folosind Relative Gain Array (RGA), o tehnică populară în controlul MIMO pentru a analiza interacțiunea între buclele de control. Rezultatele obținute cu RGA sunt similare cu interacțiunile observate în cadrul Activității 2.3 privind testele la intrări treaptă. Strategia de control predictiv (MPC) este dezvoltată în Activitatea 2.5 pornind de la o funcție de cost care vizează siguranța pacientului pe durata anesteziei. Aceasta a fost validată cu succes folosind datele de la un singur pacient. Apoi, datele de la 20 pacienți diferiți au fost utilizate pentru a valida robustețea strategiei de control în cadrul Activității 2.5. Rezultatele demonstrează robustețea pentru toți pacienții pe perioada de inducție a anesteziei. Activitatea 2.6 testează robustețea strategiei în faza de mentenanță, la apariția perturbațiilor precum stimul chirurgical și bolus. Ambele activități, 2.5 și 2.6, arată un caracter robust ridicat al controlului predictiv, atât pentru inducție, cât și pentru mentenanță. La finalul acestui raport se prezintă succint lucrările realizate și finanțate din cadrul proiectului.

ETAPA 2

Activitatea 2.1. Dezvoltarea modelului analgeziei (pain)

Semnalele măsurate în cadrul Activității 1.2 folosind protocolul pentru identificarea prezenței/absenței durerii definit în Activitatea 1.1 sunt filtrate înainte de aplicarea metodelor de identificare neparametrică. Având în vedere că intrarea este de tip sinusoidal ($A\sin(\omega t)$), impedanța este o variabilă complexă dependentă de frecvență, evaluată ca:

$$Z(j\omega) = \frac{S_{XX}(j\omega)}{S_{XY}(j\omega)} \quad (1)$$

unde $S_{XX}(j\omega)$ denotă spectrul de auto-corelare al semnalului, $S_{XY}(j\omega)$ denotă spectrul de corelație încrucișată dintre semnalele de intrare-ieșire, $\omega = 2\pi f$ este frecvența unghiulară în rad/s, cu f frecvența în Hz și j este componenta imaginară. Tehnicile populare de filtrare a parodogramei au fost aplicate fără interval de suprapunere, cu funcția Blackman implementată în mediul Matlab [1]. Impedanța este apoi evaluată în fiecare minut din fluxul de date online și trasată în domeniul frecvențial. Acesta poate fi un răspuns în frecvență fie sub formă complexă (părți reale și imaginare), fie sub formă de diagramă Bode (modul și fază).

Din răspunsul frecvențial determinat prin procesarea datelor experimentale pentru cei 8 voluntari din cadrul Activității 1.2, se poate identifica un model parametric sub forma unei funcții raționale în variabila complexă $s = \sigma + j\omega$:

$$H(s) = \frac{b_m s^m + b_{m-1} s^{m-1} + \dots + b_1 s + b_0}{a_n s^n + a_{n-1} s^{n-1} + \dots + a_1 s + a_0} \quad (2)$$

unde cu m și n puteri ale lui s (operatorul Laplace) și b și a coeficienți polinomiali.

Efectul stimulului la recepția nocicepției este considerat în esență un ultra-condensator, care este reprezentat de o formă irațională a modelului funcției de transfer, unde m și n pot fi orice număr real [2, 3]. Mai exact, interfața piele-electrod, stratul cornos și căile ionice pot fi modelate ca elemente într-o rețea electrică. Diverse modele descriu această interfață utilizând circuite echivalente rezistiv-capacitive constante sau dependente de curent [4]. Folosind teoria expansiunii fracțiilor, un FOIM (Fractional Order Internal Model) concentrat poate fi obținut ca o integrală de ordin fracționar [4]. În mod similar, transmisia în căile de semnalizare are loc prin activitatea neuronală, deja modelată cu FOIM-uri din elemente de rețea electrică echivalentă rezistență-inductanță [5], exprimată printr-o derivată de ordin fracționar.

Modelul de percepție bazat pe funcții combinate exponențiale și legea puterii pare a fi un bun candidat pentru captarea activității electrice esențiale modulate în creier [7]. Plasticitatea în variația sinaptică este introdusă într-o zonă senzorială bazată pe straturi în cortex prin modelarea ingineriei nodului invers [8]. În cazul percepției durerii, efectul combinat poate fi obținut prin utilizarea funcției Mittag-Leffler, care este bine-cunoscută pentru captarea comportamentului hibrid exponențial și al legii puterilor în țesuturile biologice [9].

Difuzia activității senzoriale de percepție în creier folosind funcția Mittag-Leffler în domeniul timpului corespunde unei derivate de ordin non-întreg (fracționar) ușor de exprimat în domeniul frecvențial prin s^α , unde $\alpha \in \mathbb{R}$ [10]. Activitatea stratificată poate fi reprezentată de rețele ladder cu conexiune serială a celulelor RC. Pentru a ține seama de plasticitate, celulele RC nu sunt identice, ci se comportă ca un memristor cu dinamică dezechilibrată. De exemplu, este de așteptat ca prima percepție a durerii să fie mai intensă decât a doua, având în vedere latența stimulului de durere întârziat (inițial este o creștere bruscă urmată de o scădere lentă).

Presupunând că zona creierului-cortexului este un țesut poros a cărui porozitate variază (adică țesut spațial intra- și extracelular cu densități diferite), se pot modela modificările vâscozității în funcție de densitatea poroasă. S-a demonstrat că derivatele de ordin fracționar sunt soluții naturale ale ecuațiilor de difuzie anormale. Utilizarea și interpretarea fizică a calculului fracționar a fost discutată în mai multe lucrări, de exemplu, [10-14]. Avantajul principal al utilizării funcției Mittag-Leffler este că permite introducerea formalismului de memorie [14], luând în considerare reologia țesuturilor. Zona mixtă din țesutul cerebral o vâscozitate dinamică și astfel o percepție dinamică a durerii induse de nociceptori. În cele din urmă, activitatea de percepție și modulare poate fi caracterizată printr-un FOIM ca difer-integral (în funcție de semnul ordinului irațional) [15].

Modelul FOIM este caracterizat de:

$$Z_{FOIM}(s) = R + \frac{TD}{s_1^{\alpha_1}} + \frac{TS}{s_2^{\alpha_2}} + P s_3^{\alpha_3} \quad (3)$$

unde $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3 \in (-1, 0) \cup (0, 1)$, iar TD denotă transducție, TS reprezintă transmisie și P percepție. S-a adăugat un factor de calibrare R. Este posibil ca toți termenii din acest model să fie necesari doar pentru unele situații, deoarece procesele fiziologice pot fi afectate. De exemplu, analgezia va reduce efectul termen de percepție în P [16]. Unitățile sunt arbitrare, deoarece modelul este definit ca o diferență față de starea inițială a pacientului datorită utilizării derivatelor fracționare, nu ca

valori absolute. Acest lucru permite specificitatea pacientului, niciun model generic nu se presupune a fi general valabil.

Răspunsul frecvențial al impedanței complexe calculate folosind (1) este prezentat în Fig. 1 pentru un test individual. În această figură se pot observa următoarele:

- aplicând aceiași stimuli nociceptori, partea reală a impedanței scade de la P1 la P2 - nivelul de percepție a durerii este mai scăzut
- valorile impedanței în absența stimulării nociceptorilor cresc de la un interval NP1 la altul, NP2, NP3 - adică memoria stimulării persistă în țesut.

Rezultatele au fost obținute în Fig. 2 și 3 utilizând metode de identificarea neliniară Least Squares și Steepest Gradient Descent, într-o manieră iterativă. Iterația a fost efectuată pentru a evita minimumul local, iar numărul de iterații între rezultatele identificate a variat între #2-#4 în toate datele. Iterația a fost oprită când parametrii modelului s-au modificat cu mai puțin de 5%.

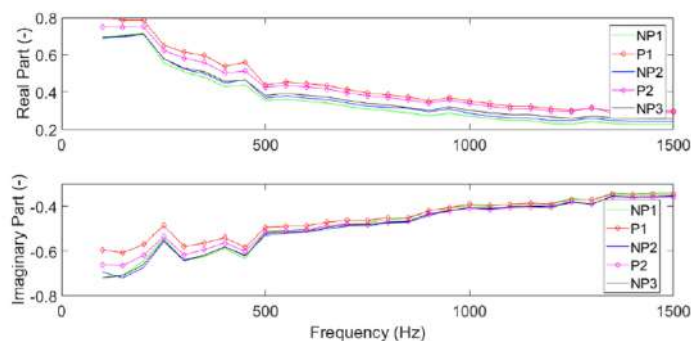


Fig. 1. Impedanța normalizată ca funcție frecvențială prin intermediul părților reale și imaginare, calculată pe interval de stimulare nociceptor absent(NP)/prezent(P) – Voluntarul 1.

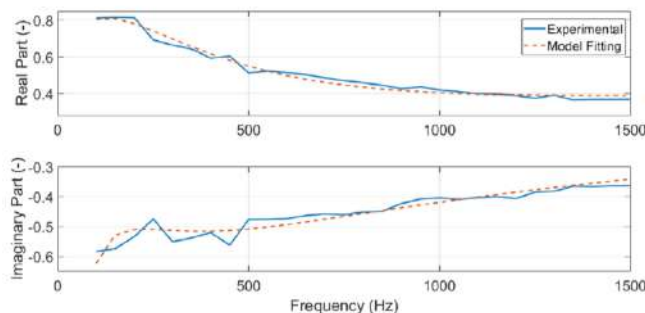


Fig. 2. Validarea modelului de ordin fracționar pentru datele P1

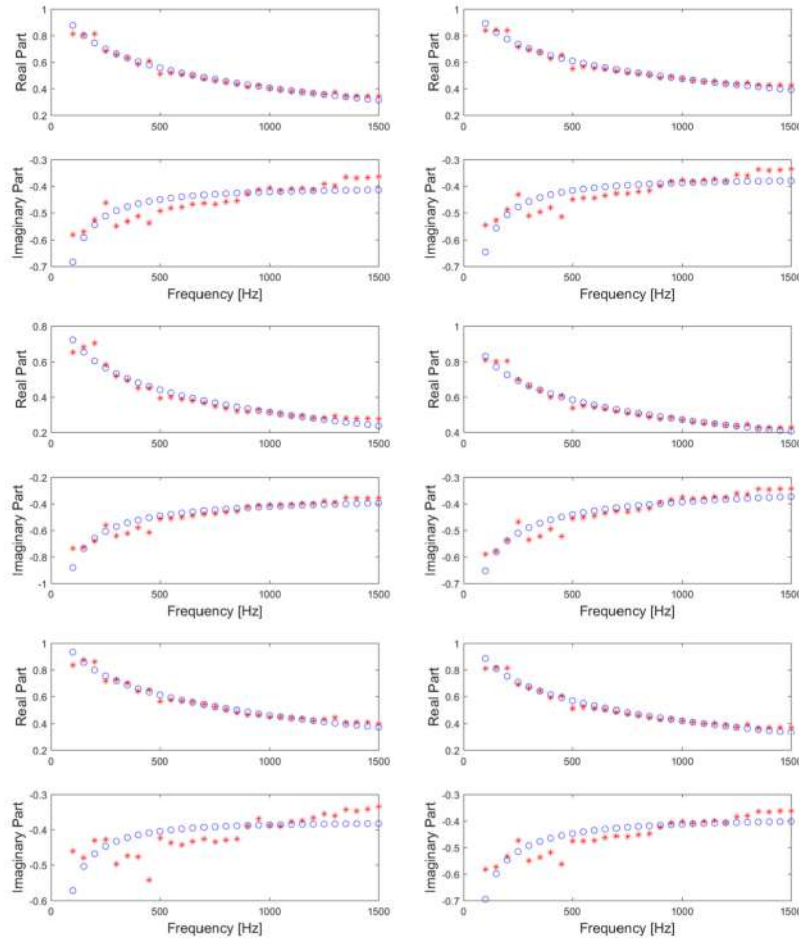


Fig. 3. Rezultatele de identificare pentru modelul FOIM (3) pentru ceilalți voluntari: „o” denotă modelul obținut și „x” denotă date experimentale.

Activitatea 2.2. Dezvoltarea modelului complet al anesteziei prin interconectarea modelelor pentru hipnoză, analgezie și blocaj neuromuscular

Hipnoza

Modelul liniar PK (pharmacokinetic) împarte corpul în 4 compartimente: sânge, mușchi, grăsime și lichide. Acesta este urmat de modelul PD (pharmacodynamic) sub forma unei curbe Hill care introduce neliniaritatea. Ecuația (4) prezintă funcții PK-PD pentru propofol și remifentanil sub forma unor modele compartimentale de ordinul. Constantele V_1 , V_2 și V_3 reprezintă volumele compartimentale de sânge, mușchi și grăsime. X_1 , X_2 și X_3 sunt concentrațiile corespunzătoare, iar intrarea (aportul de medicamente) este notat ca $u(t)$. Factorii k_{ij} denotă raportul între al j -lea și i -lea compartiment [17,18].

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1(t)}{dt} &= -(k_{10} + k_{12} + k_{13})x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t) + u(t) \\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t) \\
\frac{dx_3(t)}{dt} &= k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t) \\
\frac{dC_e(t)}{dt} &= -k_{e0}C_e(t) + k_{1e}x_1(t)
\end{aligned} \tag{4}$$

Modelul PK este urmat de compartimentul PD neliniar care poate fi scris ca

$$E(\%) = E_{max} \cdot \frac{C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma} \tag{5}$$

E [%] reprezintă efectul total al medicamentului asupra organismului, C reprezintă concentrația medicamentului la momentul t și EC₅₀ concentrația necesară pentru a atinge 50% din efectul maxim E_{max}. Coeficientul de deal (=γ) și EC₅₀ reprezintă variabilitatea inter și intra pacient. Între Propofol și Remifentanil există un efect super-aditiv care trebuie luat în considerare în model. Combinația curbelor Hill este dată de

$$\begin{aligned}
BIS &= E_{max} \frac{(U_{prop} + U_{remi} + \sigma U_{prop} U_{remi})^\gamma}{1 + (U_{prop} + U_{remi} + \sigma U_{prop} U_{remi})^\gamma} \\
U_{prop} &= \frac{C_{prop}}{EC_{50p}} \\
U_{remi} &= \frac{C_{remi}}{EC_{50r}}
\end{aligned} \tag{6}$$

Blocaj Neuromuscular

Dinamica NMB datorată perfuziei de Atracurium este descrisă de ecuația (7) pentru partea liniară și de ecuația (8) pentru partea neliniară. Constantele sunt k_{1a}=1, k_{2a}=4 și k_{3a}=10. Efectul Remifentanilului asupra NMB este dat de ecuația (9). [19]

$$X_{nmb}^{red} = \frac{k_{1a}k_{2a}k_{3a}\alpha^3}{(s + k_{1a}\alpha)(s + k_{2a}\alpha)(s + k_{3a}\alpha)} \tag{7}$$

$$NMB = \frac{E_{max}}{1 + \left[\frac{x_{nmb}^{red}(t, \alpha)}{EC_{50a}^{red}} \right]^\gamma} \tag{8}$$

$$EMG = \frac{C_{remi}}{3.4} \tag{9}$$

Analgezia

Remifentanilul are efect și asupra nivelului de sedare, care este reprezentat de scala Richmond de sedare a agitației (RASS) și este calculat folosind ecuația (10) cu k₀ = k₁ = 0.81 [20].

$$RASS = \frac{1}{k_1 C_{remi} + k_0 s + 2} \frac{-2}{s} \quad (10)$$

Sistemul hemodinamic

Sistemul hemodinamic este descris cu un sistem MIMO de 4 funcții de transfer liniare. Modelele pentru MAP și CO sunt date în ecuația (11). ΔCO și ΔMAP sunt adăugate la o valoare de referință de 70 și 80 pentru CO și MAP. [21]

$$\begin{bmatrix} \Delta CO \\ \Delta MAP \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{K_{11} \exp(-T_{11}s)}{1 + \tau_{11}s} & \frac{K_{21} \exp(-T_{21}s)}{1 + \tau_{21}s} \\ \frac{K_{12} \exp(-T_{12}s)}{1 + \tau_{12}s} & \frac{K_{22} \exp(-T_{22}s)}{1 + \tau_{22}s} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Dopamine \\ SNP \end{bmatrix} \quad (11)$$

Parameter	Typical	Range	Units
K_{11}	5	1-12	ml/ μ g
τ_{11}	300	70-600	s
T_{11}	60	15-60	s
K_{12}	3	0-9	mmHg.kg.min/ μ g
τ_{12}	40	30-60	s
T_{12}	60	15-60	s
K_{21}	12	-15-25	ml/ μ g
τ_{21}	150	70-600	s
T_{21}	50	15-60	s
K_{22}	-15	-50-(-1)	mmHg.kg.min/ μ g
τ_{22}	40	30-60	s
T_{22}	50	15-60	s

Remifentanilul are, de asemenea, influență asupra MAP. Acest efect este modelat în (12) și adăugat la MAP din (11). Valoarea pentru CeR este egală cu 15, conform [14]. În literatură se poate constata că o administrare de Propofol influențează și sistemul hemodinamic. Cu toate acestea, nu pot fi găsite modele care să descrie dinamica [22].

$$x_{MAP} = \frac{-1}{k_1 CeR + k_0} \quad (12)$$

$$MAP = E_{max} \frac{x_{MAP}^{\gamma_{MAP}}}{x_{MAP}^{\gamma_{MAP}} + EC_{50MAP}^{\gamma_{MAP}}}$$

Activitatea 2.3. Adăugarea în simulatorul pentru pacient a stimulului chirurgical și caracterizarea efectelor antagoniste și sinergice pentru medicamentele hipnotice și opioide

Stimuli chirurgicali precum incizii sau alte acțiuni care au loc în timpul unei operații afectează nivelul de profunzime al hipnozei (DoH – Depth of Hypnosis). În simulatorul de anestezie, un profil de perturbație este aplicat nocicepției pentru a simula durerea survenită în urma unui stimul chirurgical, afectând valorile BIS. Modelul perturbației este dat e

$$NOCI = K \frac{(s^2 + z_1 + z_2)(s^2 + z_3 + z_4)(s^2 + z_5 + z_6)}{(s^2 + p_1 + p_2)(s^2 + p_3 + p_4)(s^2 + p_5 + p_6)} \quad (13)$$

Z	$z_1=0.6 \cdot 150$	$z_2=150^2$	$z_3=0.16 \cdot 165$	$z_4=165^2$	$z_5=0.2 \cdot 155$	$z_6=155^2$
P	$p_1=0.6 \cdot 149$	$p_2=149^2$	$p_3=0.16 \cdot 163$	$p_4=163^2$	$p_5=0.2 \cdot 155$	$p_6=155^2$

unde $K = 0.2$. Valorile z_i și p_i cu $i \in (1,2,\dots,6)$ sunt aproximări ale măsurătorilor clinice prin utilizarea identificării neliniare a celor mai mici pătrate. Acestea pot varia între pacienți. Profilul

din Fig. 4 este un stimul chirurgical, filtrat folosind un filtru Butterworth discret cu fază zero, trimis pe calea nociceptivă. Perturbația rezultată BIS este ilustrată în Fig. 5.

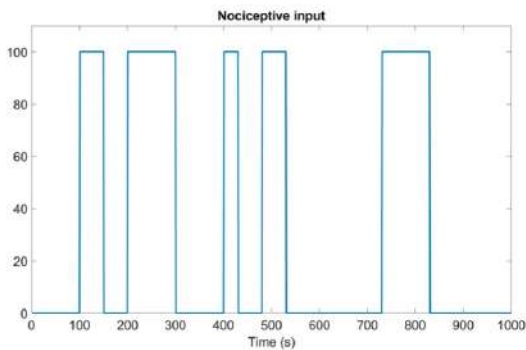


Fig. 4. Profil de perturbație nociceptiv

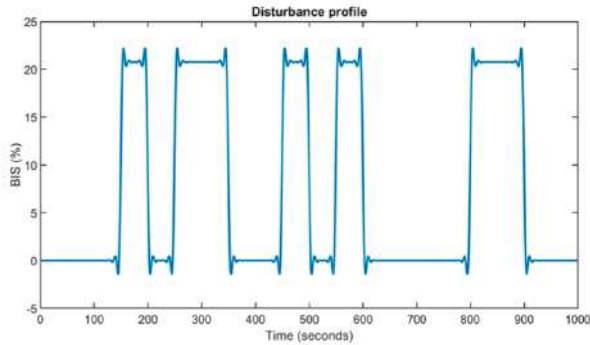


Fig. 5. Valorile BIS în urma perturbației

O altă perturbație comună în proceduri chirurgicale este intervenția anestezistului care anticipează anumite perturbații și injectează o doză de substanță medicamentoasă (bolus) pentru a le contracara. Intervenția anestezistului este adăugată ca perturbație în simulatorul de anestezie. Profilul de perturbație este ilustrat în Fig. 6.

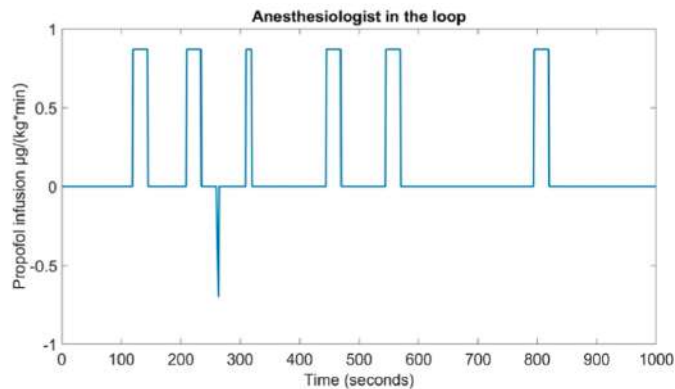


Fig. 6. Perturbație bazată pe intervenția anestezistului

Pentru a testa interacțiunile sinergice și antagoniste dintre intrări, au fost analizate 5 răspunsuri la semnale treaptă, folosind principiul superpoziției (toate intrările sunt 0, cu excepția unei singure substanțe). Amplitudinea pasului de intrare corespunde valorii maxime pentru acel medicament special care este permisă pentru perfuzare. Figura 7 exemplifică efectul Propofolului asupra diferitelor ieșiri. Această figură arată că Propofolul are efect în principal asupra BIS și nu asupra RASS, MAP, CO și NMB. Aplicarea de Remifentanil are ca rezultat o modificare vizibilă a BIS și RASS și o diferență foarte mică pentru NMB. Efectul asupra MAP este totuși prea mic

pentru a fi vizibil pe grafic. Modelul pacientului include o cuplare între Remifentanil și MAP, dar aceasta nu este vizibilă în răspunsul la treaptă. Creșterea CO și MAP sunt rezultatul aplicării Dopaminei, ceea ce era de așteptat din ecuația (11). Dinamica NMB este afectată în principal de Atracurium și mai puțin de Remifentanil.

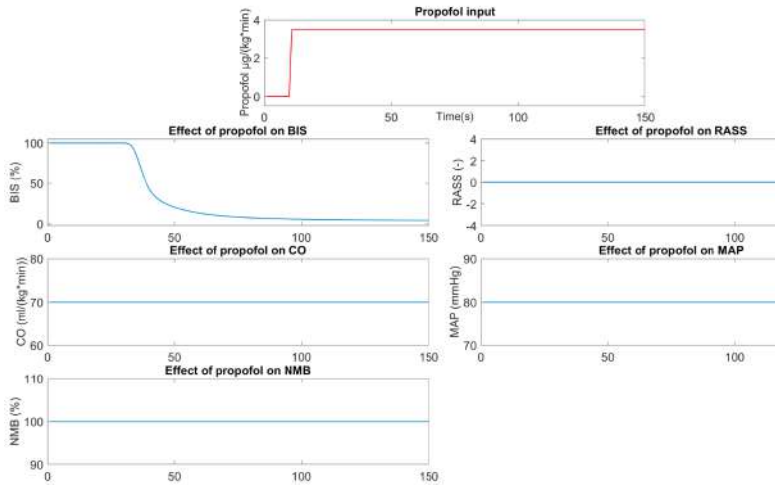


Fig. 7. Efectul Propofolului asupra ieșirilor

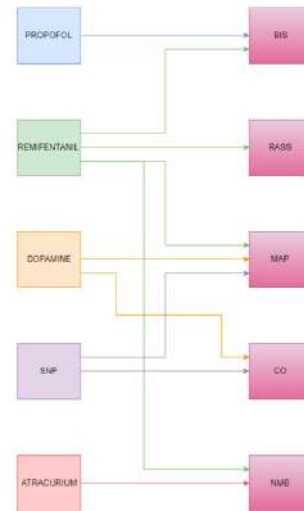


Fig. 8. Interacțiuni intrare/ieșire

Activitatea 2.4. Analiza din punct de vedere al ingineriei de control al modelului complet pentru anestezie

A fost efectuată o analiză Relative Gain Array (RGA) asupra intrărilor [Propofol, Remifentanil, Dopamină, SNP și Atracurium] și ieșirilor [BIS RASS CO MAP NMB]. Aceasta a furnizat rezultate similare precum cele obținute la Activitatea 2.3. Matricea RGA este calculată pe modelul liniarizat în jurul punctului de operare cu valori standard ale pacientului. Matricea rezultată este

$$\Lambda(G) = \begin{bmatrix} 1 & 2.3577e-16 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 6.7568e-01 & 3.2432e-01 & 0 \\ 0 & -9.6662e-41 & 3.2432e-01 & 6.7568e-01 & 0 \\ 0 & -9.7537e-17 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (14)$$

unde valoarea 1 în matricea Λ reprezintă o conexiune perfectă între intrare și ieșirea aferentă, iar 0 sugerează lipsa unei cuplări. O cuplare perfectă indică faptul că o singură intrare are efect doar asupra unei singure ieșiri. Această analiză a dat rezultate similare cu răspunsurile la intrări treaptă,

dar într-un mod mai cantitativ. În simulare, există o cuplare mai evidentă între Remifentanil și Propofol pentru BIS decât cu RGA, deoarece RGA ia în considerare doar starea de echilibru și nu dinamica.

Activitatea 2.5. Proiectarea și implementarea unui controller predictiv pentru anestezie

Model Predictive Control (MPC) este o strategie de control care prognozează ieșirile online ale sistemului pe baza unei intrări de control optime. Principiul MPC este explicat folosind Fig. 11. Controllerul prezice stările de ieșire $y(t+k|t)$ pe baza unei intrări al valorii de comandă și a unui model al sistemului. Predicția se face într-un interval care începe de la $k=1$ până la N_2 . Lungimea acestui interval este denumită orizontul de predicție, care trebuie să fie cel puțin mai mare decât timpul mort al sistemului. Obiectivul controllerului este de a aduce starea măsurată la punctul de referință w printr-o traiectorie de referință $r(t+k|t)$ în modul cel mai optim. Vectorul optim de control u (determinat de la $k=0$ până la N_2-1) depinde de o funcție de cost. Numai prima acțiune de control $u(t+1|t)$ este aplicată efectiv sistemului actual. Perturbațiile, zgomotul sau incertitudinile modelului provoacă o abatere de la stările de ieșire cu traiectoria de referință prezisă. Noul vector de control optim la $t+1$ poate fi diferit de pasul de timp anterior, prin urmare noul vector de control optim este calculat la fiecare perioadă de eșantionare [23].

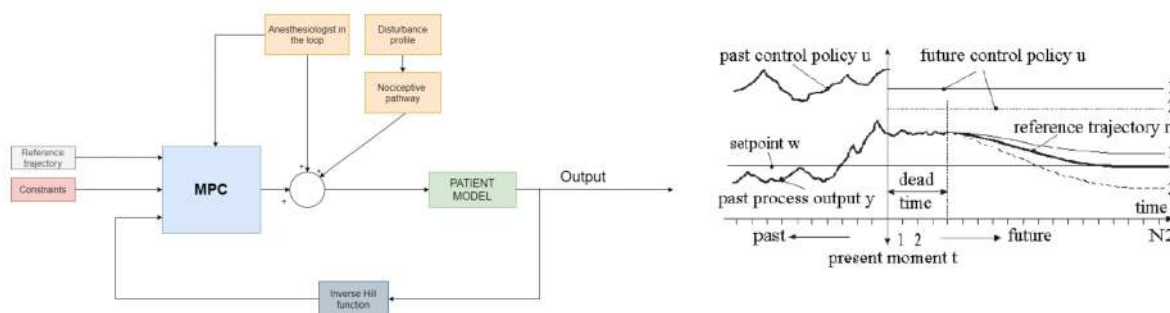


Fig. 11. Strategia de reglare MPC

Funcția de cost este dezvoltată pentru siguranța pacientului, ignorând costurile substanțelor medicamentoase.

$$\min J = \sum_{i=1}^{N_2} (r_{k+i} - y_{k+i})^2 + \lambda \sum_{i=0}^{N_2-1} \Delta u_{k+i}^2 \quad (15)$$

Un MPC liniar calculează controlul optim utilizând un regulator liniar pătratic. Un model neliniar are riscul ca procesul de optimizare să rămână la un minim local. Liniarizarea modelului poate rezolva aceste probleme, dar acest lucru face ca soluția să fie suboptimă atunci când funcția

este foarte neliniară. Sistemele din modelul pacientului experimentează neliniaritate prin forma curbei Hill. Așadar, modelele pentru BIS și NMB au fost împărțite într-o parte liniară și una neliniară. Dezavantajele cauzate de neliniarități pot fi omise dacă ieșirea este inversată prin curba Hill. În modelul standard, intrarea modelului PD este concentrația unui medicament care devine noua „ieșire” controlată pentru MPC. Ecuația funcției de curbă Hill inversă pentru NMB poate fi calculată folosind

$$x_{NMB}(t) = EC_{50a} \left(\frac{E_0 - NMB(t)}{E_{max} - E_0 + NMB(t)} \right)^{1/\gamma} \quad (16)$$

Metoda erorii de predicție este aplicată pentru estimarea parametrilor dinamicii NMB. După cum s-a constatat în Activitățile 2.3 și 2.4, NMB poate fi controlat în mare parte cu atracurium și remifentanil. Cu toate acestea, atracuriumul are cea mai mare influență asupra NMB, în timp ce contribuția remifentanilului este limitată. Pentru a simplifica identificarea parametrilor, aportul remifentanilului este neglijat.

$$x_{nmb}^{red} = \frac{k_{1a}k_{2a}k_{3a}\alpha^3}{(s + k_{1a}\alpha)(s + k_{2a}\alpha)(s + k_{3a}\alpha)}$$

$$NMB = \frac{E_{max}}{1 + \left[\frac{x_{nmb}^{red}(t, \alpha)}{EC_{50a}^{red}} \right]^\gamma} \quad (17)$$

Parametrii k_{ai} cu $i \in 1,2,3$ și EC_{50a} sunt constante de normalizare, în timp ce α și γ sunt parametrii care sunt estimați din procesul de identificare. Algoritmul metodei de eroare de predicție (PEM – Prediction Error Method) este utilizat pentru a găsi parametrii unui pacient individual. Această metodă este concepută pentru a estima parametrii astfel încât modelul să surprindă pacientul real. Eroarea de predicție este acum dată de ecuația (18) unde $y(t)$ este NMB măsurat și $\hat{y}_a(t, \theta_1)$ este ieșirea estimată calculată cu vectorul parametru $[\theta] = [\alpha \ \gamma]^T$ și intrările trecute.

$$\epsilon(t, \theta) = y(t) - \hat{y}_a(t, \theta) \quad (18)$$

Algoritmul PEM minimizează funcția (19), unde N reprezintă numărul total de eșantioane folosite pentru procesul de identificare. Problema de minimizare este rezolvată folosind tehnica Newton-Raphson din (20).

$$V(\theta) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \epsilon^2(t, \theta) \quad (19)$$

$$\hat{\theta}^{(k+1)} = \hat{\theta}^{(k)} - \beta (V''(\theta^{(k)}))^{-1} V'(\hat{\theta}^{(k)})^T \quad (20)$$

Valorile numerice utilizate pentru simulări sunt $K = 10000$, $\beta = \text{diag}(0,001, 0,001)$ și $\theta_0 = [0,0374 \ 2.6677]$, valori alese pentru a ilustra populația generală [24]. Controllerul MPC este inițiat cu parametrii generali ai populației. Odată ce BNM scade sub 80% și 40%, se efectuează procedura de identificare și oferă mai multe informații despre cât de mult se abate pacientul de la valorile medii. Variabilitatea intra-pacient este abordată prin re-estimarea α și γ la fiecare 400 de probe cu θ_0 care conține rezultatele estimării anterioare. Această reestimare este efectuată numai pe ultimele 400 de eșantioane. Un interval mai scurt este mai sensibil la perturbări, în timp ce unul mai lung necesită mai mult timp de calcul. Figurile 12 și 13 arată simularea cu un MPC standard și cu un MPC adaptiv folosind PEM. Pacientul simulat are $\alpha = 0.015$ și $\gamma = 5.5$. Aceste valori sunt alese în mod arbitrar pentru a se abate de la valorile nominale ale pacientului. Strategia de control cu PEM atinge valoarea de referință cu 10% mai lent decât cu modelul normal. Cu toate acestea, MPC-ul normal are mai multe oscilații și suprareglaj ridicat. Controllerul adaptiv MPC necesită un timp mai lung pentru a-și ajusta strategia de control cu schimbarea bruscă α și γ . Dezavantajul PEM este denivelarea mare de la început, deoarece controllerul MPC necesită mai mult timp pentru a se adapta la noile valori estimate. Se adaugă o perturbație pentru a face mai vizibilă performanța ambelor strategii. Profilul de perturbație este un bloc cu amplitudine de 10 între 500 și 550 de secunde. Controllerul adaptiv MPC este capabil să urmărească valoarea de referință mai rapid decât MPC standard odată ce perturbația dispare.

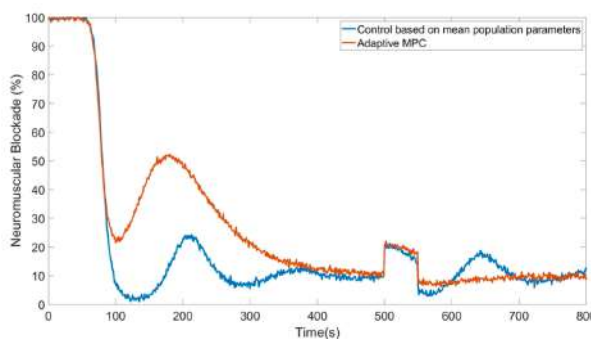


Fig. 12. Strategie de reglare standard MPC și MPC adaptiv pentru NMB (stânga)

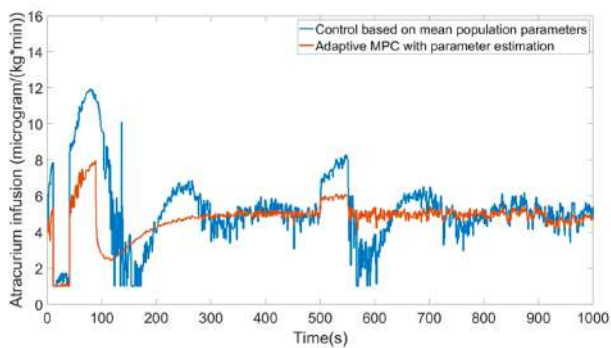


Fig. 13. Valorile pentru Atracurium calculate de reglatoarele predictive (dreapta)

Activitatea 2.6. Verificarea robusteții simulatorului și determinarea pofilelor de adaptare a strategiei de control, dacă este cazul

Index	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
1	74	164	88
2	67	161	69
3	75	176	101
4	69	173	97
5	45	171	64
6	57	182	80
7	74	155	55
8	71	172	78
9	65	176	77
10	72	192	73
11	69	168	84
12	60	190	92
13	61	177	81
14	54	173	86
15	71	172	83
16	53	186	114
17	72	162	167
18	61	182	93
19	70	167	77
20	69	158	81
21	69	158	81
22	60	165	85
23	70	173	69
24	56	186	99

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților

Pentru validarea robusteții, strategia MPC de la Activitatea 2.5 a fost testată pentru 24 de pacienți. Caracteristicile acestora sunt afișate în Tabelul 1. Valorile ieșirilor sunt afișate în Fig. 14, iar dozele optime în Fig. 15. Următoarele valori de referință sunt utilizate pentru a efectua simularea: BIS 50%, RASS - 2,5 și NMB 13%. Valorile au fost alese în funcție de așteptări realiste în timpul anesteziei. După cum se poate observa în Fig. 14, valorile de referință sunt atinse pentru toate variabilele de ieșire. Răspunsurile celor 24 de pacienți diferă ușor, ceea ce era de Performanțele fazei de inducție variază între 120 și 260 de secunde în ceea ce privește timpul până la țintă (TT), valoarea de 55% BIS și ajung până la 5% în termeni de subreglaj

pentru fiecare individ. Cu toate acestea, rezultatele ating valorile de referință pentru toți cei 24 de pacienți, evitând intervalul critic de sub 30% și peste 70% care duce la complicații post-chirurgicale și, respectiv, trezirea iminentă. Stabilizarea CO și MAP sunt menținute cu succes în jur de 70 ml/kg*min și 85 mmHg pe toată durata testului.

Fig. 15 prezintă semnalele de control generate de controllerul MPC. Valorile minime și maxime permise în raport cu condițiile de funcționare reale limitează Propofol între 0-5 mg/kg/min, Remifentanil 0-2,5 mcg/kg/min, Dopamină 0-10 mcg/kg*min, SNP 0-10 mcg/kg*min și Atracurium la intervale de 0-15 mcg/ml. Toate intrările de control calculate pentru procesul de hemodinamică și anestezie satisfac intervalele min-max menționate anterior. În cazul sistemului hemodinamic, o valoare de intrare egală cu 0 corespunde unei doze implicite a medicamentelor SNP și dopamină. Valorile negative/pozitive reflectă fie o scădere, fie o creștere a dozelor implicite, fiind valori normalizate.

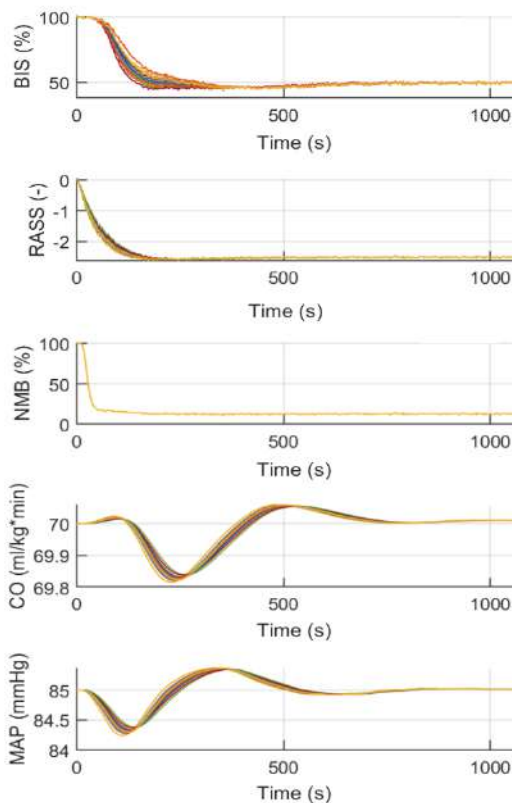


Fig. 14. Validarea robusteții pentru 20 pacienți

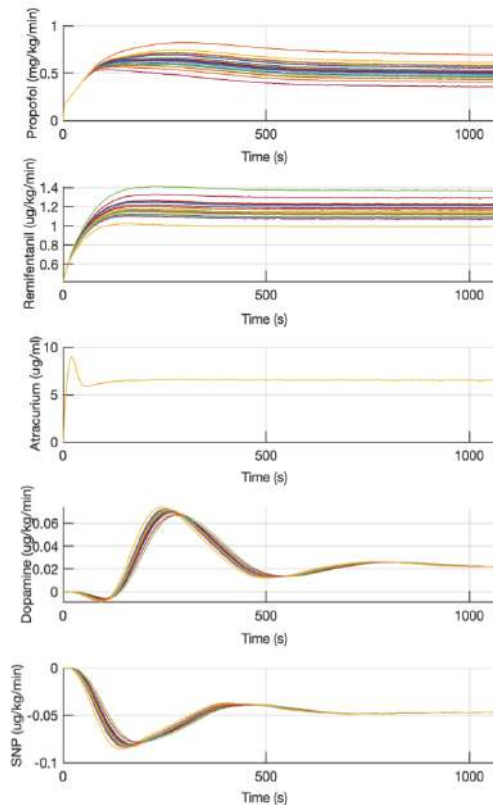


Fig. 15. Dozele de medicamente calculate

Activitatea 2.7. Testarea si validarea robusteții in ipoteza unor perturbatii

Profilele de perturbație de la Activitatea 2.3 au fost introduse în simulare. Un stimul chirurgical este introdus ca perturbație la momentul $t=1250s$ care acționează direct asupra BIS. Concomitent, mimând intervenția medicului anestezist pentru a compensa într-o oarecare măsură profilul de perturbare așteptat, un semnal suplimentar de intrare, profilul bolus, este aplicat asupra Propofolului. Efectele perturbațiilor sunt prezentate în Fig. 16 și 17 la momentul $t=1250s$ pe diagramele BIS și Propofol. După cum se poate observa, controllerul MPC respinge cu succes efectele perturbațiilor, menținând semnalele în intervalul BIS dorit de 40 până la 60%.

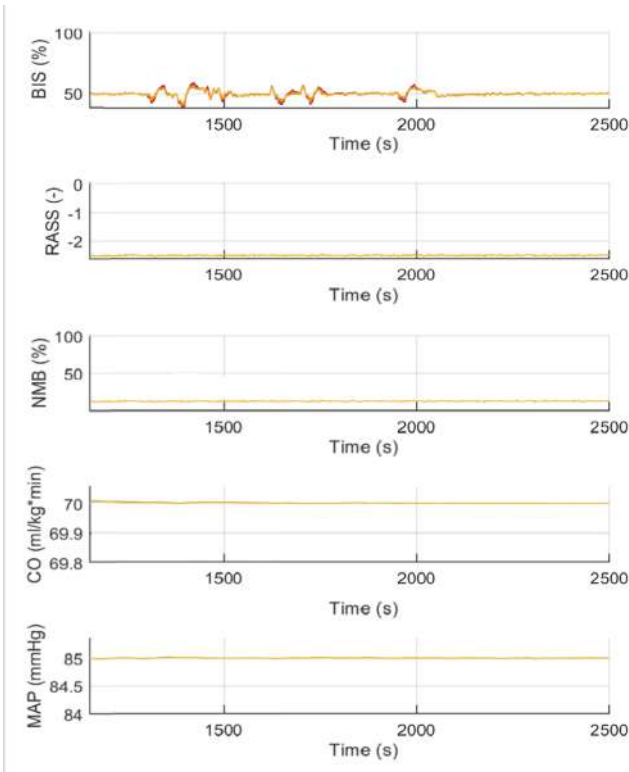


Fig. 16. Validarea robusteții la perturbații pentru 20 pacienți

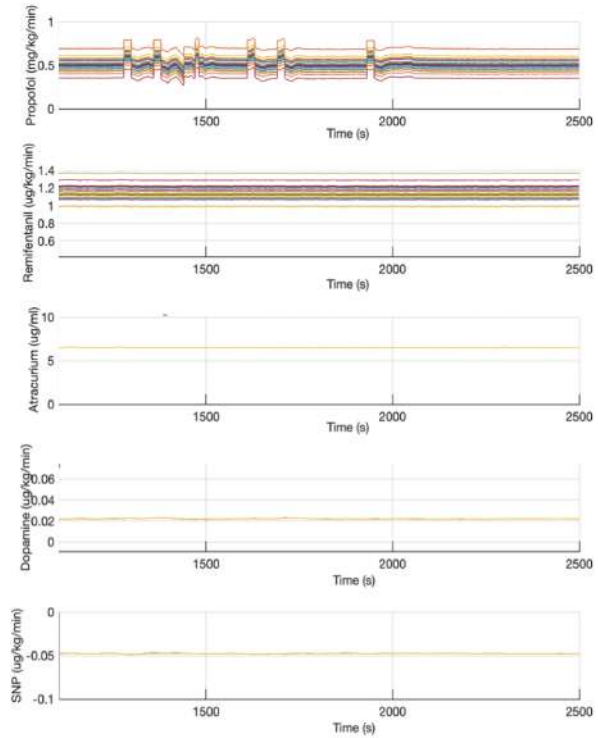


Fig. 17. Dozele de medicamente calculate

Bibliografie

- [1] R. Pintelon and J. Schoukens, *System Identification: A Frequency Domain Approach*. Hoboken, NJ, USA: Wiley, 2001.
- [2] CS Poon and T. Choy, "Frequency dispersions of human skin dielectrics," *Biophys. J.*, vol. 34, pp. 135–147, 1981.
- [3] C. Gabriel *et al.*, "The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey," *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2231–2249, 1996.
- [4] J. L. Vargas Luna *et al.*, "Dynamic impedance model of the skin-electrode interface for transcutaneous electrical stimulation," *PLoS One*, vol. 10, no. 5, 2015, Art. no. e0125609.
- [5] J. Schuttler and H. Schwilden, *Modern Anesthetics*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008.
- [6] C. M. Ionescu, "The phase constancy in neural dynamics," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern., A Syst. Humans*, vol. 42, no. 6, pp. 1543–1551, Nov. 2012.

- [7] R. Bogacz, “A tutorial on the free-energy framework for modelling perception and learning,” *J. Math. Psychol.*, vol. 76, pp. 198–211, 2017.
- [8] G. Tononi, “An information integration theory of consciousness,” *BMC Neurosci.*, vol. 5, p. 42, 2004.
- [9] R. Magin, “Fractional calculus in bioengineering,” *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 32, no. 1, pp. 1–104, 2004.
- [10] X. J. Zhou *et al.*, “Studies of anomalous diffusion in the human brain using fractional order calculus,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 63, no. 3, pp. 562–569, 2010.
- [11] I. Podlubny, “Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiation,” *Fractional Calculus Appl. Anal.*, vol. 5, no. 4, pp. 367–386, 2002.
- [12] Y. Li *et al.*, “MittagLeffler stability of fractional order nonlinear dynamic systems,” *Automatica*, vol. 45, no. 8, pp. 1965–1969, 2009.
- [13] Y. Li *et al.*, “Stability of fractional-order nonlinear dynamic systems: Lyapunov direct method and generalized MittagLeffler stability,” *Comput. Math. Appl.*, vol. 59, no. 5, pp. 1810–1821, 2010.
- [14] C. M. Ionescu, “A memory-based model for blood viscosity,” *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.*, vol. 45, pp. 29–34, 2017.
- [15] D. Sierociuk *et al.*, “Diffusion process modeling by using fractional-order models,” *Appl. Math. Comput.*, vol. 257, pp. 2–11, 2015.
- [16] N. D. Crosby *et al.*, “Burst and tonic spinal cord stimulation differentially activate GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 62, no. 6, pp. 1604–1613, Jun. 2015.
- [17] T. Schnider, et.al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. volume 88, page 1170–1182. 05 1998.
- [18] C. Minto, et.al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. volume 86, pages 10–23. 02 1997.
- [19] C. Ionescu, D. Copot, M. Neckebroek, and Cristina Muresan. Anesthesia regulation: Towards completing the picture. pages 1–6. 05 2018.
- [20] M. Jo Grap et.al.. The richmond agitation–sedation scale validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 2002.
- [21] R.R. Rao, C. Palerm, B. Aufderheide, and B. Bequette. Experimental studies on automated regulation of hemodynamic variables. volume 20, pages 24–38. 01 2001.

[22] J. Vanderhaegen, G. Naulaers, et al. Cerebral and systemic hemodynamic effects of intravenous bolus administration of propofol in neonates. *Neonatology*, 98:57–63, 06 2010.

[23] R. De Keyser and A. LAZAR M. Gentle approach to nonlinear predictive control. 7th international symposium on automatic control and computer science - saccs 2001, Iasi, Romania, 2021.

[24] C. Rocha, T. Mendonca and M. Silva. Modelling neuromuscular blockade: A stochastic approach based on clinical data. volume 19, pages 540–556. 12 2013.

Diseminarea rezultatelor

Toate activitățile menționate în planul de realizare pentru întreg proiectul au fost realizate în proporție de 100%.

Rezultate estimate (menționate pentru anul 2021)	Rezultate realizate în anul 2021
<ul style="list-style-type: none"> • 2 lucrări trimise la reviste ISI • 3 lucrări acceptate în cadrul unor conferințe internaționale • mobilitati de cercetare 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 lucrări publicate în reviste ISI (factor de impact cumulat 13.667) • 1 lucrare trimisă la revistă ISI (factor de impact 4.424) • 4 lucrări prezentate și publicate în proceedings-urile unor conferințe în curs de indexare ISI • 3 mobilitati de cercetare

Lucrări publicate, în recenzie și în curs de publicare

1. Copot, Dana, and Clara Ionescu. Tailored Pharmacokinetic model to predict drug trapping in long-term anesthesia. *Journal of advanced research* vol. 32 27-36. 21 May. 2021, doi:10.1016/j.jare.2021.04.004 (**ISI Q1 impact factor 10.497**)
2. Birs, Isabela, Cristina Muresan, Ovidiu Prodan, Silviu Folea, and Clara Ionescu, An Experimental Approach towards Motion Modeling and Control of a Vehicle Transiting a Non-Newtonian Environment" *Fractal and Fractional* 5, no. 3: 104. <https://doi.org/10.3390/fractalfract5030104> (**ISI Q1 impact factor 3.17**)

3. Mihaela Ghita, Isabela R. Birs, Dana Copot, Cristina I. Muresan, Clara M. Ionescu, Bioelectrical Impedance Analysis of Thermal-Induced Cutaneous Nociception, J. Clinical Medicine 2021, under review (**ISI Q1 impact factor 4.424**)
4. Erwin Hegedus, Isabela Birs, Cristina Muresan, Fractional Order Control of the Combined Anaesthesia-Hemodynamic System: a Preliminary Study, IFAC-PapersOnLine, Volume 54, Issue 15, 2021, Pages 19-24, ISSN 2405-8963. (in curs de indexare **ISI PROCEEDINGS**)
5. Mihaela Ghita, Negin Jalilian, Dana Copot, Clara M. Ionescu, Martine Neckebroek, Modeling and Analysis of Monitored vs. Self-reported Postsurgical Acute Pain in a Clinical Trial, IFAC-PapersOnLine, Volume 54, Issue 15, 2021. (in curs de indexare **ISI PROCEEDINGS**)
6. Isabela Birs, Cristina Muresan, Mihaela Ghita, Maria Ghita, Dana Copot, Martine Neckebroek, Clara Ionescu. "Development and validation of preliminary fractional order impedance models for experimental pain assessment," 2021 International Conference on Electrical, Computer, Communications and Mechatronics Engineering (ICECCME), 2021, pp. 1-6, doi: 10.1109/ICECCME52200.2021.9590863. (in curs de indexare **ISI PROCEEDINGS**)
7. Mihaela Ghita, Dana Copot, Maria Ghita, Martine Neckebroek, Duarte Valerio, Clara M. Ionescu, Online identification of pain model in postanesthesia care unit for drug infusion optimization, 25th International Conference on System Theory, Control and Computing, pp. 188-193, doi: 10.1109/ICSTCC52150.2021.9607227, October 20-23, 2021, Iași, Romania (in curs de indexare **ISI PROCEEDINGS**)

Dr. Clara M. Ionescu