

Vodenje globine anestezije z uporabo indeksa EEG

Kristjan Cuznar, Gorazd Karer

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
E-pošta: kristjancuznar0@gmail.com, gorazd.karer@fe.uni-lj.si

EEG-based depth of anaesthesia control

General anaesthesia is used for all major surgeries because it renders the patient unconscious, immobile, and insensitive to pain. A quantitative electroencephalographic index has become widely used in clinical practice as a monitor for assessing consciousness during sedation and general anaesthesia.

The aim of this study was to test the concept of closed-loop control of depth of anaesthesia based on an EEG index with advanced control systems, to compare closed-loop with open-loop control systems, to demonstrate the limitations of the approach, and to analyse the results obtained by sensitivity analysis for incorrectly estimated pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

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.

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 meritev je boljše ocenjevanje globine hipnoze, ki v kombinaciji s primernimi farmakokinetičnimi in farmakodinamičnimi modeli anesteziologu dajo dodatno informacijo o stanju pacienta.

Cilji računalniško podprtega doziranja zdravil so predvsem zmanjšanje obremenitve anesteziologa, povečanje varnosti in skrajšanje pooperativnega časa okrevanja pacienta zaradi zmanjšane količine uporabljenega zdravila.

Članek je razdeljen na pet razdelkov. V naslednjem razdelku je predstavljen simulator pacienta, na podlagi katerega so razviti in testirani algoritmi vodenja. V tretjem razdelku je na kratko predstavljena implementacija različice komercialnega odprtoznančnega algoritma in njegova pomankljivost, v četrtem razdelku pa sledi predstavitev postopkov razvoja več zaprtoznančnih algoritmov vodenja, kjer je preizkušenih več metod ter implementacija le-teh. V zadnjem, petem, razdelku so prikazani še agregirani rezultati vrednotenja algoritma vodenja.

2 Simulator pacienta

Za namen razvoja sistema za vodenje globine anestezije na podlagi indeksa EEG, je bil uporabiljen odprtokodni simulator pacienta (angl. *Open Source Patient Simulator*) [1]. V nadaljevanju je najprej opisano teoretično ozadje, ki se navezuje na funkcije simulatorja pacienta, ki so bile uporabljene 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 odzame 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 vodeno infuzijo (angl. *Manually Controlled Infusion – MCI*) ter
- ciljno vodeno 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.

2.2 Farmakokinetični model

Farmakokinetični model (PK-model) opisuje časovni potek koncentracije zdravila v človekovem telesu. V splošnem se uporabljajo prostorni modeli s tremi prostori, kjer posamezni prostori predstavljajo:

- centralni, hitro delujoč, prostor (kri),

- prostor mišičnega tkiva (počasno delujoč) ter
- prostor maščobnega tkiva (počasno delujoč).

Uporabljeni simulator in model pacienta sta opisana s štirimi stanji, kjer dodatno, četrto, stanje predstavlja transportni sistem do lokacije učinka in označuje koncentracijo biofaze, tj. na mestu učinka. Model 4. reda v prostoru stanj predstavljajo naslednje matrike [1]:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{1e} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{C} = [0 \ 0 \ 0 \ 1] \quad \mathbf{D} = [0]$$

(1)

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

2.3 Farmakodinamični model

Farmakodinamični model (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 (2):

$$E = E_{max} - \frac{E_{max} \cdot x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma}, \quad (2)$$

kjer so: $E[\%]$ napovedan efekt učinkovine, x_e trenutna koncentracija učinkovine, C_{50} koncentracija, potrebna za 50 % maksimalnega efekta, γ Hillov koeficient strmine ter $E_{max}[\%]$ maksimalni efekt učinkovine.

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

$$E = E_{max} - E_{max} \frac{I^\gamma}{1 + I^\gamma}, \quad (3)$$

kjer je

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

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

2.4 Kompleksni model pacienta

Z namene razvoja zaprtzančnega algoritma za vodenje globine anestezije je bil uporabljen odprtokodni simulator pacienta [1]. Funkcije simulatorja vključujejo kompleksne sinergistične in antagonistične interakcijske vidike med splošno anestezijo in spremenljivkami hemodinamske stabilizacije.

V simulatorju, za katerega avtorji navajajo, da je rezultat 15 let izkušenj in sodelovanja na področjih medicine in vodenja sistemov, se za nadzor hipnoze, analgezije in nevro-muskularne blokade kot manipulativne spremenljivke uporabljajo propofol, remifentanil in atrakurij.

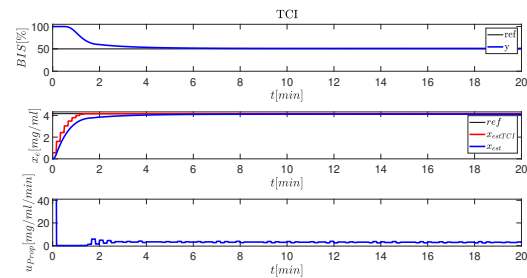
3 Odprtozančno vodenje koncentracije na mestu učinka

Računalniško vodene infuzijske črpalke (angl. *Computer-Controlled Infusion Pumps – CCIP*), ki uporabljajo interni farmakokinetični model učinkovin, lahko hitro dosežejo ter tudi 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 Stan-pump

Shafer in sodelavci [5] so predlagali numerično metodo za iskanje optimalnega dovajanja učinkovine skozi čas ($I(t)$), ki hitro doseže in nato vzdržuje želeno koncentracijo na mestu učinka brez prekoračitve.

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 1. 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 1: Simulacija z uporabo TCI.

Na sliki 1 lahko vidimo, da so rezultati dobri, dosežemo tudi željeno koncentracijo zdravila na mestu učinka. V kolikor pa ne bi ocenili pravih parametrov PK-modela, pa dejanska koncentracija zdravila ne bi bila enaka ocenjeni.

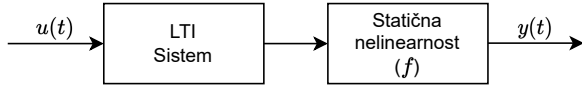
Ker pa se globino anestezije z analizo EEG običajno količinsko opredeli z bispektralnim indeksom, je smiselno to informacijo uporabiti ter na podlagi želene vrednosti BIS izračunati ciljno koncentracijo na mestu učinka. Priporočeno območje vrednosti BIS med splošno anestezijo za operacijo je med 40 in 60 [6].

4 Razvoj zaprtzančnega algoritma vodenja z uporabo indeksa EEG

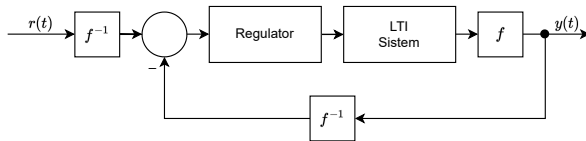
Effekt zdravila na človeško telo ni linearno odvisen od vnosa učinkovine v telo, kar otežuje načrtovanje sistema vodenja. Glavna nelinearnost nastopi pri PD-modelu (nelinearna Hillova enačba).

PK/PD-model lahko predstavimo kot Wienerjev model [7] (slika 2), sestavljen iz serijske povezave linearnega časovno nespremenljivega (angl. *Linear Time Invariant – LTI*) dinamičnega podsistema in nelinearnega

statičnega podsistema. Linearni podsistem je modeliran s prenosno funkcijo oz. predstavitvijo v prostoru stanj, medtem ko nelinearni statični sistem opisuje nelinearna Hillova enačba (3), ki jo označimo s f . V kolikor je nelinearni del (f) obrnljiv, lahko z njegovim inverzom sistem vodimo z linearnim regulatorjem. Regulacijska struktura je prikazana na sliki 3.



Slika 2: Wienerjev model.



Slika 3: Regulacijska struktura za Wienerjev model.

Z vpeljavo inverzne Hillove enačbe, lahko za referenco postavimo želeni 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 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 sprotne prilagajanje morebitnim adaptacijam parametrom PD-modela (γ in σ). Inverz Hillove enačbe je prikazan v enačbi (4):

$$U_A = \frac{J^{\frac{1}{\gamma}} - U_B}{1 + \sigma U_B} = \frac{\left(\frac{E_{max} - E}{E}\right)^{\frac{1}{\gamma}} - U_B}{1 + \sigma U_B}, \quad (4)$$

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

4.1 Smithov prediktor

Smithov prediktor [8] se uporablja pri vodenju sistemov z dolgimi mrtvimi časi, ker lahko predvidi prihodnji izhod procesa in ustrezno prilagodi regulirni signal, kar sistemu omogoča kompenzacijo časovne zakasnitve. To lahko znatno izboljša dinamični odziv sistema in pripomore k stabilizaciji procesa.

Uporaba Smithovega prediktorja zahteva dobro poznavanje matematičnega modela procesa in njegove zakasnitve.

4.2 Prediktivni funkcijski regulator

Prediktivni funkcijski regulator (angl. *Predictive Functional Controller – PFC*) je regulator, ki uporablja matematični model za napovedovanje prihodnjega obnašanja tega sistema, nato pa to napoved uporabi za vodenje sistema.

Strategija [9] PFC temelji na uporabi modela sistema za predikcijo izhoda sistema 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 $y_m(k)$, pogosto pri konstantnem regulirnem signalu $[k, k+H]$ [10]:

$$u(k) = \mathbf{G}(\mathbf{w}(k) - \mathbf{y}_p(k)) + G_0^{-1} \mathbf{y}_m(k) - G_0^{-1} \mathbf{C}_m \mathbf{A}_m^H \mathbf{x}_m(k), \quad (5)$$

kjer je:

$$\mathbf{G} = G_0^{-1} (\mathbf{I} - \mathbf{A}_r^H) \quad (6)$$

in:

$$G_0 = \mathbf{C}_m (\mathbf{A}_m^H - \mathbf{I}) (\mathbf{A}_m - \mathbf{I})^{-1} \mathbf{B}_m. \quad (7)$$

ter so \mathbf{w} reference ter H horizont predikcije, indeksi m se nanašajo na model sistema, indeksi r pa na referenčni model.

5 Rezultati

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

Tabela 1: Splošni podatki pacienta

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

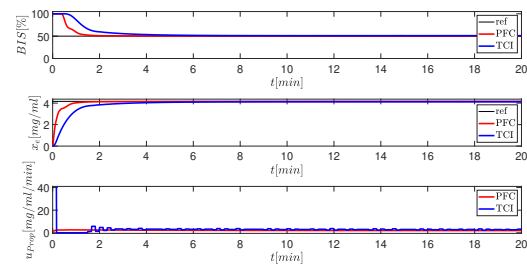
Tabela 2: Parametri PK-modela za paceinta št. 1

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 [\uparrow]	σ [\uparrow]
4,1600	8,8400	4,000	8,2000

Predpostavimo, da so parametri PK-modelov, mrtvi čas (19,7 s) ter parametri PD-modela pri uporabi algoritma PFC natančno določeni. Rezultati primerjave so prikazani na sliki 4.

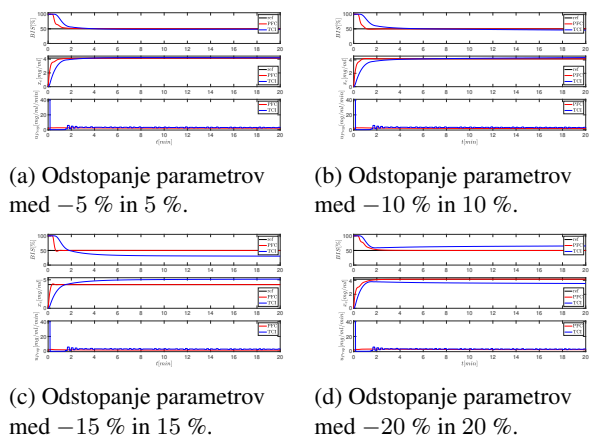


Slika 4: Primerjava med PFC in TCI.

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

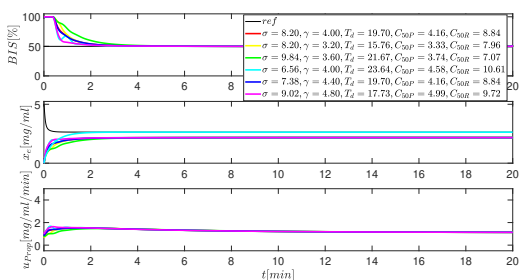
namerno spremenili parametre PK-modela za propofol. Pri zaprtzančnem vodenju z algoritmom PFC opazimo, da dosežemo in ohranjamo želeno vrednost indeksa BIS. Ko primerjamo z odprtozančnim vodenjem (algoritem TCI), lahko vidimo odstopanje dejanskih od zelenih vrednosti. Rezultati obeh pristopov so prikazani na sliki 5.



Slika 5: Primerjava med PFC in TCI – napačno ocenjeni parametri PK-modela.

Rezultati našega preskušanja kažejo na prednost zaprtzančnega vodenja nad odprtozančnim vendar smo bili pri zaprtzančnem vodenju izpostavljeni pogoju, da poznamo natančne parametre PD-modela ter mrtvi čas, zato je smiselno preveriti robustnost zaprtzančnega sistema vodenja, če pride do napačne ocene tudi teh parametrov.

Za primer, ko parametre PK-modela ocenimo napačno v območju 20%, in napačno ocenimo tudi parametre PD-modela, so rezultati simulacije vidni na sliki 6. Iz slike razberemo, da tudi pri več napačno ocenjenih parametrih dobimo stabilne in zadovoljive rezultate.



Slika 6: Analiza vpliva več napačno ocenjenih parametrov.

6 Zaključek

V članku smo opisali potrebno teoretično ozadje problema vodenja globine anestezije in ga povezali s trendom personalizirane medicine. Prikazali smo primerjavo med obstoječim algoritmom TCI in razvitim algoritmom za regulacijo globine anestezije na podlagi indeksa EEG 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 boljše 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.

Dostopnost programske kode

Programska koda in viri, potrebni za ponovitev rezultatov in morebitno nadgradnjo oz. osnovo za nadaljnje delo, so na voljo na povezavi <https://github.com/CuAuPro/anaesthesia-depth-control>.

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] Y. Punjasawadwong, A. Phongchiewboon in N. Bunchungmongkol, "Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery," *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2014, str. CD003843, jun. 2014.
- [7] 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.
- [8] "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].
- [9] E. F. Camacho in C. Bordons, *Model Predictive control*. Advanced Textbooks in Control and Signal Processing, London: Springer, 2007.
- [10] I. Škrjanc, "Inteligentni sistemi za podporo odločanju." , 2016.