

Ανάπτυξη Συστήματος Ελέγχου για την Αναισθησία Ασθενών

Κοφινά Νικολέτα – nkofina@isc.tuc.gr

A.M: 2017010085

Επιβλέπων Καθηγητής
Ιψάκης Δημήτρης

Χανιά, 2022

Περίληψη

Η σύγχρονη ιατρική έχει πραγματοποιήσει μεγάλα βήματα προς την καλύτερη και γρηγορότερη περίθαλψη των ασθενών. Σημαντικό ρόλο σε αυτή την εξέλιξη έχουν διαδραματίσει οι καινοτόμες τεχνολογίες οι οποίες βασίζονται στην αυτοματοποίηση. Στόχος της εισαγωγής της αυτοματοποίησης στον κλάδο της ιατρικής είναι η μείωση του ανθρώπινου σφάλματος καθώς και η βελτίωση των συνθηκών εργασίας των γιατρών (ειδικά σε ημέρες προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων). Βεβαίως, είναι πολύ σημαντικό να τονισθεί ότι η αυτοματοποίηση δεν πρέπει αλλά ούτε και δύναται να αντικαταστήσει πλήρως το εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Εντούτοις, ένα δυναμικό σύστημα, όπως είναι αυτό μιας χειρουργικής επέμβασης, χρήζει γρήγορων αποφάσεων, οι οποίες βασίζονται πολλές φορές σε εμπειρικά κριτήρια που είναι δύσκολο να κωδικοποιηθούν. Στα πλαίσια αυτά, το θέμα της συγκεκριμένης μελέτης, αποτελεί η μοντελοποίηση και η ανάπτυξη ενός κατάλληλου συστήματος ελέγχου για την ολική αναισθησία. Πιο συγκεκριμένα, μελετάται εις βάθος η περίπτωση ενός συστήματος ελέγχου ανάδρασης στην διαδικασία της νευρομυϊκής απόκλισης κατά την διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Η δημιουργία ενός τέτοιου συστήματος ελέγχου απαιτεί κατανόηση τόσο της διαδικασίας της αναισθησίας όσο και της λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού όταν βρίσκεται υπό την επήρεια αναισθητικών φαρμάκων και χειρουργείται. Η ολοκληρωμένη ανάλυση της διαδικασίας της αναισθησίας και των λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού, ανοίγει το δρόμο για την μαθηματοποίηση του συστήματος, βάσει της οποίας δημιουργείται το σύστημα ελέγχου στο πρώτο μέρος της διπλωματικής το οποίο και εκτιμάται με χρήση των μεθόδων «Ziegler – Nichols» και «Συνθεσης Ελεγκτών με βάση το μαθηματικό πρότυπο». Η κωδικοποίηση πραγματοποιείται στο λογισμικό Matlab και μέσω οπτικοποίησης των αποτελεσμάτων αναλύεται και επιλέγεται το κατάλληλο σύστημα ελέγχου για την νευρομυϊκή απόκλιση ενός ασθενή κατά την διάρκεια μιας τυπικής χειρουργικής επέμβασης. Για την εξακρίβωση των αποτελεσμάτων αξιοποιήθηκαν τα δεδομένα της βιβλιογραφίας από 12 ασθενείς. Με βάση την παρούσα μελέτη, μπορεί να αποδειχθεί ότι η ανάρρωση του ασθενούς γίνεται ταχύτερα και ο φόρτος εργασίας του αναισθησιολόγου μειώνεται.

Abstract

Modern medicine has made great strides toward better and faster patient care. Innovative technologies based on automation have played an important role in this development. The aim of introducing automation in the medical sector is to reduce human error as well as to improve the working conditions of doctors (especially on days of scheduled surgeries). Certainly, it is very important to point out that automation should not and cannot completely replace qualified medical staff. However, a dynamic system, such as that of a surgical operation, requires rapid decisions often based on empirical criteria that are difficult to code. In this context, the subject of this study is the modeling and development of a suitable control system for the total anesthesia of patients. More specifically, the case of a feedback control system for the process of neuromuscular deviation during a surgical procedure is studied. The creation of such a control system requires an understanding of both the process of anesthesia and the functioning of the human body under the influence of anesthetic drugs and undergoing surgery. The comprehensive analysis of the process of anesthesia and the functions of the human body paves the way for the quantification of the system, on the basis of which the control system is created in the first part of the thesis which is evaluated using the methods of “Ziegler – Nichols” and “controller synthesis based on the mathematical model”. The coding is performed in Matlab software and through visualization of the results, the appropriate control system is analyzed and selected for the neuromuscular deviation of a patient during a typical surgery. The literature data from 12 patients were used to verify the results. Based on the present study, it can be shown that patient recovery is faster and the workload of the anesthesiologist is reduced.

Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του προπτυχιακού προγράμματος σπουδών της σχολής Μηχανικών Παραγωγής και Διοίκησης του Πολυτεχνείου Κρήτης. Για την επίτευξή της θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα επίκουρο καθηγητή, κύριο Ιψάκη Δημήτριο, για την πολύτιμη καθοδήγησή του καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδωσε δίνοντας μου την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα θέμα δικής μου επιλογής. Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Δελή Ανάργυρο (ΜΠΔ, Πολυτεχνείο Κρήτης) και στην Λέκτορα Μαρία Δημοπούλου (Teesside University), που δέχτηκαν να είναι μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου καθώς και τους κοντινούς μου ανθρώπους, που με πολύ αγάπη προσέφεραν την συμπαράστασή τους για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	2
Abstract	3
Ευχαριστίες	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1.1 Ολική Αναισθησία.....	7
1.2 Δομικά Στοιχεία και Φαρμακολογία	8
1.2.1 Στάδια Διεξαγωγής.....	9
1.2.2 Ολική Ενδοφλέβια Αναισθησία.....	10
1.3 Σύστημα Ελέγχου Ολικής Αναισθησίας.....	10
1.4 Αισθητήρια	11
1.4.1 Ύπνωση.....	12
1.4.2 Αναλγησία	12
1.4.3 Παράλυση.....	12
1.5 Πλεονεκτήματα και Προκλήσεις/Στόχοι της Διπλωματικής.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ.....	15
2.1 Φαρμακολογική Μοντελοποίηση	15
2.1.1 Pharmacokinetic Model.....	15
2.1.2 Mammillary Compartment Model.....	16
2.1.3 Pharmacodynamic Model	16
2.2 Περιγραφή Μαθηματικών Μοντέλων	17
2.2.1 Μοντέλο PK/PD	17
2.2.2 Μοντέλο PP	20
2.3 Προσομοίωση και Σχολιασμός Αποτελεσμάτων.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΛΕΓΚΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ZIEGLER - NICHOLS	31
3.1 Γενικά.....	31
3.2 Η Μέθοδος Ziegler - Nichols	32
3.3 Γεωμετρικός Τόπος Ριζών.....	34
3.4 Ανάπτυξη ελεγκτών με τη μέθοδο Ziegler - Nichols	38
3.5 Προσομοίωση Ελεγκτών P, PI και PID.....	39
3.5.1 Ελεγκτής P.....	39
3.5.2 Ελεγκτής PI	41
3.5.3 Ελεγκτής PID	42
3.6 Συμπεράσματα.....	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΛΕΓΚΤΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ	46
4.1 Γενικά.....	46
4.2 Προσομοίωση Ελεγκτή IMC	48
4.3 Σύγκριση Ελεγκτών P, PI και PID με IMC	49
4.4 Μία Πιο Ρεαλιστική Προσομοίωση	51
4.4.1 Προσομοίωση PID Ελεγκτή	52
4.4.2 Προσομοίωση IMC Ελεγκτή.....	54
4.4.3 Σύγκριση Αποτελεσμάτων Ελεγκτών PID και IMC.....	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΑ ΒΗΜΑΤΑ.....	60
Πηγές	62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, ο έλεγχος κλειστού βρόχου, με ανάδραση, έχει αρχίσει να εμφανίζεται σε όλο και περισσότερες εφαρμογές με στόχο την αύξηση της απόδοσης και της ασφάλειας των υπό μελέτη συστημάτων. Ένας από τους τομείς όπου η εμφάνισή του είναι έντονη, είναι αυτός των ιατρικών εφαρμογών και συγκεκριμένα, η χορήγηση ολικής αναισθησίας. Έως τώρα, η έλλειψη ειδικών αισθητήρων ανάδρασης αλλά και η έντονη μεταβλητότητα που συναντάται από ασθενή σε ασθενή (π.χ. σε ηλικία, βάρος, ιατρικό ιστορικό), έχουν περιορίσει την χρήση συστημάτων ελέγχου κλειστού βρόχου στις κλινικές εφαρμογές. Πρόσφατα ωστόσο, με την τεχνολογική εξέλιξη των αισθητήρων και την θεωρία μη γραμμικού ελέγχου, έχουν δημιουργηθεί νέες ελπίδες για την αυτοματοποίηση της αναισθησίας. Στόχος του κεφαλαίου αυτού, είναι η εισαγωγή και η ανάλυση κάποιων βασικών εννοιών, σχετικών με την χορήγηση ολικής αναισθησίας, για την κατανόηση της ανάπτυξης του συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου που θα ακολουθήσει.

1.1 Ολική Αναισθησία

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στην φαρμακολογία είναι η προσαρμογή των φαρμάκων στις ανάγκες κάθε ασθενούς. Στον τομέα της αναισθησίας, η προσαρμογή αυτή είναι ακόμα πιο σημαντική, αφού στα αναισθητικά φάρμακα παρατηρείται ταχύτερη δράση στον ανθρώπινο οργανισμό σε σχέση με άλλες αγωγές. Υπάρχουν δύο είδη ολικής αναισθησίας, η εισπνεόμενη και η ενδοφλέβια. Ανεξάρτητα από το είδος που επιλέγεται, σε κάθε περίπτωση πραγματοποιείται συνεχής χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων, με συχνές αναπροσαρμογές στη δοσολογία, με στόχο την διατήρηση των καρδιοαναπνευστικών ενδείξεων του υποκειμένου σε φυσιολογικά όρια. [1] Η χορήγηση της ιδανικής δοσολογίας αναισθητικών φαρμάκων είναι ζωτικής σημασίας αλλά έχει αποδειχθεί καθοριστική και για την ταχύτερη ανάρρωση. Η επίτευξή της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας της ολικής αναισθησίας αλλά και των αντιδράσεων του σώματος σε αυτή.

Οι αναισθησιολόγοι κατά την διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης έρχονται αντιμέτωποι με πληθώρα προκλήσεων. Όπως είναι γνωστό, κάποιες από τις μεθόδους άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες είναι οι ορμονικές εκκρίσεις, όπως η αδρεναλίνη, αλλά και οι καρδιοαναπνευστικές μεταβολές, όπως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού παλμού. Κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης, το σώμα του ασθενούς βιώνει έντονο στρες, πηγή του οποίου μπορεί να είναι οποιοδήποτε χειρουργικό ερέθισμα. Η τάση του να αμυνθεί, ενώ βρίσκεται υπό την επήρεια ολικής αναισθησίας, μπορεί να αποβεί επικίνδυνη προκαλώντας εγκεφαλικό επεισόδιο ή και καρδιακή προσβολή. Άλλο ένα ρίσκο με το οποίο έρχονται αντιμέτωποι οι αναισθησιολόγοι, είναι η πιθανότητα ανάκτησης των αισθήσεων του ασθενούς πριν την ολοκλήρωση της επέμβασης. Το συγκεκριμένο

φαινόμενο δεν αποτελεί απειλή για την ζωή του, αλλά μπορεί να προκαλέσει έντονες διαταραχές μετατραυματικού στρες [2]. Για να περιοριστούν λοιπόν όλες οι προαναφερθείσες αντιδράσεις του οργανισμού, χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός φαρμάκων με κύριο στόχο τον αποκλεισμό των αισθήσεων. Τα φάρμακα αυτά ωστόσο, είναι αρκετά επικίνδυνα, καθώς στερούν από το κεντρικό νευρικό σύστημα τις απαραίτητες πληροφορίες για τον έλεγχο των λειτουργιών του σώματος. Χορήγηση μεγαλύτερης δόσης από την απαραίτητη μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της αναπνοής και τελικά σε καρδιαγγειακή κατάρρευση (cardiovascular collapse). Το φαινόμενο της υπερβολικής δόσης συνήθως παρατηρείται όταν ο αναισθησιολόγος δεν έχει καταφέρει να προβλέψει σωστά τις ανάγκες του ασθενούς σε αναισθητικά φάρμακα. Οι ανάγκες αυτές, εκτός από το βάρος και την ηλικία, εξαρτώνται και από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η χειρουργική επέμβαση. Όταν τα χειρουργικά ερεθίσματα είναι περιορισμένα, οι ανάγκες του υποκειμένου είναι χαμηλές, πράγμα που σημαίνει ότι μία μικρή δόση φαρμάκων είναι αρκετή. Αντίθετα, στα πιο απαιτητικά στάδια της επέμβασης, η δοσολογία είναι αυξημένη ώστε να περιοριστούν οι αντιδράσεις του οργανισμού. Αυτή η απότομη αυξομείωση και της δοσολογίας αλλά και των χειρουργικών ερεθισμάτων μπορεί να προκαλέσει καταστολή του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Οι αναισθησιολόγοι λοιπόν καλούνται, μέσα από την συνεχή παρακολούθηση των φυσιολογικών ενδείξεων του ασθενούς, να διατηρούν την ισορροπία ανάμεσα στις ανάγκες του και στις επικίνδυνες επιδράσεις των αναισθητικών φαρμάκων, χορηγώντας την απαραίτητη κάθε φορά ποσότητα. [1]

Από την παραπάνω ανάλυση, προκύπτει ότι οι αρμοδιότητες των αναισθησιολόγων είναι πολλές και μεγάλης σημασίας. Η εισαγωγή ενός συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου στην διαδικασία της ολικής αναισθησίας μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό το φόρτο εργασίας τους. Αυτή η διευκόλυνση στο έργο τους μπορεί να οδηγήσει σε λιγότερα λάθη και σε καλύτερη ανάρρωση των ασθενών.

1.2 Δομικά Στοιχεία και Φαρμακολογία

Η ολική αναισθησία αποτελείται από τρία δομικά στοιχεία: την ύπνωση, την αναλγησία και την παράλυση. [3] Κάθε στοιχείο εξαρτάται από διαφορετικά είδη φαρμάκων και μπορεί να μελετηθεί ξεχωριστά. [4] Παρ' όλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι τα διαφορετικά αυτά φάρμακα αντιδρούν μεταξύ τους, ενισχύοντας κάποιες φορές το ένα την δράση του άλλου. Για τον λόγο αυτό, είναι αναγκαίο οι μηχανικοί ελέγχου να γνωρίζουν τον μηχανισμό δράσης τους.

Ως ύπνωση, ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία το υποκείμενο βιώνει απώλεια των αισθήσεων και της μνήμης του. Για να επιτευχθεί η κατάσταση αυτή χρησιμοποιούνται αναισθητικά φάρμακα, η χορήγηση των οποίων μπορεί να γίνει είτε ενδοφλέβια είτε εισπνεόμενα. Για την εισπνεόμενη χορήγηση χρησιμοποιούνται ενώσεις φθορίου με ή χωρίς υποξείδιο του αζώτου. Τα κυριότερα παράγωγα που χρησιμοποιούνται είναι (με αγγλική ορολογία): το isoflurane, το desflurane και το sevoflurane. Τα συγκεκριμένα φάρμακα έχουν χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα, γεγονός που εξασφαλίζει ταχεία έναρξη δράσης και ανάκαμψη. Είναι λιγότερο τοξικά σε σχέση με αγωγές που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα, ερεθίζουν λιγότερο τον

αεραγωγό του υποκειμένου και δεν είναι εύφλεκτα. Η χορήγησή τους ουσιαστικά προκαλεί μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Σχετικά με τα ενδοφλέβια αναισθητικά, συναντώνται πέντε κατηγορίες: τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες, οι φαινκυκλιδίνες, οι καρβοξυλιωμένες ιμιδαζόλες και οι ισοπροπουλοφαινόλες. Τα συγκεκριμένα είδη, σε συνδυασμό με οπιοειδή, δρουν συνεργατικά, αυξάνοντας το ένα τη δράση του άλλου, προκαλώντας εκτός από ύπνωση και αναλγησία. [1]

Το επόμενο δομικό στοιχείο της ολικής αναισθησίας είναι η αναλγησία. Οι αναισθησιολόγοι επιθυμούν να εξασφαλίσουν την προστασία των αντανεκλαστικών του (sympathetic) ¹ συμπαθητικού και του (parasympathetic) παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος² από το στρες των χειρουργικών ερεθισμάτων. Για να επιτευχθεί αυτό, γίνεται χρήση οπιοειδών. Κύρια λειτουργία των φαρμάκων αυτών είναι η καταστολή της νευρικής διαβίβασης, με αποτέλεσμα την σημαντική αναλγητική δράση. [1]

Τέλος, ως παράλυση ορίζεται η κατάσταση στην οποία η αντανεκλαστική μυϊκή δραστηριότητα του ασθενή καταστέλλεται. Αποτελεί απαραίτητη ενέργεια για την ορθή διεξαγωγή ενδοκοιλιακών επεμβάσεων και το μέσο για την επίτευξή της είναι τα λεγόμενα neuro-muscular blocking agents (NMBs) ή σε ελεύθερη μετάφραση φάρμακα/ουσίες νευρομυϊκού αποκλεισμού. Τα συγκεκριμένα φάρμακα δρουν περιφερειακά, στα νεύρα και τους μύες και όχι κεντρικά στον εγκέφαλο ή στο νωτιαίο μυελό. Η δράση τους προκαλεί σκελετομυϊκή χαλάρωση, διευκολύνοντας έτσι την διασωλήνωση του ασθενή και γενικά την διαδικασία της επέμβασης. Δεν έχουν υπνωτικές, ούτε αναλγητικές ιδιότητες γεγονός που τα καθιστά ανεξάρτητα από τα αντίστοιχα φάρμακα. [1].

1.2.1 Στάδια Διεξαγωγής

Η ολική αναισθησία μπορεί να διακριθεί σε τρεις φάσεις: την χορήγηση, την (maintenance) διατήρηση/συντήρηση και την (emergence) ανάκαμψη/ ανάκτηση των αισθήσεων του ασθενή.

Χορήγηση: Στο στάδιο αυτό ο ασθενής μεταβαίνει από την ενσυναίσθητη κατάσταση στην αναισθησία. Η ενδοφλέβια αγωγή προτιμάται σε σχέση με την εισπνεόμενη αφού η δεύτερη έχει βραδύτερη δράση και μπορεί να προκαλέσει εμετό ή και σπασμό των φωνητικών χορδών. Στο στάδιο αυτό, τα καρδιαγγειακά αντανεκλαστικά και τα αντανεκλαστικά του αναπνευστικού συστήματος και των αεραγωγών καταστέλλονται καθώς επικρατεί η αναισθησία του υποκειμένου. Αυτό, γεννά την ανάγκη για τεχνητή αναπνοή μέσω διασωλήνωσης, διαδικασία αρκετά επεμβατική για τον ανθρώπινο οργανισμό. Για το λόγο αυτό γίνεται χρήση οπιοειδών και NMBs, τα οποία όμως μπορούν με τη σειρά τους να επιβαρύνουν περαιτέρω το καρδιοαναπνευστικό σύστημα. Η αρχική αυτή φάση είναι αρκετά σύντομη και συνήθως διαρκεί μερικά μόνο λεπτά.

¹ Sympathetic Νευρικό Σύστημα: είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των αμυνών του ανθρώπινου οργανισμού σε συνθήκες στρες (ορμονικές εκκρίσεις και καρδιοαναπνευστικές μεταβολές)

² Parasympathetic Νευρικό Σύστημα: είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο των λειτουργιών του σώματος όταν αυτό βρίσκεται σε ήμερη κατάσταση (π.χ χώνεψη και ενεργοποίηση του μεταβολισμού)

Maintenance (διατήρηση/συντήρηση): Η επίδραση των αναισθητικών φαρμάκων που χορηγούνται στον ασθενή κατά το πρώτο στάδιο, συνήθως εξασθενεί μόλις γίνει η διασωλήνωσή του. Το δεύτερο αυτό στάδιο διεξαγωγής λοιπόν εξασφαλίζει την διατήρηση της ύπνωσης του ασθενή. Αυτό συνήθως επιτυγχάνεται με την χρήση εισπνεόμενων φαρμάκων. Επιπλέον, συνηθίζεται, πριν την πρώτη χειρουργική τομή να ενισχύεται η αναλγητική δράση χορηγώντας ένα μικρό *bolus* (γρήγορα χορηγούμενη δόση) οπιοειδών. Όπως έχει προαναφερθεί, κατά την διάρκεια της επέμβασης και ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται, η δοσολογία της αγωγής αυξομειώνεται με στόχο την αποφυγή της καρδιακής επιβάρυνσης.

Emergence (ανάκαμψη/ ανάκτηση των αισθήσεων του ασθενή): Για να ανακτήσει ο ασθενής τις αισθήσεις του αρκεί να διακοπεί η χορήγηση των αναισθητικών φαρμάκων. Αυτό συνήθως συμβαίνει κατά το κλείσιμο των χειρουργικών τομών του υποκειμένου ώστε να ξυπνήσει ταχύτερα.

1.2.2 Ολική Ενδοφλέβια Αναισθησία

Κάτι που έχει κινήσει έντονα το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας είναι η χρήση συστημάτων ελέγχου για την αυτοματοποίηση της ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας (Total Intravenous Anesthesia – TIVA) . [5] Σε αυτό το είδος αναισθησίας δεν χορηγούνται εισπνεόμενα φάρμακα. Η ύπνωση και η αναλγησία επιτυγχάνονται με τη χρήση ενός αναισθητικού φαρμάκου (συνήθως propofol) και ενός οπιοειδούς (αλφεντανίλη ή ρεμιφεντανίλη). [1] Μία σημαντική δυσκολία που συναντάται κατά την TIVA είναι η ανικανότητα μέτρησης της συγκέντρωσης κάθε φαρμάκου στο αίμα του ασθενούς. Χωρίς αυτή τη μέτρηση, είναι αδύνατο να καθοριστεί με ακρίβεια η δοσολογία που χρειάζεται στις μεταβατικές φάσεις της εγχείρησης. Τη λύση σε αυτό το πρόβλημα έχει φέρει η ανάπτυξη τεχνολογιών χορήγησης αναισθητικών φαρμάκων βασισμένων στο κινητικό μοντέλο που είναι γνωστό ως pharmacokinetic model³. Οι συσκευές αυτές ουσιαστικά μέσω μίας αντλίας έγχυσης, η οποία ελέγχεται από υπολογιστή, επιτυγχάνουν την επιθυμητή συγκέντρωση πλάσματος στο αίμα, καθοδηγούμενες από τις παραμέτρους του κινητικού μοντέλου.

1.3 Σύστημα Ελέγχου Ολικής Αναισθησίας

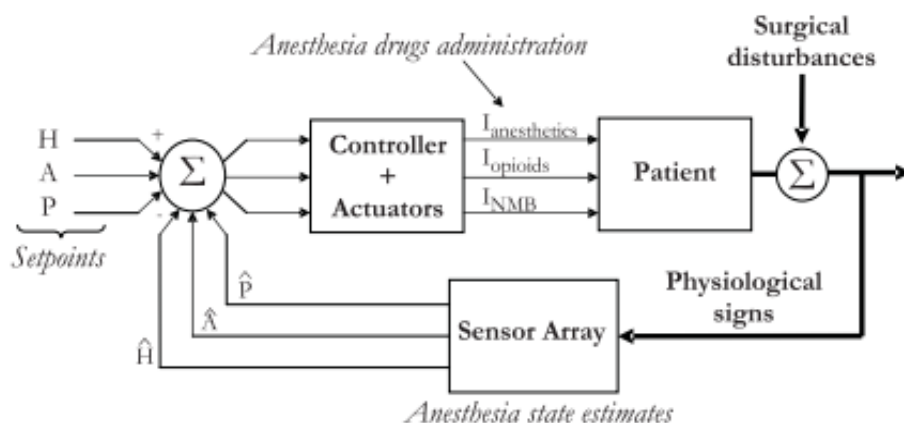
Από την παραπάνω ανάλυση, ανάγεται το συμπέρασμα ότι καθόλη την διάρκεια της ολικής αναισθησίας, οι δοσολογίες των φαρμάκων που χορηγούνται στον ασθενή πρέπει να αναπροσαρμόζονται με στόχο την αποφυγή της υποδοσολογίας ή της υπερδοσολογίας. Το γεγονός αυτό καθιστά κατάλληλη την εισαγωγή ενός συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου. Η αυτοματοποίηση της διαδικασίας αυτής δεν θα αντικαταστήσει τον αναισθησιολόγο, αλλά θα λειτουργεί

³ Pharmacokinetic model: περιγράφει την εξέλιξη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.

συνεργατικά μαζί του, μειώνοντας το φόρτο εργασίας του και επιτρέποντας του να δίνει την αμέριστη προσοχή του σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Επιπλέον, η λειτουργία του ελεγκτή μπορεί να απενεργοποιηθεί και η διαδικασία να γίνεται χειροκίνητα από τον αναισθησιολόγο όπου και όταν αυτό χρειάζεται.

Ο έλεγχος της ολικής αναισθησίας προϋποθέτει τον έλεγχο των τριών δομικών στοιχείων της: της ύπνωσης, της αναλγησίας και της παράλυσης. Ένα ενδεικτικό σύστημα ελέγχου από την [1] φαίνεται στην Εικόνα 1.1. Ο αναισθησιολόγος ορίζει τον επιθυμητό ρυθμό χορήγησης κάθε αγωγής (setpoints), τους οποίους μπορεί να μεταβάλει κατά την διάρκεια της επέμβασης. Με βάση τις φυσιολογικές ενδείξεις του ασθενούς, μία διάταξη αισθητήρων εκτιμά ποσοτικά την ύπνωση, την αναλγησία και την παράλυσή του. Ο ελεγκτής στη συνέχεια ρυθμίζει τον ρυθμό χορήγησης των αναισθητικών φαρμάκων, των οπιοειδών και των NMBs ώστε να είναι ίδιος με τον επιθυμητό. Για το συγκεκριμένο σύστημα, οποιοδήποτε χειρουργικό ερέθισμα δρα σαν διαταραχή και πρέπει να εξαιρεθεί με την χορήγηση του κατάλληλου συνδυασμού φαρμάκων.

Το παρακάτω σύστημα αποτελεί μία γενική αναπαράσταση του ελέγχου της ολικής αναισθησίας και αναλύεται για λόγους κατανόησης. Ο έλεγχος της παράλυσης, που είναι και το θέμα της συγκεκριμένης εργασίας μπορεί να μελετηθεί ξεχωριστά αφού δεν επηρεάζεται από την ύπνωση και την αναλγησία. Η ανάλυσή του θα ακολουθήσει στο επόμενο κεφάλαιο όπου θα παρατεθεί και το αντίστοιχο σύστημα ελέγχου κλειστού βρόχου.



Εικόνα 1.1: Σύστημα ελέγχου κλειστού βρόχου ολικής αναισθησίας

1.4 Αισθητήρια

Για την μέτρηση των τριών δομικών στοιχείων της αναισθησίας, οι αναισθησιολόγοι βασίζονται στις φυσιολογικές ενδείξεις του ασθενούς και συγκεκριμένα στον καρδιακό παλμό, στην αρτηριακή πίεση και στον αναπνευστικό ρυθμό. Οι ενδείξεις αυτές, βοηθούν τους ασκούμενους να αξιολογήσουν την κατάσταση και τις ανάγκες του ασθενή αλλά δεν είναι αρκετές για ένα σύστημα

ελέγχου με ανατροφοδότηση. Η ορθή λειτουργία ενός τέτοιου συστήματος βασίζεται σημαντικά στην ακρίβεια των αισθητήρων που θα επιλεχθούν προς χρήση.

1.4.1 Ύπνωση

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται από το 1940 για την παρακολούθηση και την μέτρηση της ύπνωσης του ασθενή είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η τεχνολογία αυτή, με την βοήθεια ηλεκτροδίων, τα οποία τοποθετούνται σε διάφορα σημεία του κρανίου, καταγράφει την δραστηριότητα του εγκεφάλου υπό μορφή κυμάτων. Ανάλογα με την δραστηριότητα των νευρώνων, τα εγκεφαλικά αυτά κύματα διαφέρουν σε ένταση και συχνότητα. Σε ασθενής υπό την επήρεια αναισθησίας παρατηρούνται βραδύτερα κύματα με μεγαλύτερα πλάτη. Πλέον έχουν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες και τεχνικές για την ερμηνεία των ενδείξεων ενός ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, γεγονός που έχει βοηθήσει τους αναισθησιολόγους να ανάγουν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με το επίπεδο ύπνωσης του ασθενή και τις ανάγκες του σε αναισθητικά φάρμακα. [1]

1.4.2 Αναλγησία

Η ποσοτικοποίηση της αναλγησίας έχει υπάρξει μεγάλη πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Ένας παράγοντας ο οποίος μεταβάλλεται όταν ο ασθενής βιώνει πόνο είναι η αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η εξαγωγή συμπερασμάτων βάση αυτής της μεταβολής δεν είναι ακριβής αφού υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως η απώλεια αίματος, η ηλικία και τυχόν προϋπάρχουσες ασθένειες. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση και την ποσοτικοποίηση της αναλγησίας είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, και η παρακολούθηση της μεταβολής του καρδιακού ρυθμού. Για την δεύτερη μέθοδο, οι τεχνολογίες παρακολούθησης που έχουν αναπτυχθεί είναι δύο: η Anemon I και η Amtec. Και οι δύο βασίζονται στο γεγονός ότι ο καρδιακός παλμός τείνει να είναι πιο σταθερός όταν ο οργανισμός βιώνει επίπονα ερεθίσματα. [1] Για την ερμηνεία των ενδείξεων έχει δημιουργηθεί ένας δείκτης στο εύρος τιμών 0-100. Η τιμή 100 αντιπροσωπεύει τη μέγιστη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όταν δηλαδή το υποκείμενο νιώθει πόνο, ενώ η τιμή 0 αντιστοιχεί σε συνθήκες χαλάρωσης. Τιμές του δείκτη από 70 και κάτω είναι επιθυμητές.

1.4.3 Παράλυση

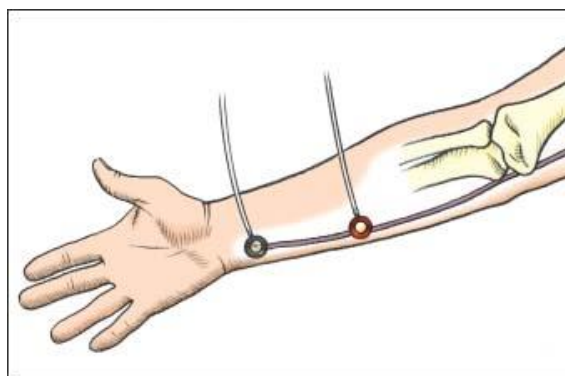
Για την ανάπτυξη του συστήματος που θα ακολουθήσει είναι πολύ σημαντική η κατανόηση της μεθόδου παρακολούθησης και μέτρησης της παράλυσης. Το επίπεδο του μυϊκού αποκλεισμού μπορεί να εκτιμηθεί εφαρμόζοντας ηλεκτρική

διέγερση σε κάποιο περιφερειακό νεύρο του υποκειμένου και μετρώντας την μυϊκή αντίδραση που προκλήθηκε. Το υπό επιλογή νεύρο πρέπει να πληροί 3 προϋποθέσεις:

1. Να σχετίζεται με έλεγχο κίνησης.
2. Να βρίσκεται κοντά στο δέρμα.
3. Η συστολή του μυ ή της μυϊκής ομάδας στην οποία ανήκει να είναι ορατή για παρακολούθηση.

Για την διέγερση ενός μυ, χρησιμοποιούνται ηλεκτρόδια ίδιας τεχνολογίας με αυτά του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Το αρνητικό ηλεκτρόδιο τοποθετείται απευθείας πάνω στο πιο επιφανειακό μέρος του νεύρου, ενώ το θετικό κατά μήκος της πορείας του, αποφεύγοντας την άμεση επαφή με τον μυ. Για την επιτυχή διέγερση των νευρικών ινών, χρειάζεται ρεύμα επαρκούς μεγέθους, μέχρι και 80mA, αλλά και διάρκειας η οποία συνήθως κυμαίνεται από 0.1 – 0.3 ms. Το ρεύμα το οποίο διεγείρει όλες τις νευρικές ίνες προκαλώντας μέγιστη μυϊκή σύσπαση, ονομάζεται με τον αγγλικό όρο *maximal stimulus*. Όταν πραγματοποιείται διέγερση περιφερειακού νεύρου, εφαρμόζεται ρεύμα 25% μεγαλύτερης έντασης από το *maximal stimulus* και ονομάζεται με τον αγγλικό όρο *supramaximal stimulus* [6].

Ανά τα χρόνια έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι μυϊκής διέγερσης. Το είδος που επιλέγεται κάθε φορά εξαρτάται από το φάρμακο νευρομυϊκού αποκλεισμού που χορηγείται στον ασθενή. Μία τέτοια μέθοδος, αναπτύχθηκε το 1970 από τους Hassan H. Ali, J.E Utting και Cecil Grey [7]. Τα αποτελέσματα της έρευνας έφεραν την ανάπτυξη ενός είδους διέγερσης που δεν απαιτεί την σύγκριση των αντιδράσεων των μυών με αυτές πριν την χορήγηση του νευρομυϊκού κατασταλτικού, όπως συμβαίνει στις άλλες μεθόδους. Ουσιαστικά, πραγματοποιείται διέγερση του ωλένιου νεύρου (Εικόνα 1.2) σε συχνότητα 2Hz, δηλαδή 4 συσπάσεις ανά 0.5 δευτερόλεπτα, φαινόμενο που επαναλαμβάνεται ανά 10 δευτερόλεπτα. Το ωλένιο νεύρο είναι περιφερειακό και για αυτό το λόγο εφαρμόζεται το λεγόμενο *supramaximal stimulus*.



Εικόνα1.2: Τοποθέτηση ηλεκτροδίων στο ωλένιο νεύρο

1.5 Πλεονεκτήματα και Προκλήσεις/Στόχοι της Διπλωματικής

Η εισαγωγή ενός συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου στη διαδικασία της χορήγησης ολικής αναισθησίας έχει πολλά να προσφέρει. Αρκετές έρευνες υποδεικνύουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών που υπόκεινται σε ολική αναισθησία,

λαμβάνουν υπερδοσολογία φαρμάκων. Αν και φαινόμενο που δεν αποτελεί ρίσκο για την ζωή τους, είναι υπεύθυνο για την αργή ανάρρωσή τους. Ένα σύστημα ανάδρασης με εξειδικευμένους αισθητήρες μπορεί να μειώσει την ποσότητα φαρμάκων που χορηγούνται και συνεπώς και τον χρόνο ανάρρωσης, γεγονός που θα μειώσει με τη σειρά του το κόστος της μετεγχειρητικής περίθαλψης του νοσοκομείου. Επιπλέον, όπως έχει προαναφερθεί, το έργο των αναισθησιολόγων θα διευκολυνθεί και έτσι θα είναι σε θέση να αφιερωθούν σε περισσότερες ενέργειες. Η εφαρμογή όλων των παραπάνω ωστόσο δεν είναι τόσο εύκολη. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η έντονη μεταβλητότητα που παρατηρείται από ασθενή σε ασθενή μειώνει την ακρίβεια των μαθηματικών μοντέλων που έχουν δημιουργηθεί. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή της σταθερότητας του ελεγκτή και επομένως της απόδοσής του. Τέλος, η αποδοτικότητα ενός τέτοιου συστήματος ελέγχου απαιτεί την άριστη λειτουργία των αισθητηρίων, τομέας ο οποίος χρήζει βελτίωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

Στόχος του συγκεκριμένου κεφαλαίου είναι η παρουσίαση των μαθηματικών μοντέλων με βάση τα οποία περιγράφεται το επίπεδο της νευρομυϊκής απόκρισης του ασθενή. Η ολοκλήρωση της μαθηματικής τους ανάλυσης ακολουθείται από την προσομοίωσή τους με χρήση του λογισμικού Matlab, με σκοπό την οπτικοποίηση και την εξαγωγή συμπερασμάτων. Τονίζεται η μεγάλη σημασία της ανάπτυξης ενός εξακριβωμένου μοντέλου έτσι ώστε να αποτελέσει την βάση ανάπτυξης ελεγκτών στην συνέχεια.

2.1 Φαρμακολογική Μοντελοποίηση

Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για τον έλεγχο της ολικής αναισθησίας με ανάδραση είναι η κατανόηση της σχέσης μεταξύ της χορηγούμενης αναισθητικής δόσης και της επίδρασής της στο υποκείμενο (τον/την ασθενή). Οι επιστήμονες για να το επιτύχουν αυτό βασίζονται σε δύο μοντέλα, το Pharmacokinetic και το Pharmacodynamic.

2.1.1 Pharmacokinetic Model

Το συγκεκριμένο μοντέλο, περιγράφει την μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από την χορήγηση δόσης [1] και περιγράφεται από την σχέση:

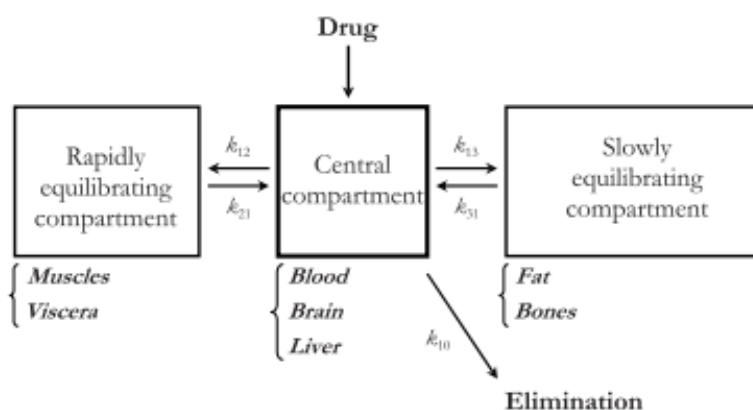
$$PK(s) = \frac{C_p(s)}{I(s)} \quad (2.1)$$

Όπου, το $PK(s)$ αναφέρεται στο pharmacokinetic model, το $C_p(s)$ αντιπροσωπεύει την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα του ασθενή, μετρούμενο σε $mg * ml^{-1}$, και το $I(s)$ την χορηγούμενη δόση, μετρούμενο σε $g * s^{-1}$.

Αφού γίνει η χορήγηση του φαρμάκου, ακολουθεί η διαδικασία της απορρόφησής του από τον οργανισμό. Σε αυτό το στάδιο, η αγωγή αναμειγνύεται γρήγορα στο αίμα και το συκώτι με αποτέλεσμα η συγκέντρωσή της στο πλάσμα να παίρνει την υψηλότερη τιμή της. Στη συνέχεια, μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, το φάρμακο διανέμεται στους ιστούς του σώματος. Η κατανομή του εξαρτάται κυρίως από την λιποδιαλυτότητά του [1].

2.1.2 Mammillary Compartment Model

Για την περιγραφή της κατανομής των αναισθητικών φαρμάκων στο ανθρώπινο σώμα, οι ειδικοί χρησιμοποιούν το λεγόμενο *Mammillary Compartment Model*. Η δράση των περισσότερων αναισθητικών φαρμάκων μπορεί να μοντελοποιηθεί με την χρήση ενός τέτοιου μοντέλου τριών τμημάτων. Κάθε τμήμα (compartment) αντιπροσωπεύει μία ομάδα ιστών με παρόμοιες ιδιότητες κατανομής και απορρόφησης φαρμάκων. Ουσιαστικά, το ανθρώπινο σώμα χωρίζεται σε 3 τμήματα: ένα κεντρικό το οποίο περιλαμβάνει το αίμα, το συκώτι και τον εγκέφαλο, ένα μεγαλύτερο το οποίο περιλαμβάνει τους μύες και τέλος, αυτόπου περιλαμβάνει τα οστά και το λίπος. Στην Εικόνα 2.1 ακολουθεί η σχηματική αναπαράσταση ενός τέτοιου μοντέλου [1].



Εικόνα 2.1: *Mammillary Compartment Model* [1]

Αφού γίνει η χορήγηση της αγωγής στο κεντρικό τμήμα, ακολουθεί η κατανομή της στα υπόλοιπα τμήματα σύμφωνα με τις χρονικές σταθερές k_{12} , k_{13} , k_{21} , k_{31} και k_{10} . Η τελευταία σταθερά αφορά τον ρυθμό με τον οποίο ο ανθρώπινος οργανισμός απομακρύνει το φάρμακο από το σώμα.

2.1.3 Pharmacodynamic Model

Ο ρόλος του συγκεκριμένου μοντέλου είναι η μαθηματική περιγραφή της παρατηρούμενης επίδρασης του φαρμάκου συναρτήσει της συγκέντρωσής του στο πλάσμα:

$$PD(s) = \frac{E(s)}{C_p(s)} \quad (2.2)$$

Όπου $E(s)$ η επίδραση του αναισθητικού φαρμάκου.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ένα τέτοιο μοντέλο δεν είναι μοναδικό καθώς σε κάθε περίπτωση περιγράφει μία από τις πιθανές επιδράσεις της αγωγής.

2.2 Περιγραφή Μαθηματικών Μοντέλων

Οι αναισθησιολόγοι, για την επιτυχή παράλυση του ασθενούς, χορηγούν αρχικά μία γρήγορη δόση νευρομυϊκού ανασταλτικού, προσαρμοσμένη στο βάρος του. Για την ουσία Atracurium, που χρησιμοποιείται σε αυτή τη μελέτη, η δοσολογία είναι 500 $\mu\text{g/kg}$. Στη συνέχεια, κατά την φάση της *maintenance* (διατήρησης/συντήρησης), πρέπει να διατηρηθεί το επίπεδο παράλυσης στο 10%. Για την μαθηματική περιγραφή της *pharmacokinetic/pharmacodynamic* (PK/PD) αντίδρασης του ανθρώπινου σώματος στην παραπάνω διαδικασία, χρησιμοποιείται ένα μοντέλο Wiener. Οι πολλές παράμετροι του σε συνδυασμό με την μεγάλη μεταβλητότητα που παρατηρείται από ασθενή σε ασθενή, έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός δεύτερου μοντέλου, ονόματι Parsimoniously Parameterized Model (PP), το οποίο φέρει λιγότερες μεταβλητές και είναι εξίσου αξιόπιστο. Στη συνέχεια θα αναλυθούν και τα δύο μοντέλα με έμφαση στο PP, καθώς θα παρουσιαστεί και η γραμμικοποίησή του.

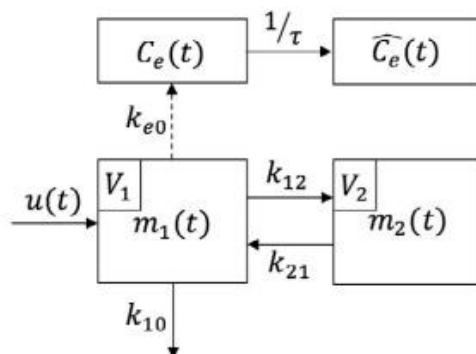
2.2.1 Μοντέλο PK/PD

Το μοντέλο Wiener PK/PD, περιγράφει το επίπεδο παράλυσης και αποτελείται από ένα γραμμικό και ένα μη-γραμμικό τμήμα. Το γραμμικό τμήμα του, PK, περιέχει το λεγόμενο Mammillary μοντέλο δύο τμημάτων (*mammillary* δηλώνεται με ελληνικά ως μαστικά σώματα ή μαστία), αντί για τρία όπως παρουσιάστηκε προηγουμένως, το οποίο περιγράφει την κατανομή και την απομάκρυνση της αγωγής από το σώμα του ασθενούς. [8] Η έξοδος του PK είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα και αποτελεί και την είσοδο του PD μοντέλου. Το μη-γραμμικό τμήμα του μοντέλου, PD, αποτελείται από μία συνάρτηση Hill, η οποία συσχετίζει την συγκέντρωση του φαρμάκου $C_e(t)$ με την κλινική επίδραση $r(t)$, με το ποσοστό δηλαδή κατά το οποίο έχει κατασταλεί η μυϊκή αντίδραση. Σύμφωνα με την αναφορά [9] το κανονικό μοντέλο PK/PD αδυνατεί να περιγράψει με ακρίβεια την διαδικασία και για αυτό το λόγο προτείνεται και εφαρμόζεται μία τροποποίηση αυτού. Ουσιαστικά, προστίθεται ένα επιπλέον τμήμα στο *Mammillary* μοντέλο του οποίου η συγκέντρωση, \hat{C}_e , γίνεται η είσοδος για την συνάρτηση Hill. Στην εικόνα 2.2 φαίνεται το τροποποιημένο αυτό μοντέλο.

Όπου

- $u(t)$ [$\mu\text{g} * \text{kg}^{-1} * \text{min}^{-1}$]: ο ρυθμός χορήγησης του Atracurium
- $m_1(t)$ [$\frac{\mu\text{g}}{\text{kg}}$], $m_2(t)$ [$\frac{\mu\text{g}}{\text{kg}}$]: οι μάζες του φαρμάκου στο κεντρικό και στο περιφερειακό τμήμα αντίστοιχα, καθώς και οι μεταβλητές κατάστασης του μοντέλου
- V_1, V_2 [$\frac{\text{ml}}{\text{kg}}$]: οι όγκοι του φαρμάκου στα δυο τμήματα (ml φαρμάκου ανά κιλό ασθενή)
- k_{12}, k_{21}, k_{e0} [min^{-1}]: ο ρυθμός μετακίνησης του φαρμάκου από το ένα τμήμα στο άλλο

- $k_{10} [min^{-1}]$: ο ρυθμός αποβολής του φαρμάκου από το σώμα
- $C_e(t) \left[\frac{\mu g}{ml} \right]$ και $C_e(t) \left[\frac{\mu g}{ml} \right]$: οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο τμήμα όπου μετρείται η επίδραση και στο επιπρόσθετο τμήμα
- $\tau [min^{-1}]$: χρονική σταθερά



Εικόνα 2.2: Mammillary two compartment model

Οι εξισώσεις κατάστασης του μοντέλου PK είναι:

$$\frac{dm_1(t)}{dt} = -(k_{10} + k_{12}) * m_1(t) + k_{21} * m_2(t) + u(t) \quad (2.3)$$

$$\frac{dm_2(t)}{dt} = k_{12} * m_1(t) + k_{21} * m_2(t) \quad (2.4)$$

Όλες οι σταθερές k_{ij} εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς και υπολογίζονται όπως φαίνεται παρακάτω:

$$k_{10} = \frac{C_l}{V_1} \quad (2.5)$$

Όπου C_l (clearance) ο βαθμός κατά τον οποίο έχει απομακρυνθεί το φάρμακο από τον οργανισμό.

$$k_{21} = \frac{\alpha * \beta}{k_{10}} \quad (2.6)$$

$$k_{12} = a + b - k_{10} - k_{21} \quad (2.7)$$

Όπου: $\alpha = \frac{\log(2)}{t_{1/2}^\alpha}$ και $\beta = \frac{\log(2)}{t_{1/2}^\beta}$ με $t_{1/2}^\alpha, t_{1/2}^\beta$ εξαρτώμενες από τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Η έξοδος του PK είναι η συγκέντρωση του Atracurium στο πλάσμα του αίματος του υποκειμένου:

$$C_p(t) = \frac{m_1(t)}{V_1} \quad (2.8)$$

Από την αναφορά [8] παρουσιάζεται ο Πίνακας 1 με τα δεδομένα 12 ασθενών για τον υπολογισμό των παραπάνω τιμών.

Πίνακας 1: Στοιχεία Ασθενών [8]

ID	Weight [kg]	V_1 [ml/kg]	C_l [ml/min/kg]	$t_{\frac{1}{2}}^{\alpha}$ [min]	$t_{\frac{1}{2}}^{\beta}$ [min]
1	65	46	5	2.8	21.7
2	66	42	4.9	1.6	23.1
3	58	47	6	1.7	16.9
4	89	34	5.7	1.3	21.7
5	80	25	4.8	1.4	20.4
6	63	69	6.5	2.3	19.8
7	80	78	6.2	2.2	19.8
8	97	43	4.4	2	19
9	91	28	5.5	1	17.8
10	79	51	5.5	2.7	22.4
11	69	53	4.9	2.4	16.1
12	66	76	6.4	3.3	20.6

Οι σχέσεις που συνδέουν την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, $C_p(t)$, με τις $C_e(t)$ και $\dot{C}_e(t)$ είναι:

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = k_{e0} * (C_p(t) - C_e(t)) \quad (2.9)$$

$$\frac{d\dot{C}_e(t)}{dt} = \frac{1}{\tau} * (C_e(t) - \dot{C}_e(t)) \quad (2.10)$$

Οι μεταβλητές k_{e0} και τ εξαρτώνται και αυτές από τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Παρόλα αυτά, σε αυτή τη μελέτη, το $k_{e0} = 0.1 \text{ min}^{-1}$ σταθερά και είναι μια ικανοποιητική μέση τιμή για όλους τους ασθενείς. Με παρόμοια λογική και το τ παίρνει σταθερή τιμή. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται όπως φαίνεται παρακάτω:

$$\tau = |\overline{T_{10std}} - \overline{T_{10real}}| = 6.2670 [\text{min}] \quad (2.11)$$

Είναι δηλαδή η διαφορά μεταξύ του μέσου χρόνου που απαιτείται ώστε το επίπεδο νευρομυϊκού αποκλεισμού των 12 παραπάνω ασθενών να φτάνει το 10% και του αντίστοιχου μέσου χρόνου πραγματικών ασθενών από την μελέτη [10].

Η εξίσωση Hill, η οποία συνδέει την επιπρόσθετη συγκέντρωση του φαρμάκου $\dot{C}_e(t)$ με την κλινική επίδραση $r(t)$ είναι:

$$r(t) = \frac{100 * C_{50}^{\gamma}}{C_{50}^{\gamma} + C_e^{\gamma}(t)} \quad (2.12)$$

Όπου $C_{50} [\frac{\mu g}{ml}]$ και γ είναι και αυτά εξαρτώμενα από τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενή και σταθερά στις τιμές $C_{50} = 0.625$ και $\gamma = 4.25$.

Η κλινική επίδραση $r(t)$ [%] αντιστοιχεί στο ποσοστό του νευρομυϊκού αποκλεισμού που αναγράφεται και στον TOF αισθητήρα.

2.2.2 Μοντέλο PP

Το βασικό πρόβλημα με το προηγούμενο μοντέλο είναι το μεγάλο πλήθος παραμέτρων οι οποίες εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά κάθε υποκειμένου. Το γεγονός, αυτό σε συνδυασμό με την μεγάλη μεταβλητότητα που συναντάται από ασθενή σε ασθενή οδήγησε στην ανάπτυξη του μοντέλου PP (Parametrized Parsimonious Model). Αποτελεί και αυτό μοντέλο Wiener έχοντας ένα γραμμικό τμήμα ακολουθούμενο από μία μη-γραμμική συνάρτηση Hill, με 2 μόνο παραμέτρους εξαρτώμενες από τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε αντίθεση με τις 8 του PK/PD μοντέλου.

Σύμφωνα με την αναφορά [11], το γραμμικό τμήμα του αποτελείται από ένα σύστημα 3^{ης} τάξης, το οποίο περιγράφει την σχέση του ρυθμού χορήγησης του φαρμάκου $u(t)$ [$\mu g * kg^{-1} * min^{-1}$] με την μεταβλητή κατάστασης $x_3(t)$ [$\mu g * ml^{-1}$]:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_3 * a * x_1(t) + k_3 * a * u(t) \quad (2.13)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_2 * a * x_1(t) - k_2 * a * x_2(t) \quad (2.14)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = k_1 * a * x_2(t) - k_1 * a * x_3(t) \quad (2.15)$$

Οι μεταβλητές $x_1(t)$, $x_2(t)$ και $x_3(t)$ είναι οι μεταβλητές κατάστασης του προβλήματος, ενώ τα k_1 , k_2 και k_3 είναι σταθερές στις τιμές 1, 4 και 10 αντίστοιχα. Η παράμετρος a είναι η μόνη που εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Η $x_3(t)$ είναι αυτή που συνδέεται με την έξοδο του προβλήματος μέσω της συνάρτησης Hill:

$$r(t) = \frac{100 * \overline{C_{50}^Y}}{\overline{C_{50}^Y} + x_3^Y(t)} \quad (2.16)$$

Σύμφωνα με την αναφορά [12] το $\overline{C_{50}^Y}$, για το συγκεκριμένο μοντέλο, μπορεί να έχει σταθερή τιμή ίση με 3.2425 [$\mu g * ml^{-1}$] και έτσι οι μόνες παράμετροι που εξαρτώνται από τους ασθενείς είναι το a και το γ .

Η γραμμικοποίηση ενός μοντέλου είναι μια προσέγγιση που χρησιμοποιείται συχνά, καθώς πολλές φορές για τα γραμμικά μοντέλα υπάρχουν περισσότερα εργαλεία για άντληση πληροφοριών και υπολογισμό λύσεων. Έτσι και εδώ, εφαρμόστηκε γραμμικοποίηση του μοντέλου PP με σκοπό την σύγκριση των λύσεων του με αυτές του μη γραμμικοποιημένου, διαδικασία που θα αναλυθεί στο επόμενο υποκεφάλαιο.

Για την γραμμικοποίηση του συγκεκριμένου προβλήματος έγινε χρήση της ανάπτυξης σε σειρά Taylor γύρω από το σημείο μόνιμης κατάστασης $x_i(t_s) = x_{is}$ με $i=1, 2, 3$. Τα σημεία μόνιμης κατάστασης για τις (2.13), (2.14), (2.15) είναι τα:

$$x_1(t_s) = x_{1s} = 0$$

$$x_2(t_s) = x_{2s} = 0$$

$$x_3(t_s) = x_{3s} = 0$$

Με αντικατάσταση των γνωστών τιμών, το μοντέλο PP γίνεται:

$$\dot{x}_1 = -10 * a * x_1 + 10 * a * u \quad (2.17)$$

$$\dot{x}_2 = 4 * a * x_1 - 4 * a * x_2 \quad (2.18)$$

$$\dot{x}_3 = a * x_2 - a * x_3 \quad (2.19)$$

Η κλινική επίδραση τίθεται $r(t) = x_4$ και υπολογίζεται η παράγωγός της ως προς το $x_3(t)$:

$$\dot{x}_4 = \left[\frac{100 * \overline{C_{50}^\gamma}}{C_{50}^\gamma + x_3^\gamma(t)} \right]' = - \frac{100 * \gamma * C_{50}^\gamma * x_3^{\gamma-1}}{(C_{50}^\gamma + x_3^\gamma)^2} \quad (2.20)$$

Κάθε διαφορά ορίζεται ως $x_i - x_{is} = x'_i$

Στη συνέχεια, εφαρμόζεται ανάπτυξη σε σειρά Taylor γύρω από το αρχικό σημείο $x_3(t_s) = x_{3s}$ για την (2.20):

$$\begin{aligned} \dot{x}'_4 &= \frac{d(x_4 - x_{4s})}{dt} = \left[- \frac{100 * \gamma * C_{50}^\gamma * x_{3s}^{\gamma-1}}{(C_{50}^\gamma + x_{3s}^\gamma)^2} \right]' * (x_3 - x_{3s}) = \\ &= - \frac{(100 * \gamma * (\gamma - 1) * C_{50}^\gamma * x_{3s}^{\gamma-2}) * (C_{50}^\gamma + x_{3s}^\gamma)^2 - (200 * \gamma^2 * C_{50}^\gamma * x_{3s}^{2\gamma-2}) * (C_{50}^\gamma + x_{3s}^\gamma)}{(C_{50}^\gamma + x_{3s}^\gamma)^4} * x'_3 \\ &\Rightarrow \dot{x}'_4 = \frac{(100 * \gamma * C_{50}^\gamma * x_{3s}^{\gamma-2}) * [C_{50}^\gamma * (\gamma - 1) - x_{3s}^\gamma * (\gamma + 1)]}{(C_{50}^\gamma + x_{3s}^\gamma)^3} * x'_3 \end{aligned}$$

Αντίστοιχα γίνεται και για τις υπόλοιπες 3 εξισώσεις, (2.13), (2.14), (2.15):

$$\dot{x}'_1 = -10 * a * (x_1 - x_{1s}) + 10 * a * (u - u_s) = -10 * a * x'_1 + 10 * a * u'$$

$$\dot{x}'_2 = 4 * a * (x_1 - x_{1s}) - 4 * a * (x_2 - x_{2s}) = 4 * a * x'_1 - 4 * a * x'_2$$

$$\dot{x}'_3 = a * (x_2 - x_{2s}) - a * (x_3 - x_{3s}) = a * x'_2 - a * x'_3$$

Τελικά, το σύστημα καταλήγει στην επιθυμητή μορφή η οποία είναι:

$$\dot{x}(t) = A * x(t) + B * u(t) \Rightarrow$$

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1' \\ \dot{x}_2' \\ \dot{x}_3' \\ \dot{x}_4' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -10 * \alpha & 0 & 0 \\ 4 * \alpha & -4 * \alpha & 0 \\ 0 & \alpha & -\alpha \\ 0 & 0 & \frac{(100 * \gamma * C_{50}^\gamma * x_{3s}^{\gamma-2}) * [C_{50}^\gamma * (\gamma - 1) - x_{3s}^\gamma * (\gamma + 1)]}{(C_{50}^\gamma + x_{3s}^\gamma)^3} \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} x_1' \\ x_2' \\ x_3' \\ x_4' \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 10 * \alpha \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} * u'$$

$$y(t) = C * x(t) + D * u(t) \Rightarrow$$

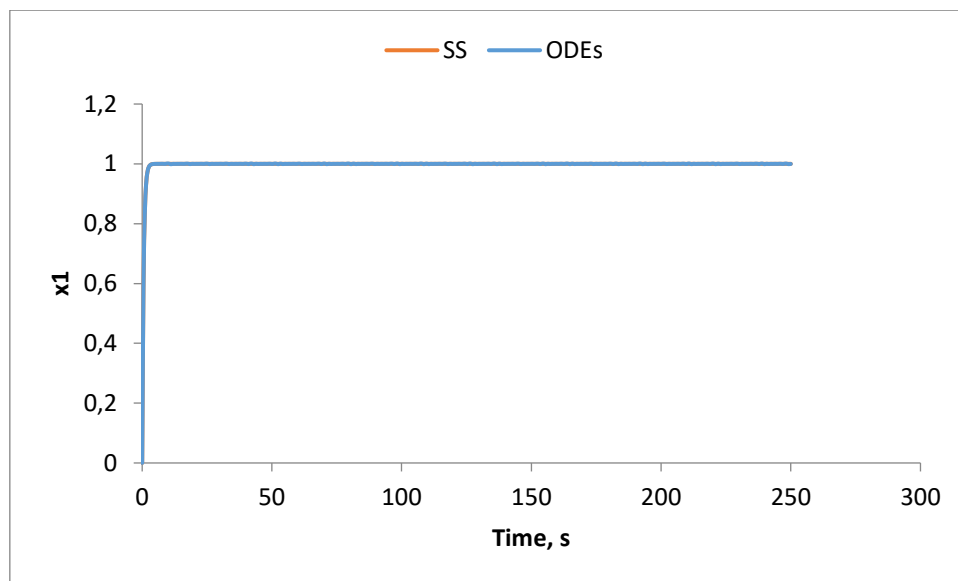
$$y' = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1] * \begin{bmatrix} x_1' \\ x_2' \\ x_3' \\ x_4' \end{bmatrix} + 0 * u'$$

2.3 Προσομοίωση και Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

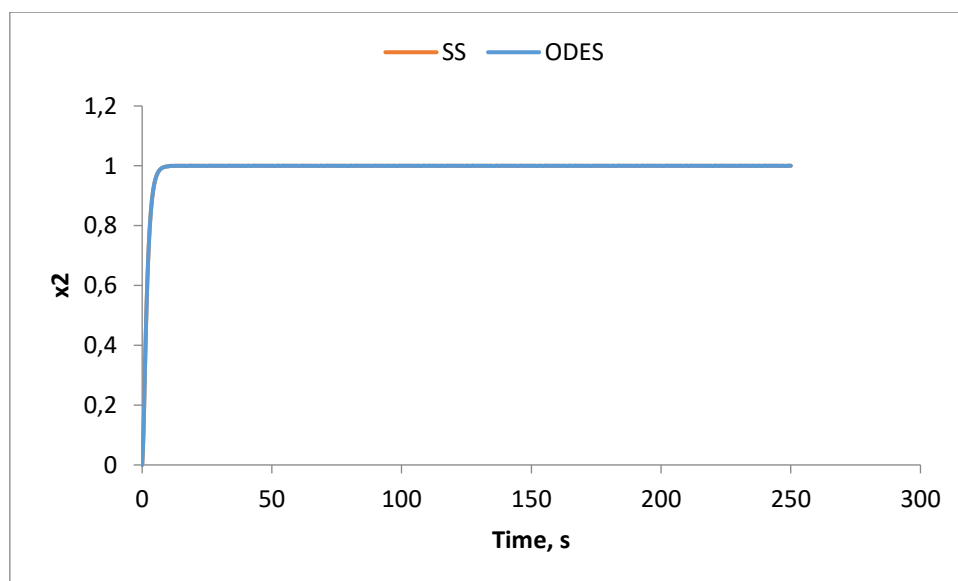
Με σκοπό την σύγκριση και την εξαγωγή συμπερασμάτων, έγινε κωδικοποίηση του μοντέλου PP και της γραμμικοποιημένης εκδοχής του στο λογισμικό Matlab. Για κάθε μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες διαφορικές εξισώσεις που παρουσιάστηκαν προηγουμένως, με τα δεδομένα των 12 ασθενών του Πίνακα 1. Δημιουργήθηκαν δύο αρχεία κώδικα, το «PP_Model.m» και το «SS_Model.m», με το δεύτερο να αντιστοιχεί στην γραμμικοποιημένη μορφή. Επιπλέον, έγινε καταχώρηση του Πίνακα 1 σε ένα αρχείο excel, έτσι ώστε και τα δύο μοντέλα να λαμβάνουν τα δεδομένα από εκεί. Και στα δύο αρχεία, επιλέγεται κάθε φορά ένας από τους 12 ασθενείς για τον οποίο θα γίνει επίλυση του προβλήματος. Στη συνέχεια, αρχικοποιούνται και υπολογίζονται τα αντίστοιχα δεδομένα. Για το PP_Model, αφού ολοκληρώθηκε η παραπάνω διαδικασία για τον επιλαχόντα ασθενή, αρχικοποιήθηκαν οι μεταβλητές κατάστασης καθώς και οι διαφορικές εξισώσεις του μοντέλου στο πεδίο του χρόνου. Δόθηκαν αρχικές τιμές στις μεταβλητές $x_1 = x_2 = x_3 = 0$ και $r(t) = x_4 = 100$, αφού στην αρχική κατάσταση η μυϊκή αντίδραση είναι στο 100%, και πραγματοποιήθηκε η επίλυση του προβλήματος καθώς και η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων. Παρόμοια προσέγγιση πραγματοποιήθηκε και για το SS_Model, με τη διαφορά ότι γίνεται κάθε φορά έλεγχος σχετικά με την ευστάθεια, την παρατηρησιμότητα και την ελεγχσιμότητα του συστήματος. Επιπλέον, το πρόβλημα αρχικοποιείται στο πεδίο Laplace και έπειτα επιλύεται και επιστρέφει τις λύσεις και τα αντίστοιχα διαγράμματα στο πεδίο του χρόνου.

Για την προσομοίωση επιλέχθηκαν 4 ασθενείς από τους 12, με κριτήριο επιλογής την εμφανή διαφορά στα κιλά τους. Αυτοί ήταν ο ασθενής 1, ο 3, ο 5 και ο 8. Ξεκινώντας από τον ασθενή 1, για ρυθμό χορήγησης φαρμάκου $u(t) = 1 [\mu g * kg^{-1} * min^{-1}]$, φαίνονται παρακάτω τα διαγράμματα $x_1 - t, x_2 - t, x_3 -$

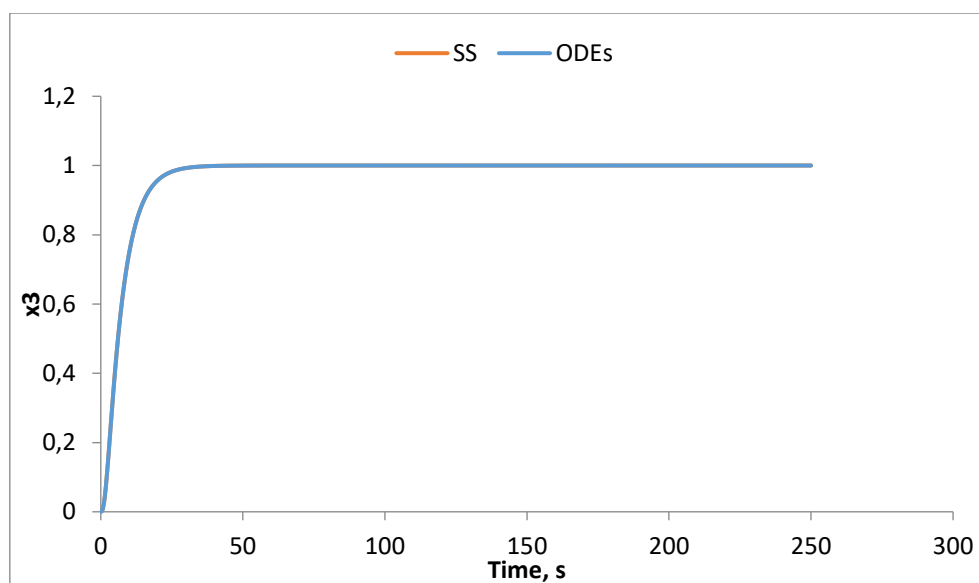
t και $r - t$ και για τα δύο μοντέλα, PP (ODEs – Ordinary Differential Equations) και SS.



Εικόνα 2.3: Απόκριση x_1 - t , Ασθενής 1, Βάρος 65kg

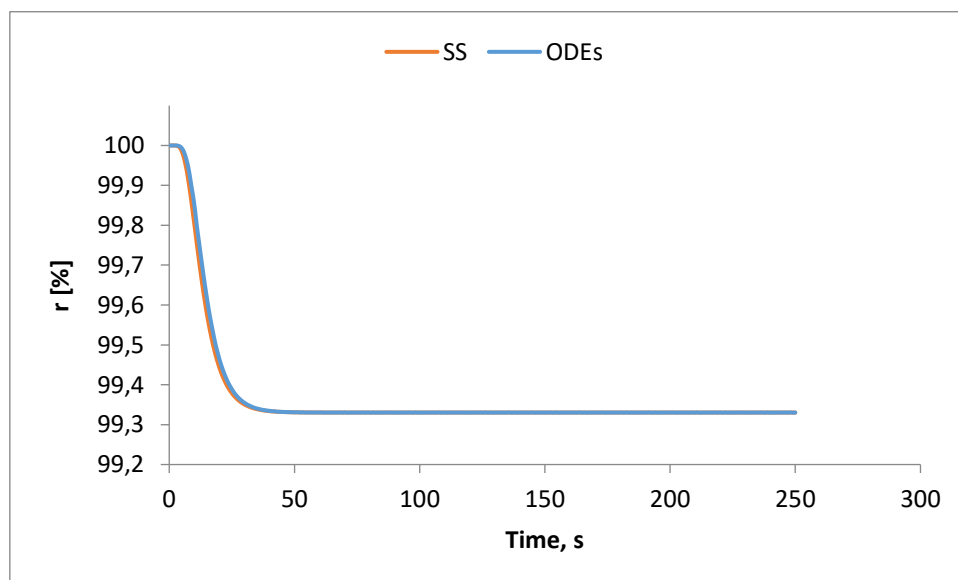


Εικόνα 2.4: Απόκριση x_2 - t , Ασθενής 1, Βάρος 65kg



Εικόνα 2.5: Απόκριση x_3-t , Ασθενής 1, Βάρος 65 kg

Στις εικόνες 2.3, 2.4 και 2.5 φαίνονται οι αποκρίσεις των μεταβλητών κατάστασης του προβλήματος σε σχέση με το χρόνο. Η συμφωνία των αποτελεσμάτων του γραμμικοποιημένου με το μη γραμμικοποιημένο μοντέλο είναι πολύ έντονη και στα τρία διαγράμματα, αφού οι γραφικές παραστάσεις ταυτίζονται. Οι τιμές των μεταβλητών αυξάνουν με γρήγορο ρυθμό μέχρι να φτάσουν στην επιθυμητή τιμή 1 όπου και σταθεροποιούνται.

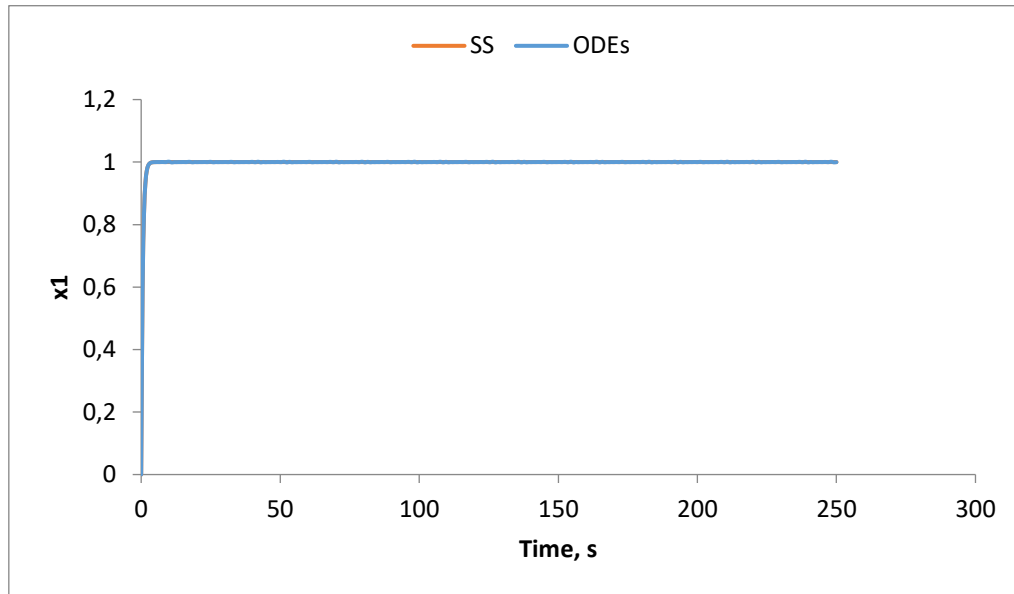


Εικόνα 2.6: Απόκριση κλινικής επίδρασης σε σχέση με τον χρόνο, Ασθενής 1, Βάρος 65kg

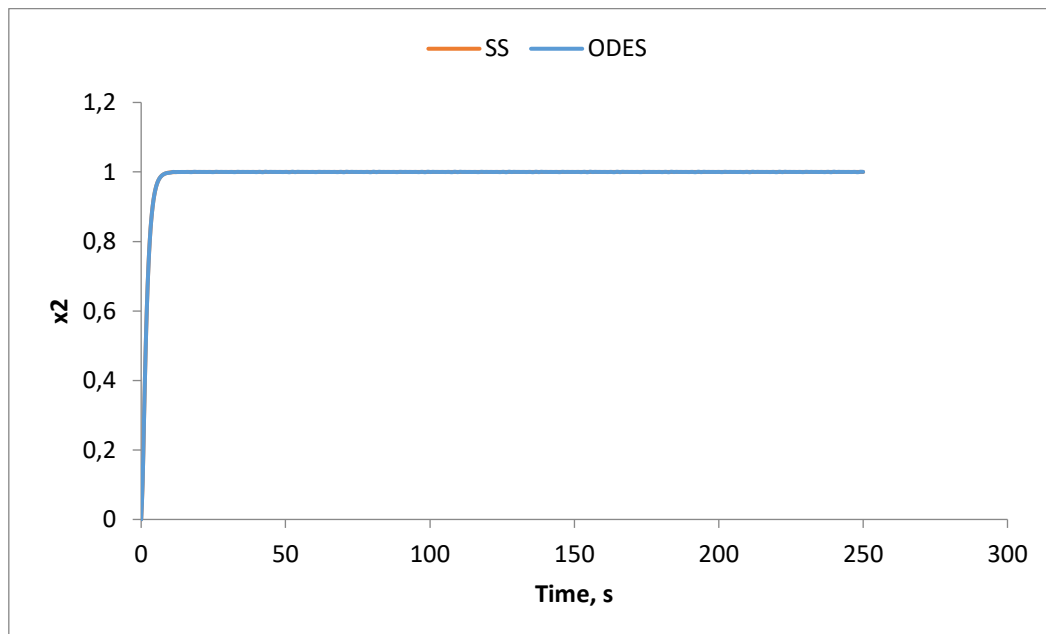
Όπως και στα προηγούμενα διαγράμματα έτσι και σε αυτό τα δύο μοντέλα ταυτίζονται σε μεγάλο βαθμό. Στα πρώτα 30 περίπου δευτερόλεπτα παρατηρείται μία πολύ μικρή απόκλιση, με το γραμμικοποιημένο να έχει ελάχιστα γρηγορότερη

απόκριση. Ωστόσο, μετά τα πρώτα 30 δευτερόλεπτα παρατηρείται σταθεροποίηση και των δύο στην τιμή $r(t) = 99.33\%$. Εξάγεται έτσι το συμπέρασμα, ότι για ρυθμό χορήγησης Atracurium $u(t) = 1 [\mu g * kg^{-1} * min^{-1}]$ στον ασθενή 1, χρειάζονται περίπου 30 δευτερόλεπτα ώστε οι μυϊκές του αντιδράσεις να μειωθούν στο 99.33%.

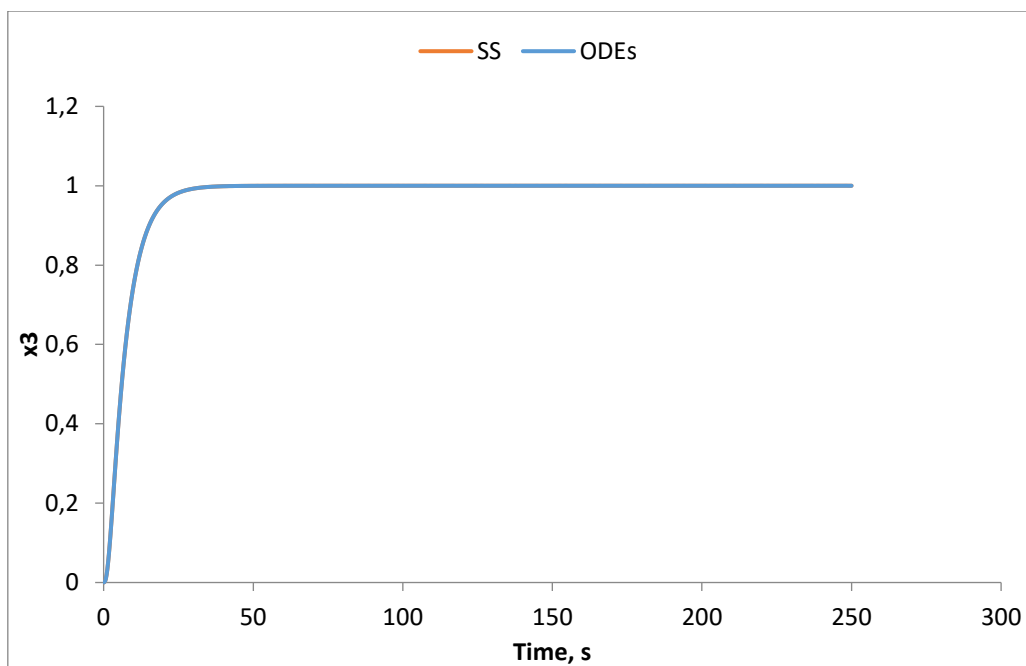
Όμοια ανάλυση πραγματοποιήθηκε και για τον ασθενή 3 του Πίνακα 1:



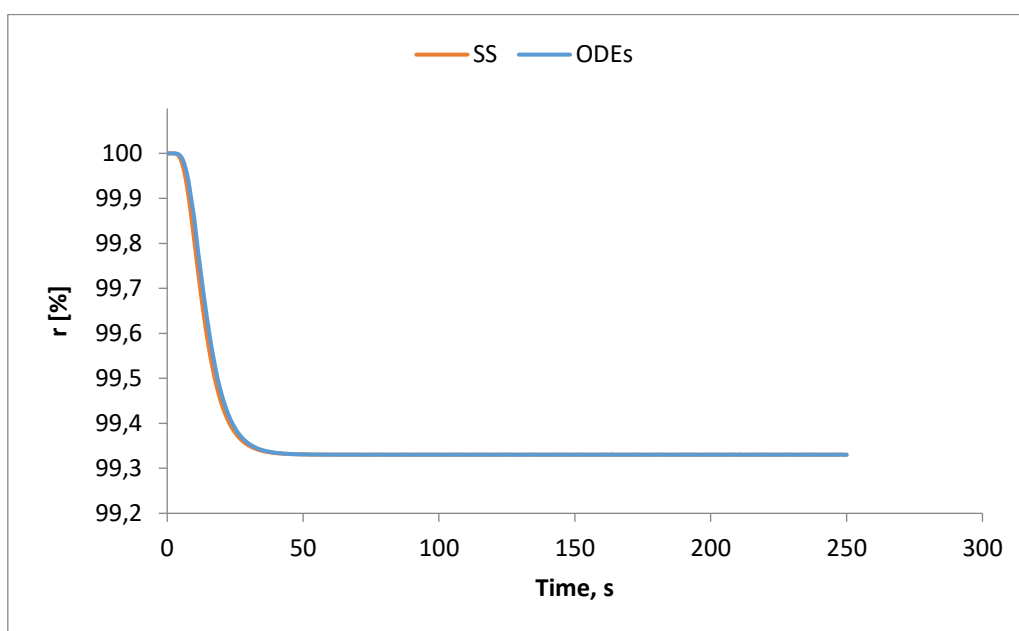
Εικόνα 2.7: Απόκριση $x1-t$, Ασθενής 3, Βάρος 58kg



Εικόνα 2.8: Απόκριση $x2-t$, Ασθενής 3, Βάρος 58kg



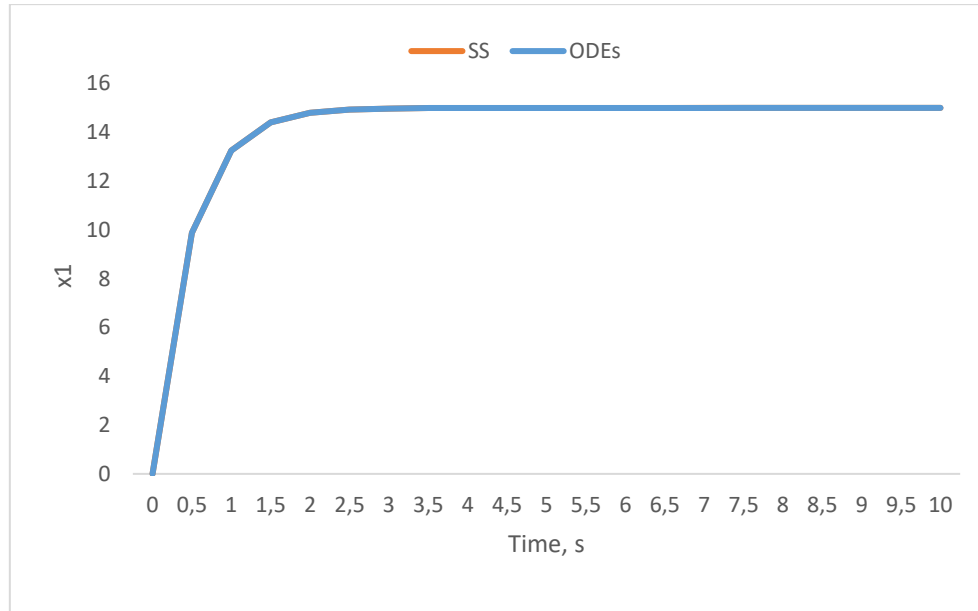
Εικόνα 2.9: Απόκριση x_3 - t , Ασθενής 3, Βάρος 58kg



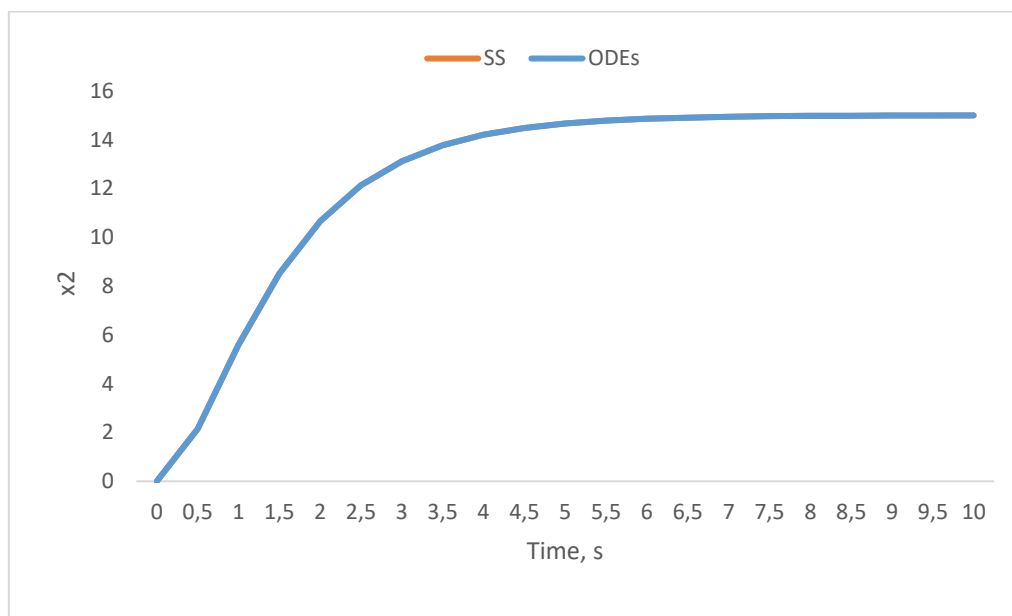
Εικόνα 2.10: Απόκριση κλινικής επίδρασης σε σχέση με το χρόνο, Ασθενής 3, Βάρος 58kg

Όπως φαίνεται και στις εικόνες 2.7, 2.8, 2.9 και 2.10, ο ασθενής 3 αν και φέρει διαφορετικά χαρακτηριστικά από τον 1, παρουσιάζει πανομοιότυπες αντιδράσεις στην χορήγηση $u(t) = 1 [\mu g * kg^{-1} * min^{-1}]$ φαρμάκου και στα δύο μοντέλα. Οι μεταβλητές x_1, x_2 και x_3 αυξάνουν με γρήγορο ρυθμό μέχρι την σταθεροποίησή τους στην τιμή 1. Επιπλέον, για ρυθμό χορήγησης Atracurium $u(t) = 1 [\mu g * kg^{-1} * min^{-1}]$, χρειάζεται και αυτός περίπου 30 δευτερόλεπτα ώστε οι μυϊκές του αντιδράσεις να μειωθούν στο 99.33%.

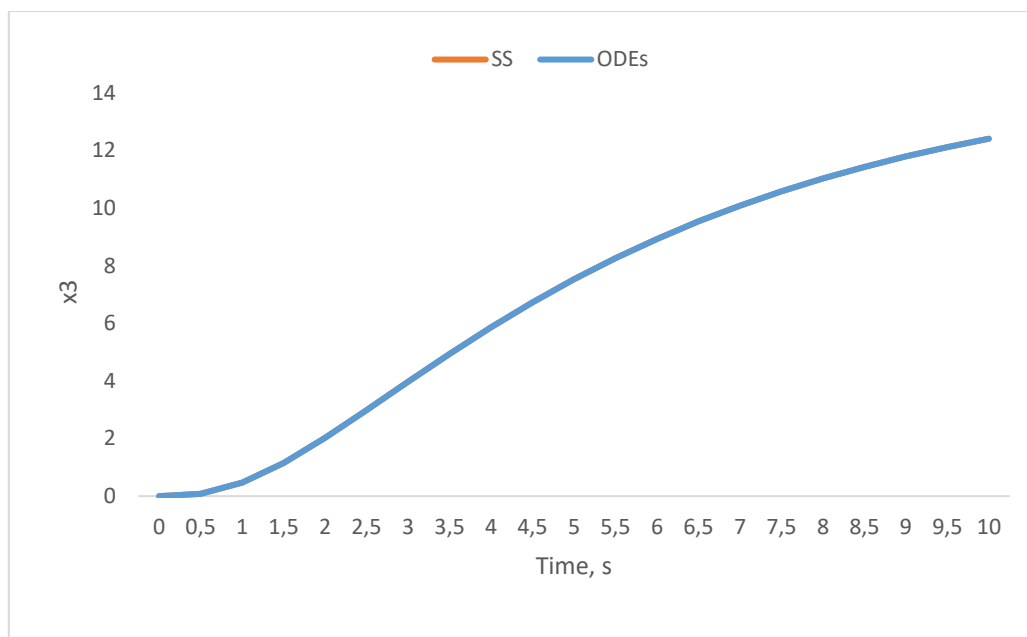
Ο επόμενος ασθενής για τον οποίο έγινε προσομοίωση είναι ο ασθενής 5. Σε αυτή την περίπτωση δόθηκε η τιμή $u(t) = 15 [\mu g * kg^{-1} * min^{-1}]$ στο ρυθμό χορήγησης της αγωγής και πάρθηκαν τα παρακάτω διαγράμματα:



Εικόνα 2.11: Απόκριση x_1 - t , Ασθενής 5, Βάρος 80kg

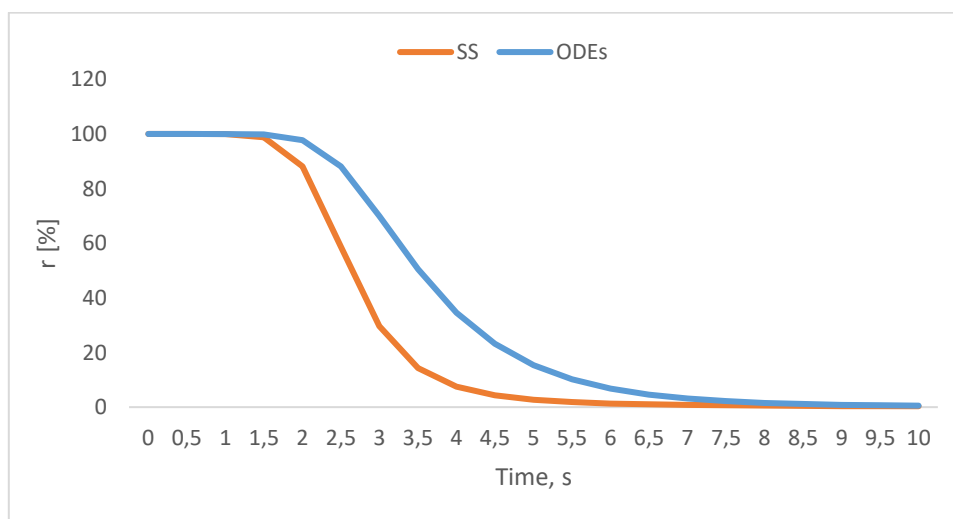


Εικόνα 2.12: Απόκριση x_2 - t , Ασθενής 5, Βάρος 80kg



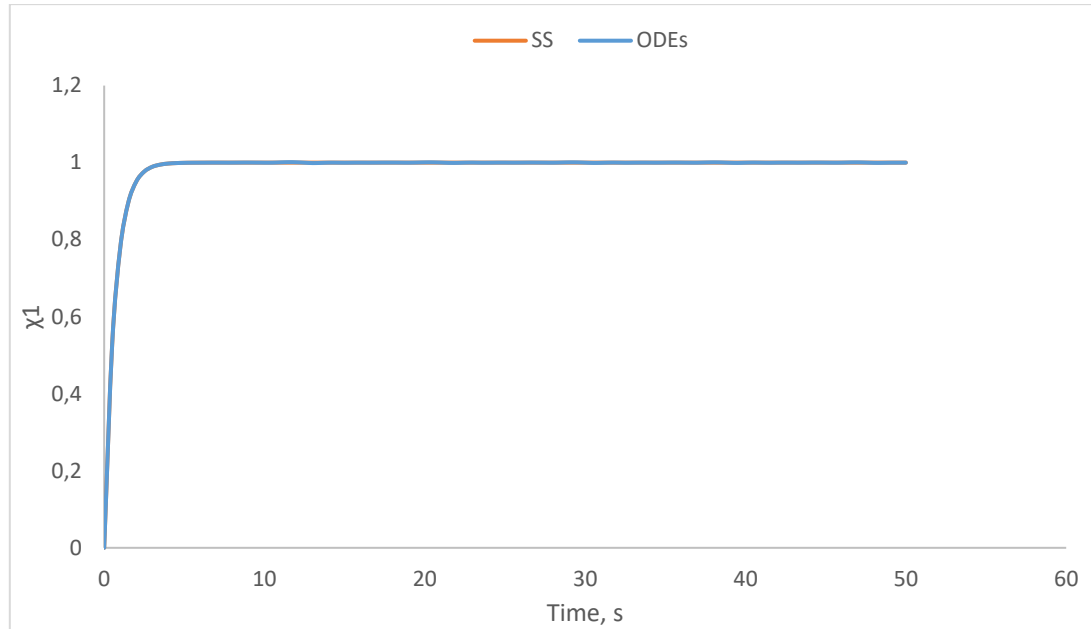
Εικόνα 2.13: Απόκριση x_3 - t , Ασθενής 5, Βάρος 80kg

Αν και δόθηκε διαφορετική είσοδος στο πρόβλημα, παρατηρείται και εδώ παρόμοια συμπεριφορά με τους προηγούμενους δύο ασθενείς. Η συμπεριφορά των δύο μοντέλων είναι ίδια και οι μεταβλητές αυξάνουν έως ότου σταθεροποιηθούν στην τιμή 15. Μικρή διαφοροποίηση στα δύο μοντέλα φαίνεται στην απόκριση της κλινικής επίδρασης σε σχέση με το χρόνο, η οποία φαίνεται στην εικόνα 2.14. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι το γραμμικοποιημένο μοντέλο παρουσιάζει γρηγορότερη μείωση σε σχέση με το μη γραμμικοποιημένο. Παρόλα αυτά, και τα δύο μοντέλα τείνουν στο 0 μετά τα 8 πρώτα δευτερόλεπτα.

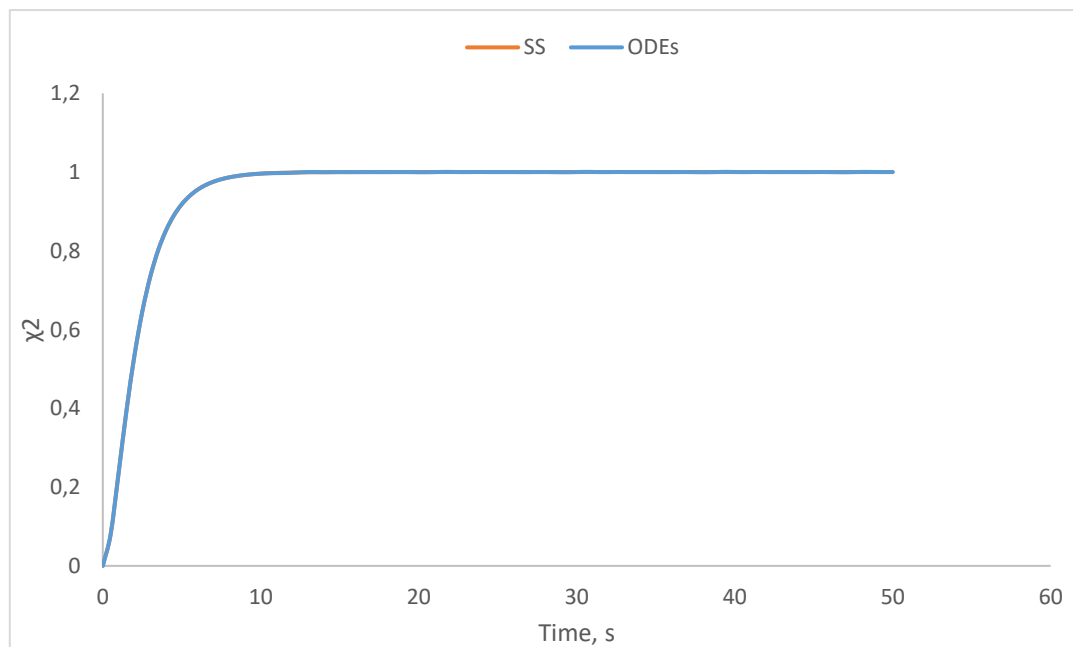


Εικόνα 2.14: Απόκριση κλινικής επίδρασης σε σχέση με το χρόνο, Ασθενής 5, Βάρος 80kg

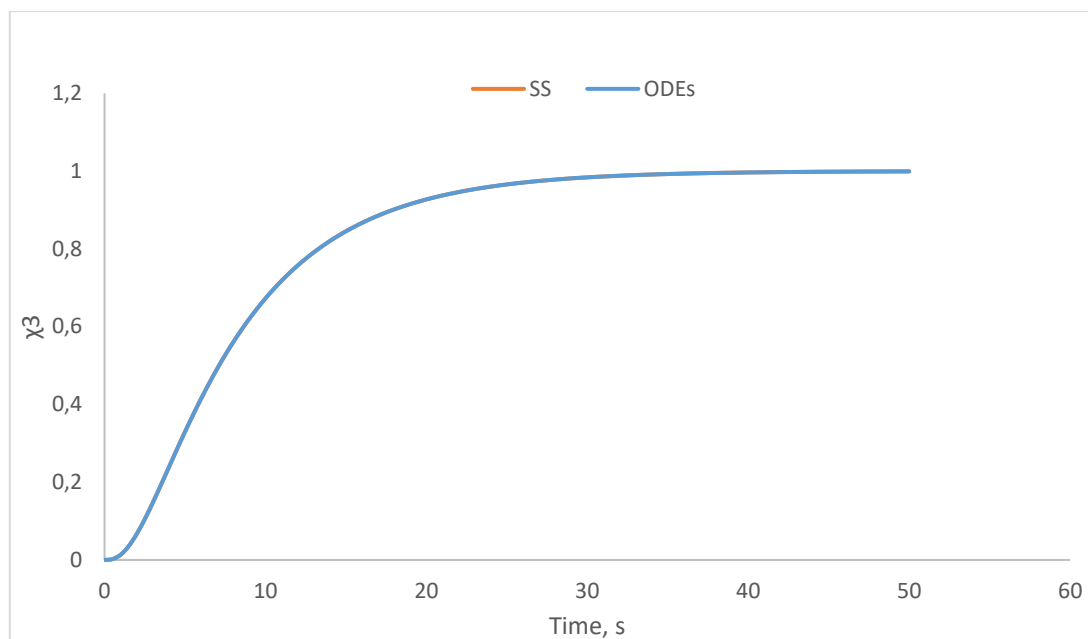
Ο τελευταίος ασθενής για τον οποίο έγινε προσομοίωση είναι ο ασθενής 8. Ο ρυθμός χορήγησης ορίστηκε παλι στην τιμή $u(t) = 1 [\mu g * kg^{-1} * min^{-1}]$ και δόθηκαν οι παρακάτω λύσεις:



Εικόνα 2.15: Απόκριση x_1 - t , Ασθενής 8, Βάρος 97kg



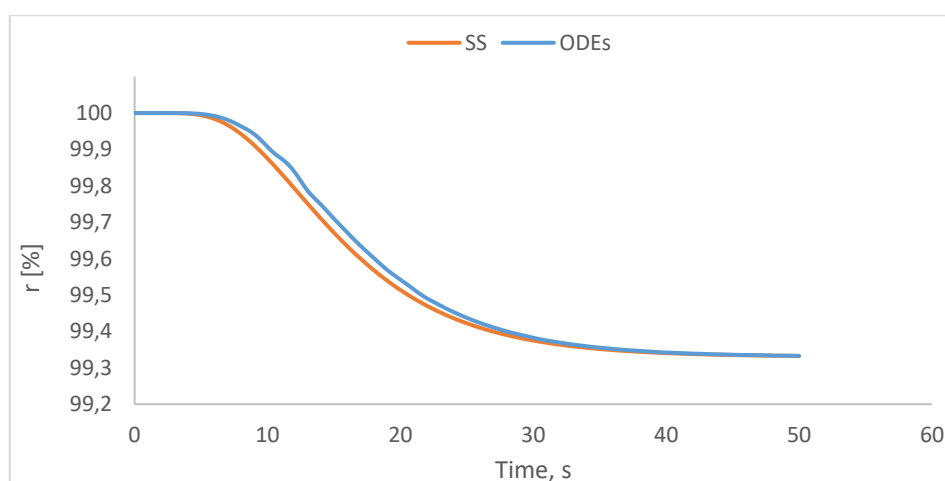
Εικόνα 2.16: Απόκριση x_2 - t , Ασθενής 8, Βάρος 97kg



Εικόνα 2.17: Απόκριση x_3 - t , Ασθενής 8, Βάρος 97kg

Τα δύο μοντέλα ταυτίζονται σχεδόν ολοκληρωτικά και σε αυτή την περίπτωση. Οι μεταβλητές κατάστασης x_1 , x_2 και x_3 αυξάνουν μέχρι την σταθεροποίησή τους στην τιμή 1. Η κλινική επίδραση σταθεροποιείται στην τιμή $r(t) = 99.33\%$ μέσα σε 45 δευτερόλεπτα περίπου. Τέλος, και σε αυτόν τον ασθενή, παρατηρείται ελάχιστα γρηγορότερη απόκριση της κλινικής επίδρασης στο γραμμικοποιημένο μοντέλο με την σταθεροποίηση όμως να πραγματοποιείται στον ίδιο χρόνο.

Η ανάλυση που προηγήθηκε κάνει εμφανή την ακρίβεια των δύο μοντέλων καθώς και την συμφωνία μεταξύ τους. Αν και επιλέχθηκαν 5 τελείως διαφορετικοί ασθενείς παρατηρούνται πανομοιότυπα αποτελέσματα σε όλους, ακόμα και στον ασθενή 5 στον οποίο η αγωγή χορηγήθηκε με διαφορετικό ρυθμό.



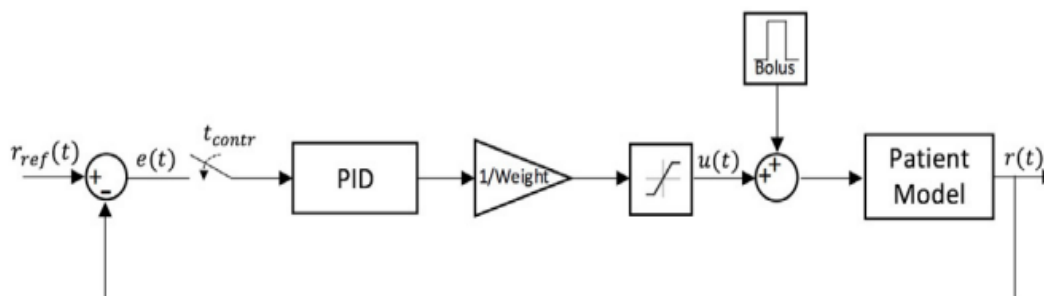
Εικόνα 2.18: Απόκριση κλινικής επίδρασης σε σχέση με το χρόνο, Ασθενής 8, Βάρος 97kg

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΛΕΓΚΤΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ZIEGLER - NICHOLS

Στόχος του συγκεκριμένου κεφαλαίου είναι η ανάπτυξη ελεγκτών τύπου PID για το κλειστό σύστημα ελέγχου της ολικής αναισθησίας. Αρχικά, θα γίνει μία σύντομη παρουσίαση του απαραίτητου θεωρητικού υποβάθρου και στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί η εφαρμογή του στους 12 ασθενείς του Πίνακα 1. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι θα γίνει ανάπτυξη των ελεγκτών με τη χρήση της μεθόδου Ziegler-Nichols σε αυτό το κεφάλαιο και ελεγκτών μέσω σύνθεσης (μεθοδολογία Morari και Zafiriou).

3.1 Γενικά

Οι ελεγκτές που θα αναπτυχθούν θα είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο και την ρύθμιση του επιπέδου του νευρομυϊκού αποκλεισμού ο οποίος εξαρτάται από την δοσολογία του φαρμάκου που θα χορηγηθεί. Στην Εικόνα 3.1 φαίνεται το διάγραμμα βαθμίδων κλειστού βρόγχου για το μοντέλο της ολικής αναισθησίας με χρήση PID ελεγκτή:



Εικόνα 3.1: Διάγραμμα βαθμίδων μοντέλου ολικής αναισθησίας. [13]

Ο όρος $r_{ref}(t)$ αντιστοιχεί στο σήμα αναφοράς, δηλαδή στο επιθυμητό επίπεδο νευρομυϊκού αποκλεισμού $r(t)$ του ασθενούς. Συνήθως η επιθυμητή τιμή για το σήμα αυτό είναι το 10%. Ο όρος $e(t)$ αντιστοιχεί στο σφάλμα, ενώ το $u(t)$ όπως έχει προαναφερθεί, αντιστοιχεί στον ρυθμό χορήγησης του Atracurium. Ο όρος bolus που αναγράφεται στο διάγραμμα είναι μία γρήγορα χορηγούμενη δόση φαρμάκου των $500 \mu g/kg$, η οποία προκαλεί το πρώτο στάδιο της αναισθησίας. Η μετάβαση από το πρώτο αυτό στάδιο στο στάδιο της maintenance (συντήρησης/διατήρησης) επιτυγχάνεται με την χρήση του “διακόπτη” που φαίνεται στην Εικόνα 3.1. Πιο συγκεκριμένα, αφού επέλθει ένα προκαθορισμένο χρονικό διάστημα $t_{contr} = 20 \text{ min}$ από την πρώτη χορήγηση (bolus), ο “διακόπτης” κλείνει και ενεργοποιείται έτσι ο ελεγκτής. Ο χρόνος t_{contr} είναι ουσιαστικά ο χρόνος του πρώτου σταδίου της ολικής αναισθησίας, δηλαδή της χορήγησης, και έχει υπολογιστεί βάσει της μέσης κλινικής

επίδρασης που φέρει το Atracurium. Μετά από χρόνο t_{contr} , ο ελεγκτής ξεκινά να ελεγχεί και να διατηρεί την τιμή αναφοράς. [13]

3.2 Η Μέθοδος Ziegler - Nichols

Το 1940 οι Ziegler και Nichols επινόησαν δυο εμπειρικές μεθόδους για την εύρεση των παραμέτρων των ελεγκτών. Οι δυο μέθοδοι είναι η εξής:

- **Μέθοδος συντονισμού ανοιχτού βρόχου Ziegler-Nichols**
- **Μέθοδος συντονισμού κλειστού βρόχου Ziegler-Nichols**

Η παρούσα εργασία ασχολείται με την μέθοδο συντονισμού κλειστού βρόχου. Στην συγκεκριμένη μέθοδο γίνεται χρήση δυο παραμέτρων, της κρίσιμης τιμής κέρδους (K_{cr}) και της κρίσιμης περιόδου ταλάντωσης (P_{cr}). Η μέθοδος συντονισμού κλειστού βρόχου όπου αναπτύχθηκε από τους Ziegler και Nichols είναι σχετικά μια απλή μέθοδος συντονισμού των ελεγκτών και μπορεί να προσαρμοστεί και να τελειοποιηθεί με σκοπό τις καλύτερες προσεγγίσεις των ελεγκτών. Με την συγκεκριμένη μέθοδο θα γίνει ανάπτυξη τριών ελεγκτών. Οι τρεις ελεγκτές όπου θα αναπτυχτούν με την μέθοδο Ziegler-Nichols είναι οι εξής:

- Ο αναλογικός ελεγκτής P (όπου αποτελείται από το αναλογικό κέρδος K_c)
- Ο αναλογικός-ολοκληρωτικός ελεγκτής PI (όπου αποτελείται από το αναλογικό κέρδος K_c και από το ολοκληρωτικό κέρδος K_i)
- Ο αναλογικός-ολοκληρωτικός-διαφορικός ελεγκτής PID (όπου αποτελείται από το αναλογικό κέρδος K_c , από το ολοκληρωτικό κέρδος K_i και από το διαφορικό κέρδος K_d)

Τα κέρδη K_i , K_d συνδέονται με δυο χρονικές παραμέτρους (τον χρόνο ολοκλήρωσης T_i και τον χρόνο παραγωγίσης T_d) και το αναλογικό κέρδος K_c :

$$K_i = \frac{K_c}{T_i} \quad (3.1)$$

$$K_d = K_c T_d \quad (3.2)$$

Από την μέθοδο Ziegler-Nichols μπορούν να παρθούν οι παράμετροι K_c (αναλογικό κέρδος) , T_i (χρόνος ολοκλήρωσης) , T_d (χρόνος παραγωγίσης), μέσω του πίνακα 3.1, κάνοντας χρήση των παραμέτρων K_{cr} , P_{cr} . Αξίζει να σημειωθεί ότι οι παράμετροι K_{cr} , P_{cr} όπου θα χρειαστούν για την ανάπτυξη των ελεγκτών, θα

βρεθούν στην συνέχεια μέσω της διαδικασίας εύρεσης του γεωμετρικού τόπου των ριζών.

Πίνακας 3.1: Ρύθμιση Ziegler - Nichols

Είδος Ελεγκτή	Kc	Ti	Td
P	0.5*Kcr	∞	0
PI	0.45*Kcr	(1/1.2)*Pcr	0
PID	0.6*Kcr	0.5*Pcr	0.125*Pcr

Όσο αφορά τους τρεις όρους P , I , D των ελεγκτών :

- **Αναλογικός όρος P :** Παράγει ένα σήμα εξόδου το οποίο αναφέρεται στην τρέχουσα τιμή του σφάλματος. Η έξοδος του αναλογικού όρου δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\text{Σήμα εξόδου στο πεδίο του χρόνου : } P_{out} = Kc E(t)$$

$$\text{Σήμα εξόδου στο πεδίο του Laplace : } P_{out} = Kc E(s)$$

- **Ολοκληρωτικός όρος I:** Ο ολοκληρωτικός όρος αφορά τις προηγούμενες τιμές σφάλματος δηλαδή αναφέρεται στο σφάλμα του παρελθόντος. Παράγει ένα σήμα εξόδου όπου σχετίζεται τόσο με το μέγεθος του σφάλματος όσο και με την διάρκεια του. Η έξοδος του ολοκληρωτικού όρου δίνεται από την σχέση:

Σήμα εξόδου στο πεδίο του χρόνου :

$$I_{out} = Ki \int_0^t E(\tau) d\tau \quad \text{ή} \quad I_{out} = \frac{Kc}{Ti} \int_0^t E(\tau) d\tau$$

Σήμα εξόδου στο πεδίο του Laplace:

$$I_{out} = \frac{Ki}{s} E(s) \quad \text{ή} \quad I_{out} = \frac{Kc}{Ti s} E(s)$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι το ολοκλήρωμα του σφάλματος στην παραπάνω σχέση είναι το άθροισμα του στιγμιαίου σφάλματος με την πάροδο του χρόνου. Επίσης τ είναι η μεταβλητή ολοκλήρωσης.

- **Διαφορικός όρος D:** Αφορά την πρόβλεψη του σφάλματος μελλοντικά. Λαμβάνει υπόψην του το ρυθμό μεταβολής του σφάλματος και προσπαθεί να φέρει αυτόν τον ρυθμό στο μηδέν. Η έξοδος του διαφορικού ορού δίνεται από την σχέση:

$$\text{Σήμα εξόδου στο πεδίο του χρόνου : } D_{out} = Kd \frac{dE(t)}{dt} \quad \text{ή} \quad D_{out} = Kc Td \frac{dE(t)}{dt}$$

Σήμα εξόδου στο πεδίο του Laplace:

$$Dout = Kd s E(s) \quad \text{ή} \quad Dout = Kc Td s E(s)$$

Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ο τρόπος κατά τον οποίο επηρεάζουν τα κέρδη K_p , K_i και K_d τα δυναμικά χαρακτηριστικά ενός συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση ενός αναλογικού ελεγκτή (K_p) έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του χρόνου ανύψωσης και την μείωση, αλλά όχι εξάλειψη, του μόνιμου σφάλματος. Ο ολοκληρωτικός έλεγχος (K_i), θα εξαλείψει το μόνιμο σφάλμα, αλλά θα χειροτερέψει τον χρόνο αποκατάστασης (ταλαντώσεις μέχρι την τελική ισορροπία του συστήματος). Τέλος, ο διαφορικός έλεγχος (K_d), θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σταθερότητας του συστήματος μειώνοντας την υπερύψωση και βελτιώνοντας τον χρόνο αποκατάστασης. Όλα τα παραπάνω συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2 που ακολουθεί:

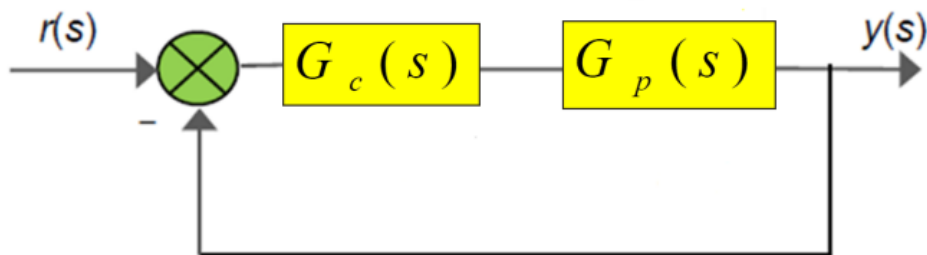
Πίνακας 3.2: Επίδραση κερδών (ενδεικτικά)

Κέρδη Ελεγκτών	Χρόνος ανύψωσης (T_r)	Χρόνος αποκατάστασης (T_s)	Υπερύψωση (M_p)	Μόνιμο σφάλμα
K_p	Μείωση	Μικρή αλλαγή	Αύξηση	Μείωση
K_i	Μείωση	Αύξηση	Αύξηση	Εξάλειψη
K_d	Μικρή αλλαγή	Μείωση	Μείωση	Μικρή αλλαγή

3.3 Γεωμετρικός Τόπος Ριζών

Στην ενότητα αυτή, θα γίνει η ανάπτυξη του γεωμετρικού τόπου των ριζών του συστήματος της ολικής αναισθησίας. Η διαδικασία εύρεσής του είναι πολύ σημαντική καθώς χάρη σε αυτήν θα βρεθούν το κρίσιμο κέδρος (K_{cr}) και η κρίσιμη περίοδος ταλάντωσης (P_{cr}). Πιο συγκεκριμένα, σκοπός αυτής της ενότητας είναι ο προσδιορισμός των κρίσιμων αυτών τιμών, έτσι ώστε στις επόμενες ενότητες να γίνει η ανάπτυξη των τριών ελεγκτών (P, PI, PID) μέσω της μεθόδου Ziegler-Nichols.

Το διάγραμμα βαθμίδων της εικόνας 3.1 μπορεί να περιγραφεί πιο απλά όπως φαίνεται στην εικόνα που ακολουθεί:



Εικόνα 3.2: Διάγραμμα βαθμίδων συστήματος ολικής αναισθησίας

Όπου,

- $G_c(s)$: Συνάρτηση μεταφοράς του ελεγκτή
- $G_p(s)$: Συνάρτηση μεταφοράς της διεργασίας (αφορά το μαθηματικό μοντέλο του προηγούμενου κεφαλαίου)

Όπως έχει προαναφερθεί, κάθε ασθενής έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά, επομένως και διαφορετική συνάρτηση μεταφοράς $G_p(s)$. Η συνάρτηση αυτή, υπολογίζεται κάθε φορά με τη χρήση των πινάκων A, B, C και D, που παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο 2, και του παρακάτω μαθηματικού τύπου:

$$G_p(s) = C * (s * I - A)^{-1} * B + D \quad (3.3)$$

Η εξίσωση η οποία περιγράφει την έξοδο του συστήματος κλειστού βρόχου, του σχήματος 3.2, είναι:

$$y(s) = \frac{G_p(s) * G_c(s)}{1 + G_p(s) * G_c(s)} * r(s) \quad (3.4)$$

Αρχικά, ορίζουμε την συνάρτηση μεταφοράς του συστήματος ως εξής:

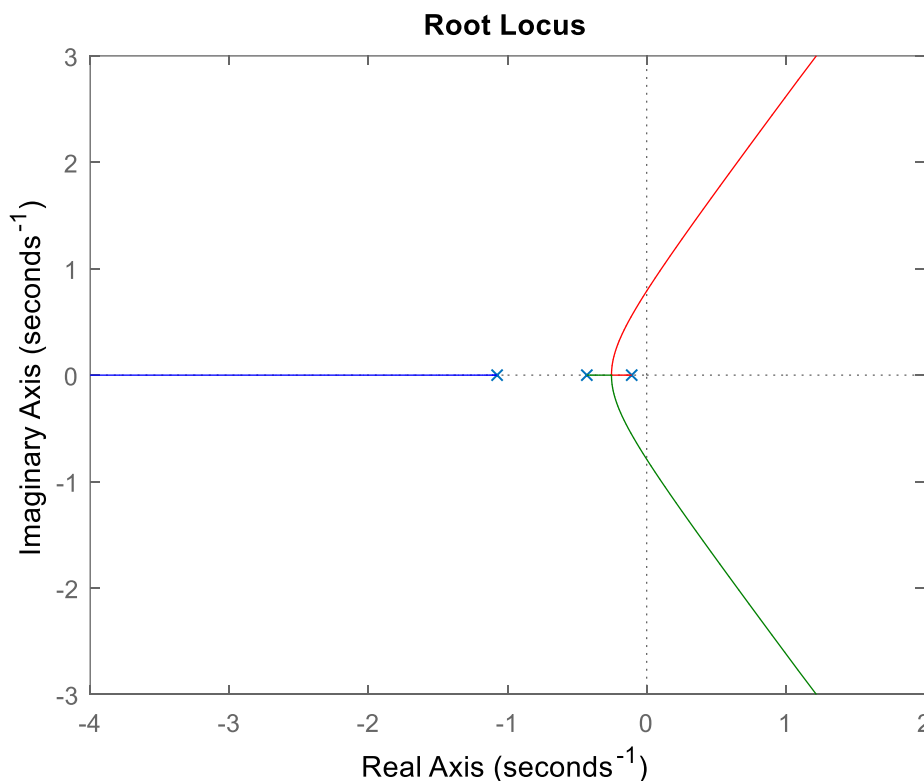
$$G_c = K_c \quad (3.5)$$

Ουσιαστικά, πραγματοποιήθηκε η υπόθεση ότι ο ελεγκτής όπου έχει αναπτυχτεί είναι ένας αναλογικός ελεγκτής P όπου περιέχει το αναλογικό κέρδος K_c . Έπειτα, ακολουθώντας την διαδικασία δοκιμής-σφάλματος προσδιορίστηκε η τιμή του αναλογικού κέρδους (K_c) όπου, είναι η πιο κατάλληλη και δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα. Η τιμή αυτή είναι $K_c=1$.

Στην συνέχεια, η χαρακτηριστική εξίσωση του κλειστού βρόχου, η οποία θα χρησιμοποιηθεί για την εύρεση του γεωμετρικού τόπου είναι η παρακάτω:

$$G(s) = G_p(s) * G_c(s) \quad (3.6)$$

Δημιουργήθηκε κώδικας για την εύρεση και την οπτικοποίηση του γεωμετρικού τόπου των ριζών κάθε ασθενή. Ενδεικτικά, για τον ασθενή 1 ο γεωμετρικός τόπος των ριζών του φαίνεται στην Εικόνα 3.3 που ακολουθεί. Ο οριζόντιος άξονας είναι εκείνος, ο οποίος περιέχει τους πραγματικούς αριθμούς ενώ ο κάθετος άξονας αναφέρεται στους φανταστικούς αριθμούς.



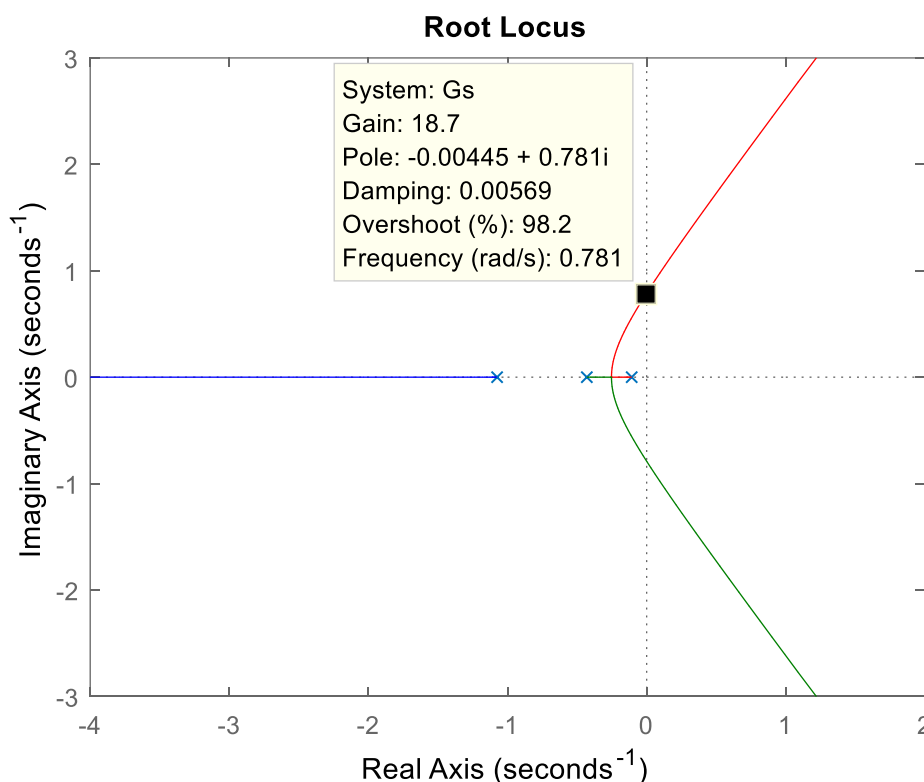
Εικόνα 3.3: Γεωμετρικός τόπος ριζών συστήματος ολικής αναισθησίας, Ασθενής 1

Σημαντικές διαπιστώσεις του γεωμετρικού τόπου:

- Ο αριθμός των ριζών της συνάρτησης $G(s)$ περιγράφει τον αριθμό των κλάδων του γεωμετρικού τόπου. Στην συγκεκριμένη περίπτωση ο αριθμός των ριζών της $G(s)$ είναι $n=3$, όπως και ο αριθμός των κλάδων που παρατηρείται και στο σχήμα 3.3. Επίσης, οι ρίζες της συνάρτησης $G(s)$ είναι η αρχή των κλάδων του γεωμετρικού τόπου (Ρίζες $G(s)$: -1.08, -0.43, -0.108).
- Από τις ρίζες του συστήματος ή την αρχή κάθε κλάδου συμπεραίνεται ότι το σύστημα όπου μελετάται βρίσκεται σε ευστάθεια. Αυτό συμβαίνει διότι η αρχή κάθε κλάδου βρίσκεται αριστερά από τον φανταστικό άξονα, το οποίο σημαίνει ότι οι ρίζες του συστήματος έχουν αρνητικό πραγματικό μέρος.
- Ο αριθμός των μηδενικών θέσεων του συστήματος πρέπει να είναι μικρότερος από τον αριθμό των ριζών. Ο αριθμός των μηδενικών θέσεων στην προκειμένη περίπτωση είναι $m=0$, άρα ισχύει η συνθήκη $m < n$ και μπορούμε να συμπεράνουμε ότι $n-m=3$ κλάδοι του γεωμετρικού τόπου θα καταλήγουν σε μηδενικά τοποθετημένα στο άπειρο όπως και συμβαίνει.

- Παρατηρείται συμμετρία ως προς τον οριζόντιο άξονα των πραγματικών αριθμών.

Στην συνέχεια γίνεται η επιλογή ενός κλάδου ο οποίος τέμνει τον φανταστικό άξονα, έτσι ώστε να βρεθεί το κρίσιμο κέρδος K_{cr} και το κρίσιμο πλάτος P_{cr} . Στην συγκεκριμένη περίπτωση επιλέχτηκε το σημείο τομής του κόκκινου κλάδου με τον φανταστικό άξονα, όπως παρατηρείται στο σχήμα 3.4, και οι πληροφορίες όπου πάρθηκαν είναι οι εξής:



Εικόνα 3.4: Σημείο τομής με τον φανταστικό άξονα για την εύρεση των K_{cr} και P_{cr} , Ασθενής 1

Από τις πληροφορίες του σχήματος 3.4 μπορούν να παρθούν τα ζητούμενα αυτής της ενότητας, όπου είναι το κρίσιμο κέρδος K_{cr} και το κρίσιμο πλάτος P_{cr} και με τα οποία θα γίνει στην συνέχεια η ανάπτυξη των ελεγκτών:

- $K_{cr} = \text{Gain} = 18,7$
- $Pole = -0.00445 + 0,781 * i$ όπου, $\omega = 0,781$ άρα, $P_{cr} = \frac{2\pi}{\omega} = 8,04$

Όμοια διαδικασία ακολουθείτε και για τους υπόλοιπους 11 ασθενείς.

3.4 Ανάπτυξη ελεγκτών με τη μέθοδο Ziegler - Nichols

Σε αυτήν την ενότητα θα πραγματοποιηθεί η ανάπτυξη των τριών ελεγκτών για το σύστημα της ολικής αναισθησίας. Θα είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο και την ρύθμιση του επιπέδου του νευρομυϊκού αποκλεισμού ο οποίος εξαρτάται από την δοσολογία του φαρμάκου που θα χορηγηθεί. Οι ελεγκτές θα αναπτυχθούν με την μέθοδο Ziegler-Nichols χρησιμοποιώντας τον πίνακα 3.1 και για τους 12 ασθενείς. Όπως έχει προαναφερθεί και στις προηγούμενες υποενότητες, οι ελεγκτές είναι οι παρακάτω:

- Ο αναλογικός ελεγκτής P
- Ο αναλογικός-ολοκληρωτικός ελεγκτής PI
- Ο αναλογικός-ολοκληρωτικός-διαφορικός ελεγκτής PID

Αρχικά, γίνεται ο υπολογισμός των τιμών K_{cr} και P_{cr} για κάθε ασθενή, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Στην τελευταία στήλη υπάρχει ο μ.ο. των τιμών):

Πίνακας 3.3: Υπολογισμός K_{cr} και P_{cr} για κάθε ασθενή

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M.O
K_{cr}	18.7	18.7	19.2	19	19.1	19	18.8	18.9	19	18.5	19.1	18.9	18.9
ω	0.781	1.37	1.3	1.69	1.57	0.957	0.996	1.1	2.2	0.808	0.919	0.665	1.19
P_{cr}	8.04	4.5	4.83	3.71	4	6.56	6.3	5.7	2.85	7.77	6.83	9.44	5.88

Στη συνέχεια γίνεται η ανάπτυξη των τριών ελεγκτων για κάθε ασθενή στην μορφή πινάκων που ακολουθεί:

Πίνακας 3.4: Αναλογικός Ελεγκτής P

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M.O
Kc	9,35	9,35	9,6	9,5	9,55	9,5	9,4	9,45	9,5	9,25	9,55	9,45	9,45

Πίνακας 3.5: Αναλογικός- Ολοκληρωτικός ελεγκτής PI

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M.O
Kc	8.42	8.42	8.64	8.55	8.6	8.55	8.46	8.51	8.55	8.33	8.6	8.51	8.5
ti	6.7	3.81	4.02	3.09	3.33	5.46	5.25	4.75	2.37	6.47	5.69	7.86	4.9

Πίνακας 3.6: Αναλογικός – Ολοκληρωτικός - Διαφορικός ελεγκτής PID

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	M.O
Kc	11,22	11,22	11,52	11,4	11,46	11,4	11,28	11,34	11,4	11,1	11,46	11,34	11,35
Ti	4,02	2,29	2,41	1,85	2	3,28	3,15	2,85	1,42	3,88	3,41	4,72	2,94
td	1,00	0,57	0,60	0,46	0,5	0,82	0,78	0,71	0,35	0,97	0,85	1,18	0,73

Οι τρεις παραπάνω ελεγκτές θα παράγουν κάποια σήματα εξόδου, που στο πεδίο του Laplace θα είναι τα εξής:

- Αναλογικός ελεγκτής: $P(s) = K_c E(s)$ (7)
- Αναλογικός-ολοκληρωτικός ελεγκτής: $P(s) = K_c \left(1 + \frac{1}{T_i s} \right) E(s)$ (8)
- Αναλογικός-ολοκληρωτικός-διαφορικός ελεγκτής:

$$P(s) = K_c \left(1 + \frac{1}{T_i s} + T_d s \right) E(s) \quad (9)$$

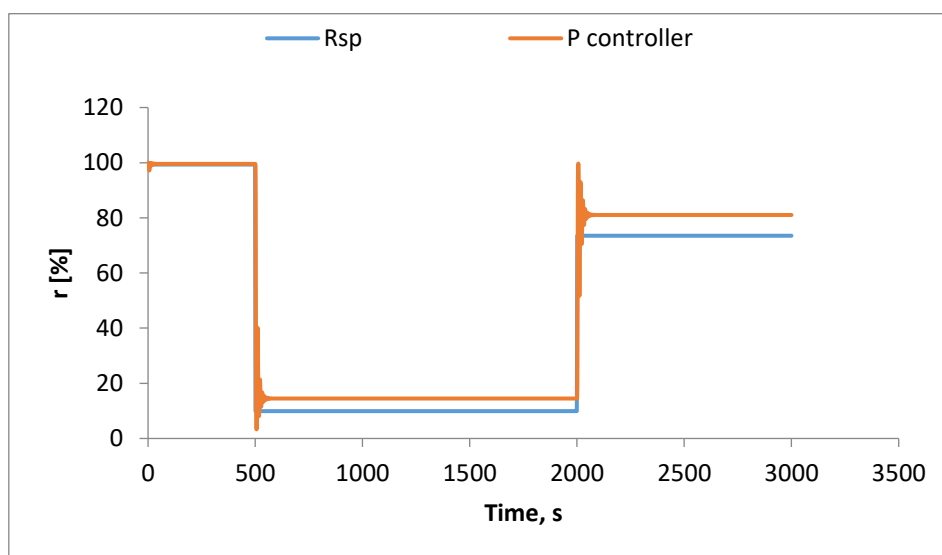
3.5 Προσομοίωση Ελεγκτών P, PI και PID

Εν συνεχεία των παραπάνω, πραγματοποιήθηκε προσομοίωση των ελεγκτών για τους ασθενείς 1 και 8 του Πίνακα 1. Στόχος της ανάλυσης που θα ακολουθήσει, είναι η εύρεση του ελεγκτή με την καλύτερη επίδοση, δηλαδή με το μικρότερο σφάλμα. Για να επιτευχθεί αυτό, έγινε χρήση του λογισμικού Matlab. Πιο συγκεκριμένα, συντάχθηκε κώδικας ο οποίος λαμβάνει σαν εισόδους τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, τις σταθερές παραμέτρους του συστήματος, καθώς και το μοντέλο χώρου κατάστασης. Στη συνέχεια, γίνεται η μετατροπή του συστήματος από το πεδίο του χρόνου στο πεδίο Laplace και ορίζονται οι ελεγκτές βάσει της μεθοδολογίας Ziegler – Nichols. Κάθε φορά επιλέγεται ο ασθενής και το είδος του ελεγκτή. Τέλος, ο κώδικας επιστρέφει σε μορφή γραφημάτων το $r_{ref}(t)$, το σφάλμα, την δοσολογία u και την κλινική επίδραση r που επιτυγχάνει ο ελεγκτής, όλα σε συνάρτηση με τον χρόνο t .

3.5.1 Ελεγκτής P

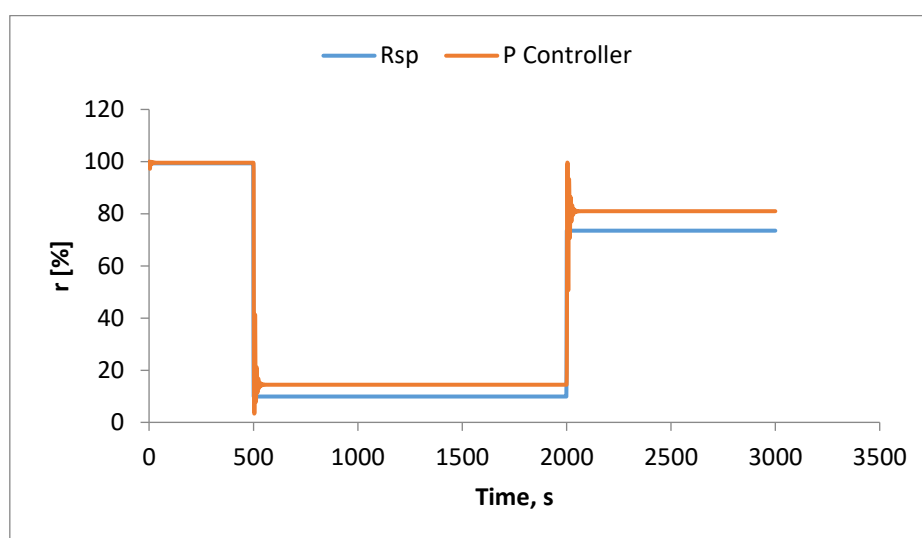
Ο πρώτος ασθενής που επιλέχθηκε για την προσομοίωση είναι ο ασθενής 1. Με την χρήση του γεωμετρικού τόπου των ριζών υπολογίστηκαν τα $K_{cr}=18.7$ και $P_{cr}=8.07$, όπως φαίνονται και στον πίνακα 3.3. Στη συνέχεια, με την μέθοδο Ziegler – Nichols, βρέθηκε το $K_c=9.35$. Τα δεδομένα αυτά εισάχθηκαν στον προαναφερόμενο κώδικα και πάρθηκαν τα αποτελέσματα στη μορφή του διαγράμματος 3.1 που φαίνεται παρακάτω. Στο διάγραμμα αυτό απεικονίζεται το σήμα αναφοράς R_{sp} σε συνάρτηση με το χρόνο, καθώς και η κλινική επίδραση r που επιτυγχάνει ο ελεγκτής P. Όπως φαίνεται το σύστημα εμφανίζει ταλαντωτική συμπεριφορά και μετά τα

πρώτα 500 λεπτά δεν προσεγγίζει το σήμα αναφοράς. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε 1116.26, τιμή που χρήζει βελτίωση. Επιπλέον, παρατηρείται ότι κατά το χρονικό διάστημα στο οποίο λαμβάνει χώρα η χειρουργική επέμβαση (500 λεπτά – 2000 λεπτά), ο ελεγκτής επιτυγχάνει κλινική επίδραση r μεγαλύτερη από την επιθυμητή. Μεγαλύτερη τιμή του r αντιστοιχεί σε μεγαλύτερο ποσοστό αισθήσεων του ασθενή, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει όλους τους κινδύνους που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 1.



Διάγραμμα 3.1: Ελεγκτής P - Ασθενής 1

Με παρόμοιο τρόπο προσεγγίστηκε και ο ασθενής 8. Με $K_{cr}=18,9$ και $P_{cr}=5,7$, η σταθερά K_c βρέθηκε 9.45. Με αυτές τις τιμές για εισόδους καθώς και τα χαρακτηριστικά του ασθενή, δημιουργήθηκε το διάγραμμα 3.2:

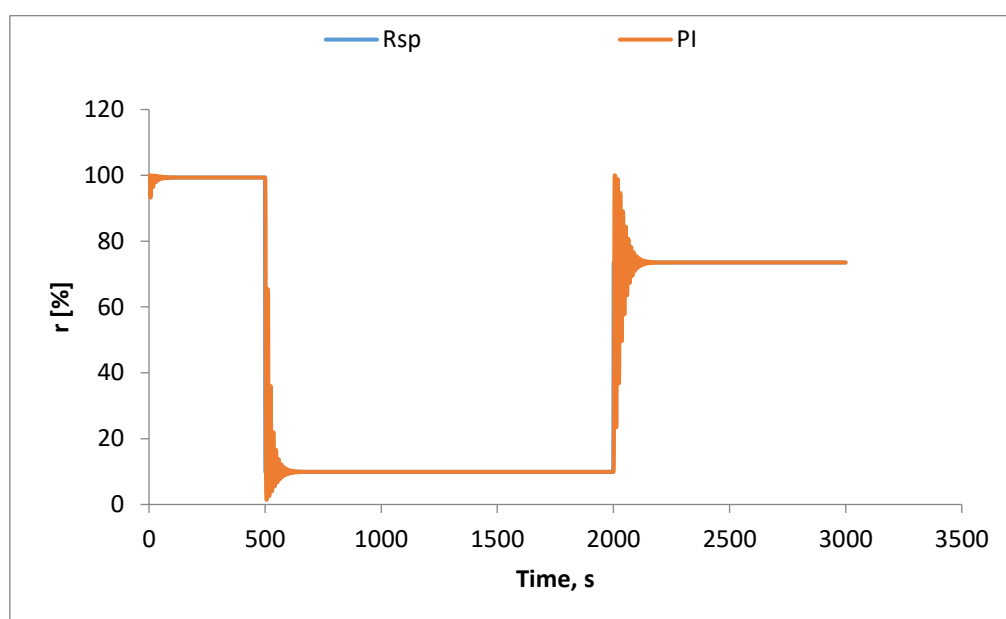


Διάγραμμα 3.2: Ελεγκτής P - Ασθενής 8

Και σε αυτή την περίπτωση παρατηρείται μία ελαφρώς ταλαντωτική συμπεριφορά του συστήματος, ενώ από τα 500 λεπτά και έπειτα ο ελεγκτής προσεγγίζει αλλά δεν καταφέρνει να φτάσει το σήμα αναφοράς. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε 1097,09. Η τιμή αυτή είναι μικρότερη από εκείνη του ασθενή 1 αλλά δεν παύει να θεωρείται εξίσου αυξημένη.

3.5.2 Ελεγκτής PI

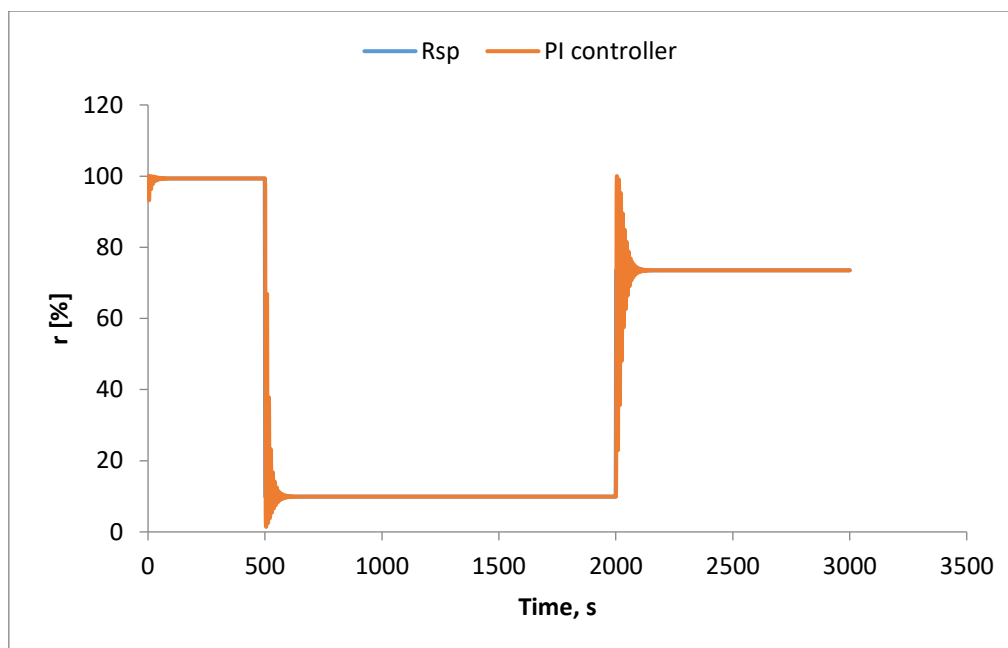
Ακριβώς ίδια προσέγγιση ακολουθήθηκε και σε αυτή την υποενότητα, με την μόνη διαφορά την εισαγωγή ενός ολοκληρωτικού – διαφορικού ελεγκτή (PI). Από την προσομοίωση για τον ασθενή 1 προέκυψε το διάγραμμα 3.3:



Διάγραμμα 3.3: Ελεγκτής PI – Ασθενής 1

Το σύστημα ενώ εμφανίζει πιο έντονη ταλαντωτική συμπεριφορά, προσεγγίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια το σήμα αναφοράς. Το ολικό σφάλμα σε αυτή την περίπτωση βρέθηκε ίσο με 139,77, τιμή πολύ μικρότερη από εκείνη του αναλογικού ελεγκτή. Αυτό που συμβαίνει πρακτικά, είναι ότι ο ελεγκτής PI ενώ και στις τρεις φάσεις της αναισθησίας επιτυγχάνει την επιθυμητή κλινική επίδραση, στις μεταβάσεις από την μία φάση στην άλλη καθυστερεί να την επιτύχει.

Επόμενη είναι η προσομοίωση του ελεγκτή PI στον ασθενή 8. Με την εκτέλεση του κώδικα προέκυψε το διάγραμμα 3.4 που φαίνεται στην συνέχεια.

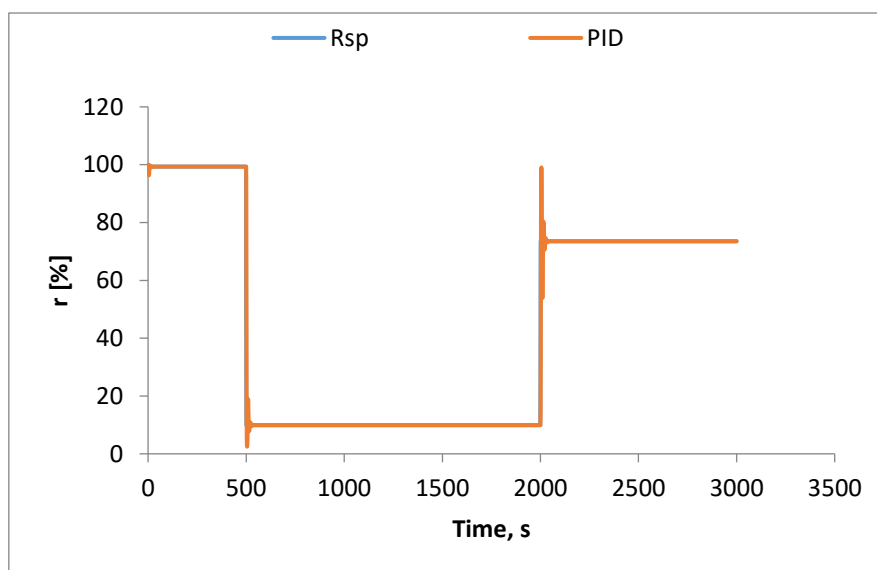


Διάγραμμα 3.4: Ελεγκτής PI - Ασθενής 8

Παρατηρείται και σε αυτή την περίπτωση παρόμοια συμπεριφορά με τον ασθενή 1. Το σύστημα επιτυγχάνει να φτάσει το σήμα αναφοράς αλλά κατά τις μεταβάσεις των φάσεων της αναισθησίας εμφανίζει ελαφρύ ταλαντωτική συμπεριφορά. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε ίσο με 103,305.

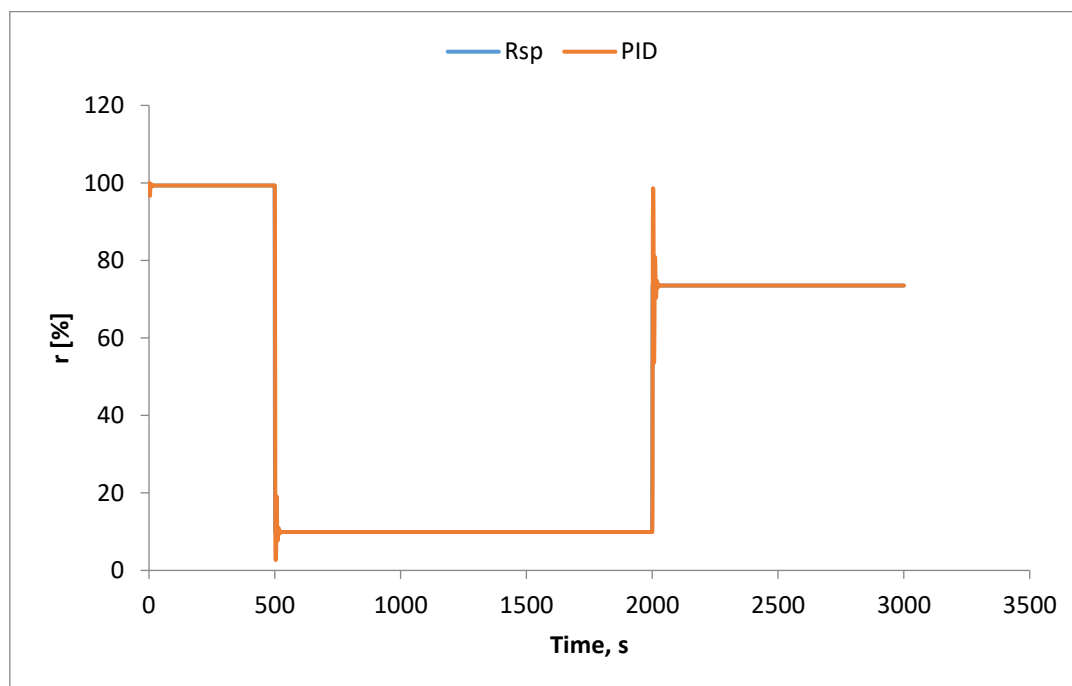
3.5.3 Ελεγκτής PID

Η τελευταία προσομοίωση για τους δύο ασθενείς έγινε με την χρήση PID ελεγκτή. Με αφετηρία τον ασθενή 1, έγινε η εκτέλεση του κώδικα με τα κατάλληλα δεδομένα εισόδου και πάρθηκε το διάγραμμα 3.5:



Διάγραμμα 3.5: Ελεγκτής PID - Ασθενής 1

Στο διάγραμμα φαίνεται ότι ο ελεγκτής PID καταφέρνει να φτάσει το σήμα αναφοράς με την μεγαλύτερη έως τώρα ακρίβεια και τις λιγότερες ταλαντώσεις. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε ίσο με 36,91, τιμή πολύ μικρή αλλά και πολύ μικρότερη από τα προηγούμενα συστήματα που αναλύθηκαν παραπάνω. Με την ίδια λογική δημιουργήθηκε και το διάγραμμα 3.6 για τον ασθενή 8:

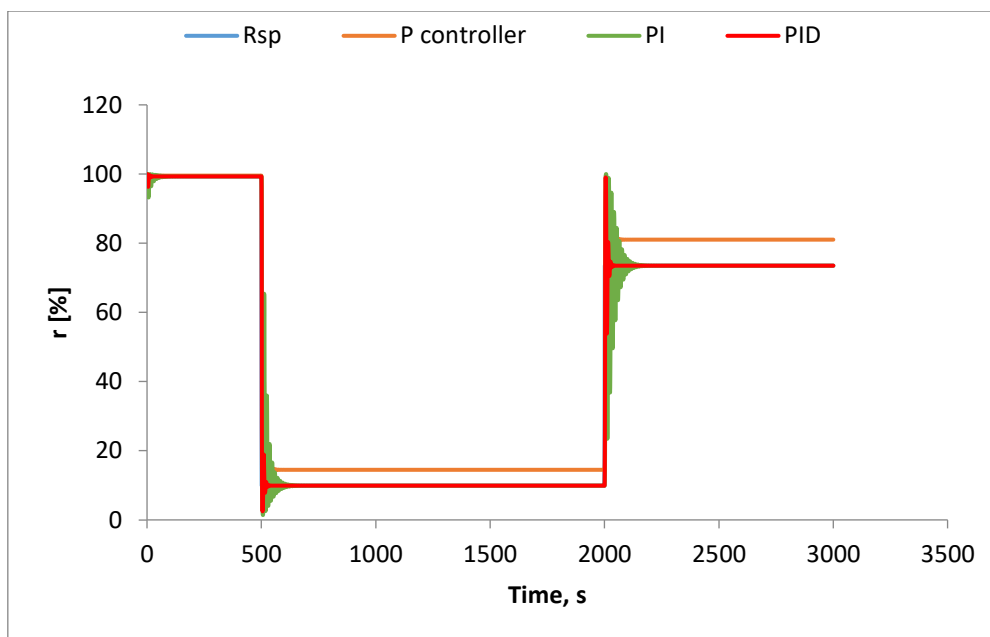


Διάγραμμα 3.6: Ελεγκτής PID - Ασθενής 8

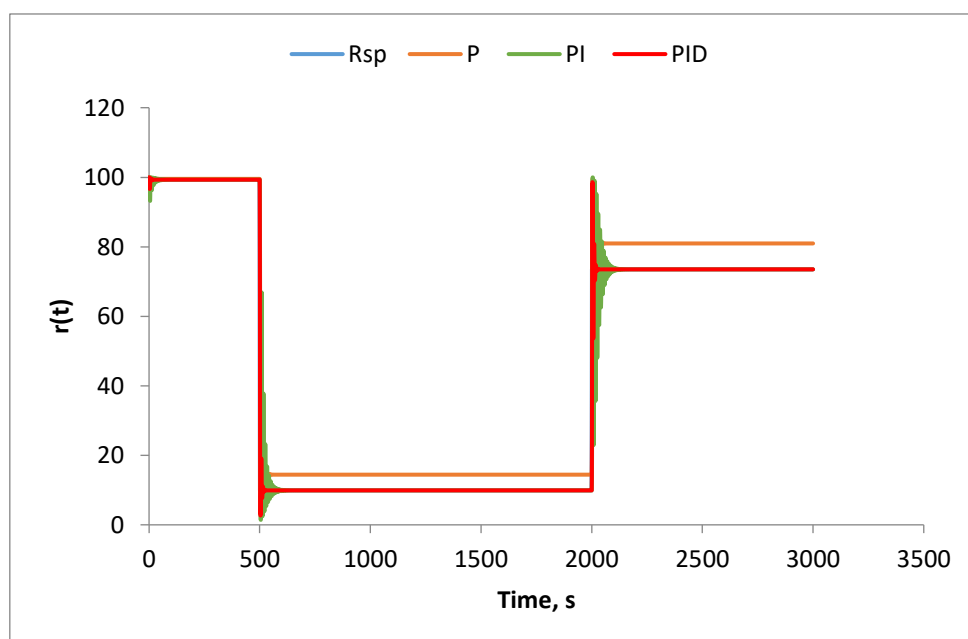
Και για τον ασθενή 8 η απόδοση του PID ελεγκτή είναι έως τώρα η καλύτερη. Το σύστημα εμφανίζει ελάχιστη ταλαντωτική συμπεριφορά και επιτυγχάνει το σήμα αναφοράς γρήγορα και με ακρίβεια και στις τρεις φάσεις της χειρουργικής επέμβασης. Το ολικό σφάλμα για τον συγκεκριμένο ασθενή υπολογίστηκε ίσο με 26,55 και αποτελεί την ελάχιστη έως τώρα τιμή σφάλματος.

3.6 Συμπεράσματα

Με την παραπάνω ανάλυση γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η εισαγωγή ενός συστήματος ελέγχου κλειστού βρόχου στην διαδικασία της αναισθησίας μπορεί να πραγματοποιηθεί αλλά και να αποφέρει αποτελέσματα με ακρίβεια. Η προσομοίωση των τριών ελεγκτών και η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων τους βοηθούν στην εξαγωγή συμπερασμάτων και στην μεταξύ τους σύγκριση με στόχο την επιλογή του καλύτερου ελεγκτή. Είναι προφανές ότι το κριτήριο επιλογής είναι το ελάχιστο σφάλμα. Στα διαγράμματα 3.7 και 3.8 που ακολουθούν, φαίνονται συγκεντρωμένοι και οι τρεις ελεγκτές σε σχέση με το σήμα αναφοράς για τον ασθενή 1 και τον 8 αντίστοιχα.



Διάγραμμα 3.7: Ελεγκτές P, PI, PID - Ασθενής 1



Διάγραμμα 3.8: Ελεγκτές P, PI, PID - Ασθενής 8

Αρχικά, παρατηρείται ότι το σύστημα έχει παρόμοια συμπεριφορά στους δύο ασθενείς και για τους τρεις ελεγκτές. Ο ελεγκτής με την μεγαλύτερη απόκλιση από το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι ο ελεγκτής P (με πορτοκαλί χρώμα), ο οποίος και στις δύο περιπτώσεις αποτυγχάνει να φτάσει το σήμα αναφοράς. Η τιμή του σφάλματός του είναι η μέγιστη με 1116.26 μονάδες στον ασθενή 1 και 1097.07 μονάδες στον ασθενή 8. Ο ελεγκτής PID (πράσινο χρώμα), αν και καταφέρνει να φτάσει το σήμα αναφοράς, εμφανίζει έντονη ταλαντωτική συμπεριφορά, γεγονός που καθυστερά αργή

την απόκρισή του. Όπως σημειώθηκε και παραπάνω το ολικό του σφάλμα είναι πολύ μικρότερο από αυτό του αναλογικού ελεγκτή P, αλλά χρήζει περαιτέρω βελτίωση. Την καλύτερη επίδοση εμφανίζει ο ελεγκτής PID (με κόκκινο χρώμα), ο οποίος επιτυγχάνει να φτάνει το σήμα αναφοράς με την ελάχιστη ταλαντωτική συμπεριφορά. Το ολικό του σφάλμα και στους δύο ασθενείς παίρνει την ελάχιστη τιμή ώντας 36,91 για τον ασθενή 1 και 26.55 για τον ασθενή 8.

Συμπερασματικά, ο καλύτερος ελεγκτής για τον έλεγχο της διαδικασίας της ολικής αναισθησίας είναι ο PID. Η εισαγωγή τους στο κλειστό σύστημα ελέγχου προσφέρει ακρίβεια και γρήγορη απόκριση, στοιχεία απαραίτητα για την συγκεκριμένη διαδικασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΕΛΕΓΚΤΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ

4.1 Γενικά

Σε αυτήν την ενότητα θα γίνει ανάπτυξη του ελεγκτή με βάση το πρότυπο μοντέλο της συνάρτησης μεταφοράς διεργασίας G_p . Πιο συγκεκριμένα, θα γίνει χρήση της ελαχίστης και της μη ελαχίστης φάσης της διεργασίας και στην συνέχεια θα χρησιμοποιηθεί η μεθοδολογία Morari και Zafiriou όπως θα αναπτυχτεί και παρακάτω (εναλλακτικά και πιο γενικά η μεθοδολογία καλείται ανάπτυξη συστήματος ελέγχου με βάση το μαθηματικό πρότυπο της διεργασίας). Σκοπός αυτής της ενότητας είναι ο σχεδιασμός ενός νέου ελεγκτή έτσι ώστε να μπορέσει να γίνει η σύγκριση και η μελέτη με την προσομοίωση των τριών ελεγκτών του προηγούμενου κεφαλαίου. Αρχικά θα περιγραφθεί ένα συνοπτικό θεωρητικό μέρος της μεθοδολογίας Morari και Zafiriou και στη συνέχεια θα ακολουθήσει η εφαρμογή του στο σύστημα ελέγχου της ολικής αναισθησίας.

Η συνάρτηση μεταφοράς διεργασίας, για την συγκεκριμένη μέθοδο, περιέχει και την συνάρτηση μεταφοράς του ενεργοποιητή αλλά και του μετρητικού στοιχείου και έχει την παρακάτω μορφή:

$$G_p(s) = G_p(s) G_m(s) G_v(s) \quad (4.1)$$

Επιπλέον, η σύνθεση του νέου ελεγκτή, θα σχετίζεται με την ελάχιστη και την μη-ελάχιστη φάση, άρα:

$$G_p(s) = G_p^-(s) G_p^+(s) \quad (4.2)$$

Όπου, $G_p^-(s)$: Ελάχιστη φάση

$G_p^+(s)$: Μη-ελάχιστη φάση (περιέχει νεκρό χρόνο, θετικά μηδενικά, εξισώσεις τις μορφής $G_p^+(s = i\omega) = 1$)

Από την μεθοδολογία Morari και Zafiriou είναι γνωστό ότι η συνάρτηση μεταφοράς του ελεγκτή πρέπει να είναι της μορφής:

$$\left. \begin{aligned} Gc(s) &= \frac{Q(s)}{1-Q(s)Gp(s)} & (4.3) \\ Q(s) &= \left(\frac{1}{(\lambda s + 1)^r Gp^-(s)} \right) & (4.4) \end{aligned} \right\}$$

$$Gc(s) = \left(\frac{1}{Gp^-(s)} \right) \left(\frac{1}{(\lambda s + 1)^r - Gp^+(s)} \right) \quad (4.5)$$

Όπου,

r: η διαφορά ανάμεσα στον βαθμό πολυωνύμου του παρανομαστή και το βαθμό πολυωνύμου του αριθμητή

λ: χρονική σταθερά η οποία ορίζεται από τον χρήστη

Επομένως, η τελική απόκριση του συστήματος θα έχει την γενική μορφή:

$$Y(s) = \frac{1}{(\lambda s + 1)^r} Gp^+(s) Ysp + \left[1 - \frac{1}{(\lambda s + 1)^r} Gp^+(s) \right] D(s) \quad (4.6)$$

Για το σύστημα την ολικής αναισθησίας, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, κάθε ασθενής έχει διαφορετική συνάρτηση μεταφοράς διεργασίας η οποία υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$Gp(s) = C * (s * I - A)^{-1} * B + D \quad (4.7)$$

Στη σχέση αυτή δεν υπάρχει νεκρός χρόνος, θετικά μηδενικά ή εξίσωση της μορφής $Gp^+(s = i\omega) = 1$ και επομένως $Gp(s)^+ = 1$ και $Gp(s)^- = Gp(s)$.

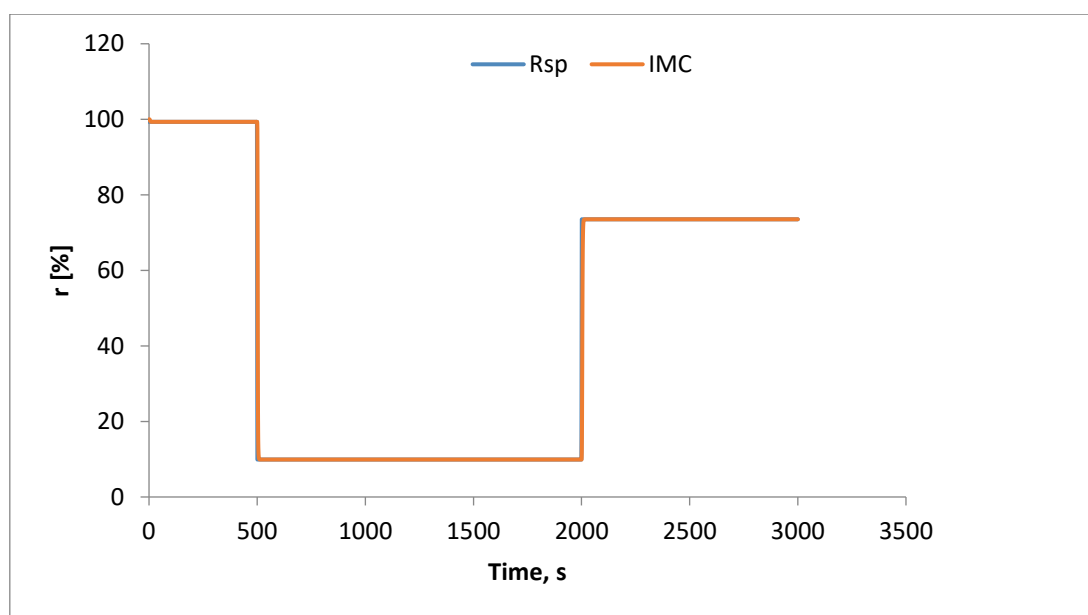
Η σταθερά r που υπάρχει στην συνάρτηση μεταφοράς του ελεγκτή στην μεθοδολογία Morari και Zafiriou θα ισούται με r=3-0=3, διότι ο παρανομαστής της συνάρτησης Gp(s) είναι 3ου βαθμού και ο αριθμητής είναι 0ου βαθμού. Άρα, η συνάρτηση μεταφοράς του ελεγκτή θα είναι της μορφής:

$$Gc(s) = \left(\frac{1}{Gp(s)} \right) \left(\frac{1}{(\lambda s + 1)^3 - 1} \right) \quad (4.8)$$

4.2 Προσομοίωση Ελεγκτή IMC

Αφού, έγινε χρήση της παραπάνω εξίσωσης, πραγματοποιήθηκε η προσομοίωση του νέου ελεγκτή στο περιβάλλον της Matlab. Έπειτα από την μέθοδο δοκιμής και σφάλματος η τιμή της σταθεράς λ , όπου καθορίζει την ταχύτητα της απόκρισης της εξόδου, ορίστηκε στην τιμή «1» διότι εκεί η απόκριση παρουσιάζει την ταχύτερη και καλύτερη συμπεριφορά. Η προσομοίωση πραγματοποιήθηκε πάλι για τους ασθενείς 1 και 8 του Πίνακα 1 έτσι ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση με τους ελεγκτές του κεφαλαίου 3. Η επίσημη ονομασία του ελεγκτή που δημιουργήθηκε είναι IMC Controller και τα αποτελέσματα που έδωσε θα οπτικοποιηθούν και θα αναλυθούν στην συνέχεια.

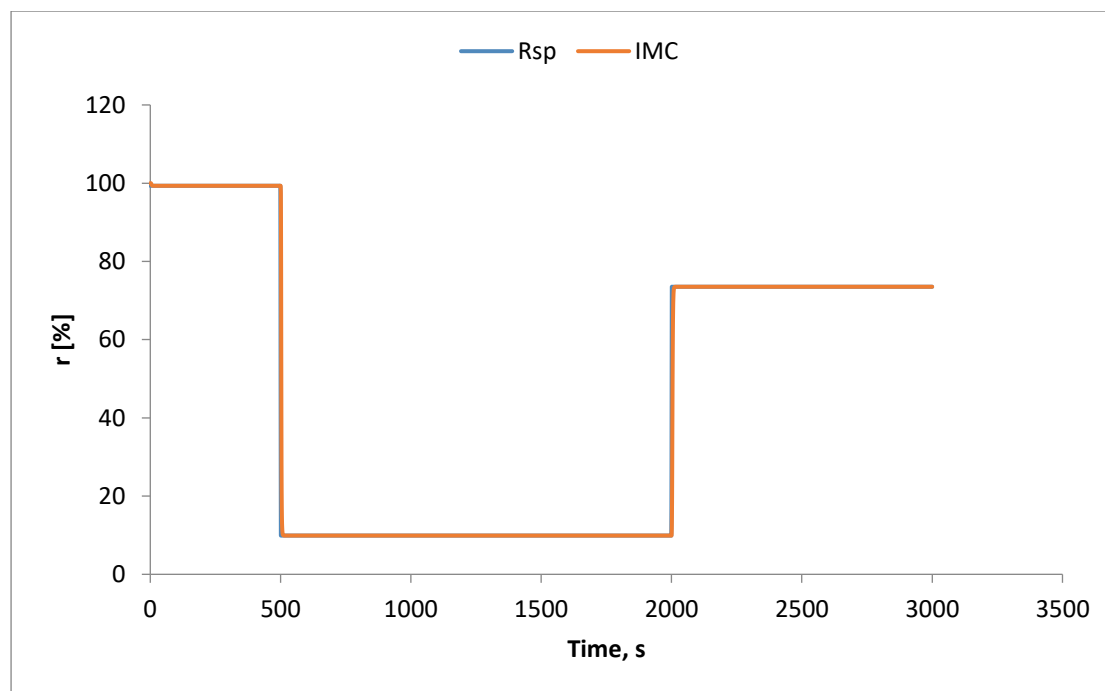
Αρχικά έγινε προσομοίωση για τον ασθενή 1. Τα αποτελέσματα πάρθηκαν σε μορφή διαγράμματος στο οποίο φαίνονται η κλινική επίδραση που επιτυγχάνει ο ελεγκτής και η επιθυμητή κλινική επίδραση σε σχέση με τον χρόνο καθόλη την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.



Διάγραμμα 4.1: Ελεγκτής IMC - Ασθενής 1

Στο διάγραμμα 4.1 φαίνεται η απόκριση του ελεγκτή IMC. Το σύστημα δίνει εξαιρετικά αποτελέσματα με μηδενική ταλαντωτική συμπεριφορά και ακρίβεια στην προσέγγιση του σήματος αναφοράς σε όλες τις φάσεις της αναισθησίας. Το ολικό σφάλμα υπολογίστηκε ίσο με 25.54, τιμή ικανοποιητικά χαμηλή.

Ίδια προσέγγιση πραγματοποιήθηκε και για τον ασθενή 8. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης φαίνονται στο διάγραμμα 4.2 που ακολουθεί:



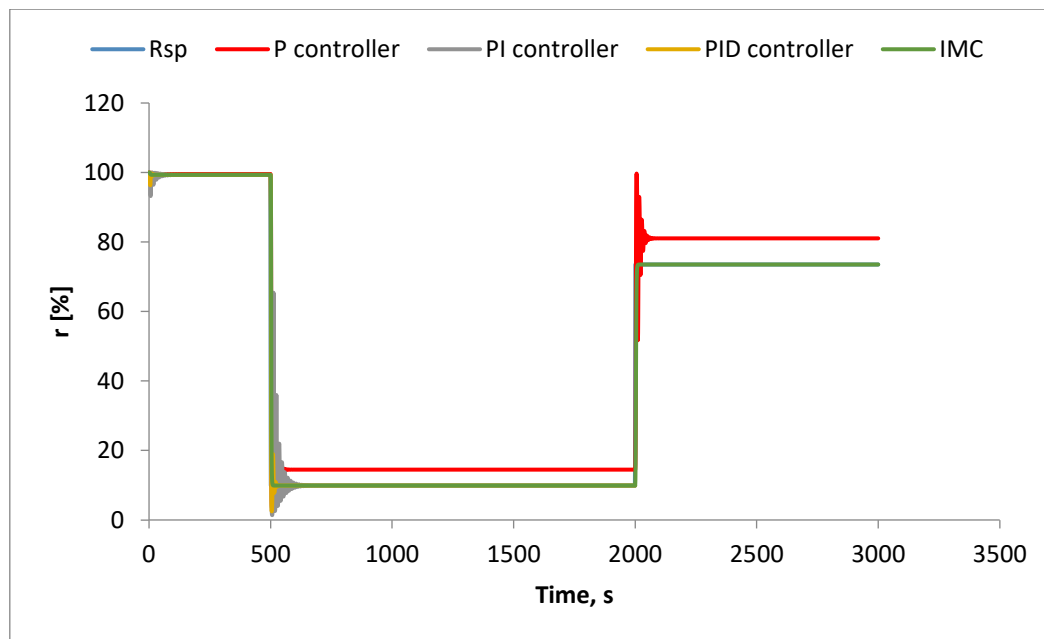
Διάγραμμα 4.2: Ελεγκτής IMC - Ασθενής 8

Η απόκριση και σε αυτή την περίπτωση είναι πολύ καλή. Ο ελεγκτής προσεγγίζει το σήμα αναφοράς γρήγορα και με ακρίβεια χωρίς ταλαντωτική συμπεριφορά. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε ξανά ίσο με 25.54.

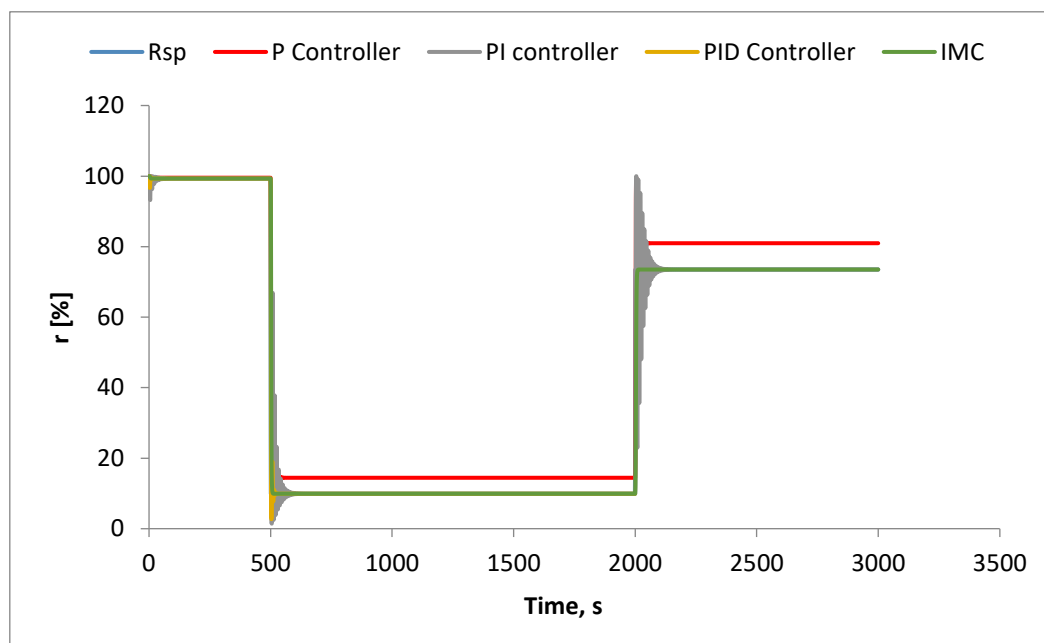
4.3 Σύγκριση Ελεγκτών P, PI και PID με IMC

Αφού ολοκληρώθηκε η προσομοίωση για τους ασθενείς 1 και 8 με όλα τα είδη ελεγκτών, είναι πλέον εφικτή η σύγκριση των αποτελεσμάτων και η εξαγωγή ολοκληρωμένων συμπερασμάτων. Όπως και στο προηγούμενο κεφάλαιο έτσι και εδώ η σύγκριση πραγματοποιείται ως προς το ολικό σφάλμα και συγκεκριμένα ως προς την ελάχιστη τιμή του. Η πλειοψηφία των ελεγκτών εμφανίζει καλή απόδοση. Ωστόσο, σε ένα τόσο ευαίσθητο σύστημα η ακρίβεια και η γρήγορη απόκριση του ελεγκτή είναι καθοριστικής σημασίας. Η παραμικρή απόκλιση από το σήμα αναφοράς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στον ασθενή που βρίσκεται υπό την επήρεια αναισθησίας.

Στα διαγράμματα 4.3 και 4.4 που ακολουθούν, παρουσιάζονται οι αποκρίσεις όλων των ελεγκτών που αναπτύχθηκαν παραπάνω σε σχέση με το σήμα αναφοράς, για τον ασθενή 1 και 8 αντίστοιχα. Κάθε ελεγκτής αναπαρίσταται με διαφορετικό χρώμα, ενώ το σήμα αναφοράς με γαλάζιο χρώμα. Γίνεται προφανές, ότι ο ελεγκτής με την μεγαλύτερη ακρίβεια είναι αυτός με το πράσινο χρώμα, δηλαδή ο IMC. Αυτό φαίνεται και στα δύο διαγράμματα διότι όλοι οι υπόλοιποι ελεγκτές είτε εμφανίζουν ταλαντώσεις κατά τις μεταβατικές φάσεις της επέμβασης, είτε αποτυγχάνουν να προσεγγίσουν το σήμα αναφοράς.



Διάγραμμα 4.3: Ελεγκτές P, PI, PID, IMC - Ασθενής 1



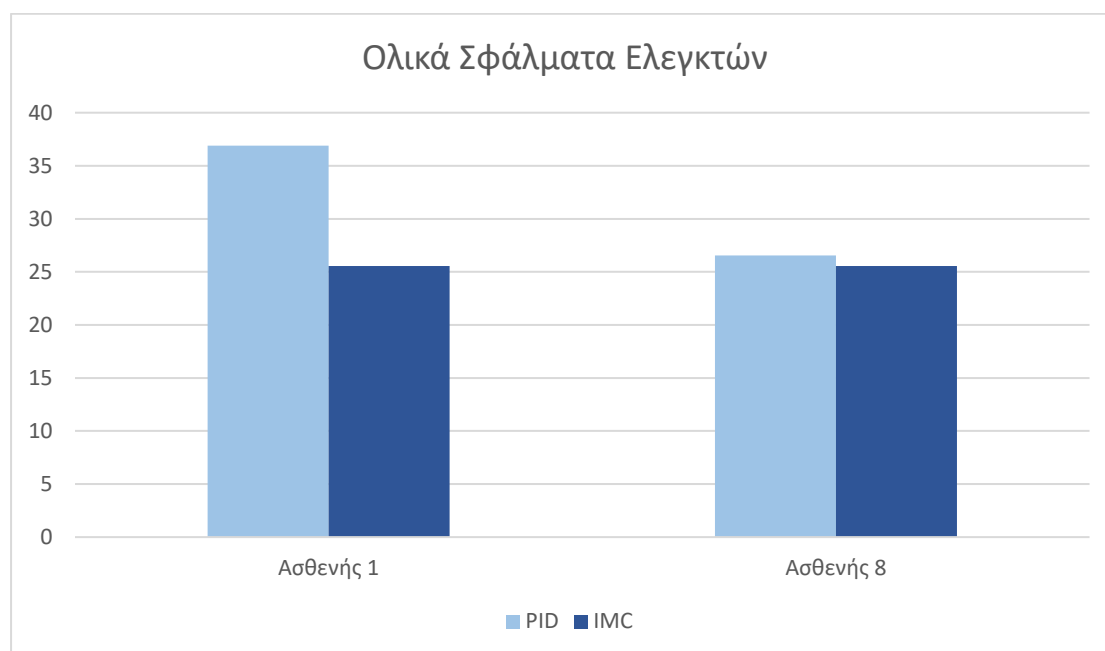
Διάγραμμα 4.4: Ελεγκτές P, PI, PID, IMC - Ασθενής 8

Εκτός από τη μορφή των παραπάνω διαγραμμάτων, ο παράγοντας που πρέπει απαραίτητα να ληφθεί υπόψη όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, είναι το ολικό σφάλμα κάθε ελεγκτή. Στον πίνακα 4.1 που ακολουθεί φαίνονται συγκεντρωτικά το ολικό σφάλμα κάθε ελεγκτή για τους δύο ασθενείς:

Πίνακας 4.1: *Όλικο Σφάλμα Ελεγκτών*

	P	PI	PID	IMC
Ασθενής 1	10437,05	139,77	36,91	25,54
Ασθενής 8	1097,093	103,305	26,55	25,54

Το πρώτο πράγμα που παρατηρείται στον πίνακα 4.1, είναι ότι η συμπεριφορά των ελεγκτών είναι παρόμοια και στους δύο ασθενείς και αυτό διότι οι τιμές των σφαλμάτων έχουν πολύ μικρή διαφορά. Το γεγονός αυτό βοηθά στην εξαγωγή ενός καθολικού συμπεράσματος για τους ελεγκτές ανεξάρτητα από τον ασθενή και τα χαρακτηριστικά του. Όπως φαίνεται και στον πίνακα, την μέγιστη τιμή ολικού σφάλματος την παρουσιάζει ο ελεγκτής P. Το αποτέλεσμα αυτό, σε συνδυασμό με την παραπάνω ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για τον αναλογικό ελεγκτή, τον καθιστά ακατάλληλο για το συγκεκριμένο σύστημα. Οι ελεγκτές PI και PID εμφανίζουν σαφώς καλύτερη απόδοση από τον ελεγκτή P αλλά όχι τόσο καλή όσο ο ελεγκτής IMC, ο οποίος παρουσιάζει το ελάχιστο ολικό σφάλμα. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι στον ασθενή 8, ο ελεγκτής PID προσεγγίζει το ολικό σφάλμα του IMC με διαφορά μόνο μίας μονάδας. Τα παραπάνω αποτελέσματα για τους ελεγκτές PID και IMC οπτικοποιούνται στο Διάγραμμα 4.5 που ακολουθεί για ευκολότερη εποπτεία.

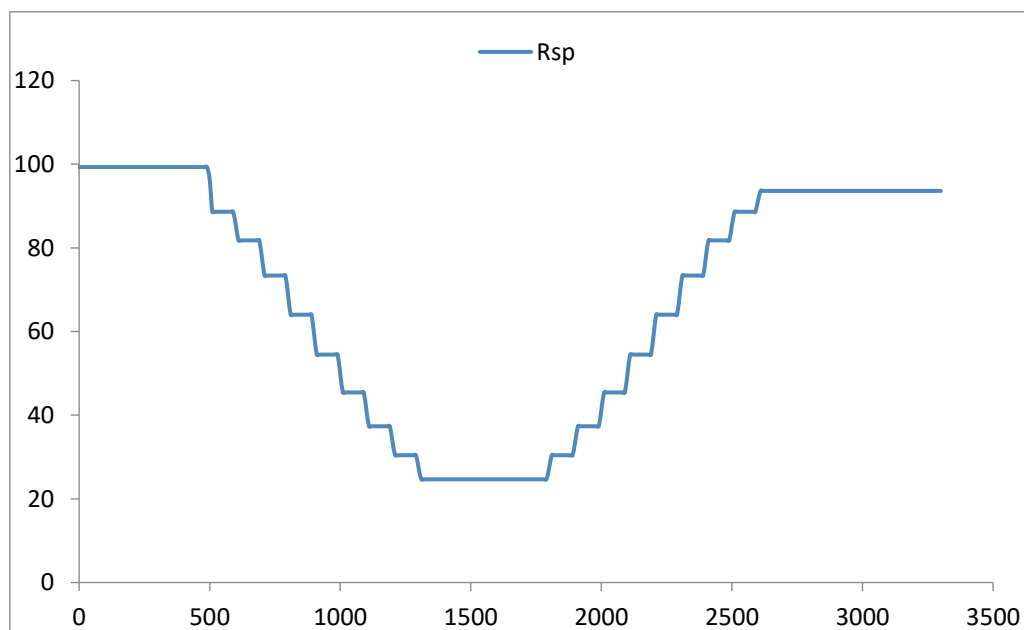


Διάγραμμα 4.5: *Ολικά Σφάλματα ελεγκτών PID και IMC*

4.4 Μία Πιο Ρεαλιστική Προσομοίωση

Σαν τελευταία προσομοίωση, εφαρμόστηκε ένα πιο ρεαλιστικό σενάριο προφίλ ασθενών με στόχο την παρατήρηση και την εξαγωγή συμπερασμάτων για την συμπεριφορά του μοντέλου σε αληθοφανείς συνθήκες. Σύμφωνα με αυτό, κατά την

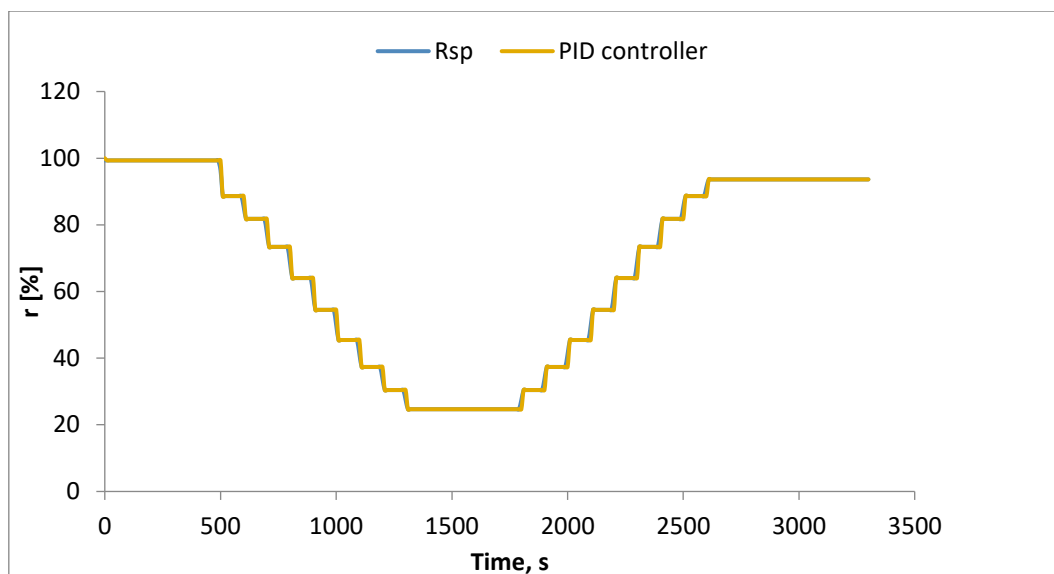
διάρκεια μίας χειρουργικής επέμβασης, η δοσολογία των αναισθητικών φαρμάκων και συγκεκριμένα αυτών για τον μυϊοσκελετικό αποκλεισμό, χορηγείται στον ασθενή βηματικά/τμηματικά. Πρακτικά, ο αναισθησιολόγος, σε κάθε φάση της διαδικασίας της αναισθησίας χορηγεί μία μικρή δόση του φαρμάκου, παρατηρεί τη κλινική επίδραση και στη συνέχεια χορηγεί τη επόμενη δόση έως ότου φτάσει στο επιθυμητό επίπεδο παράλυσης κάθε φάσης. Η συγκεκριμένη προσέγγιση, στους όρους του συστήματος ελέγχου μεταφράζεται ως μία βηματική συνάρτηση του σήματος αναφοράς R_{sp} , η οποία φαίνεται στο Διάγραμμα 4.6 που ακολουθεί.



Διάγραμμα 4.6: Σήμα αναφοράς

4.4.1 Προσομοίωση PID Ελεγκτή

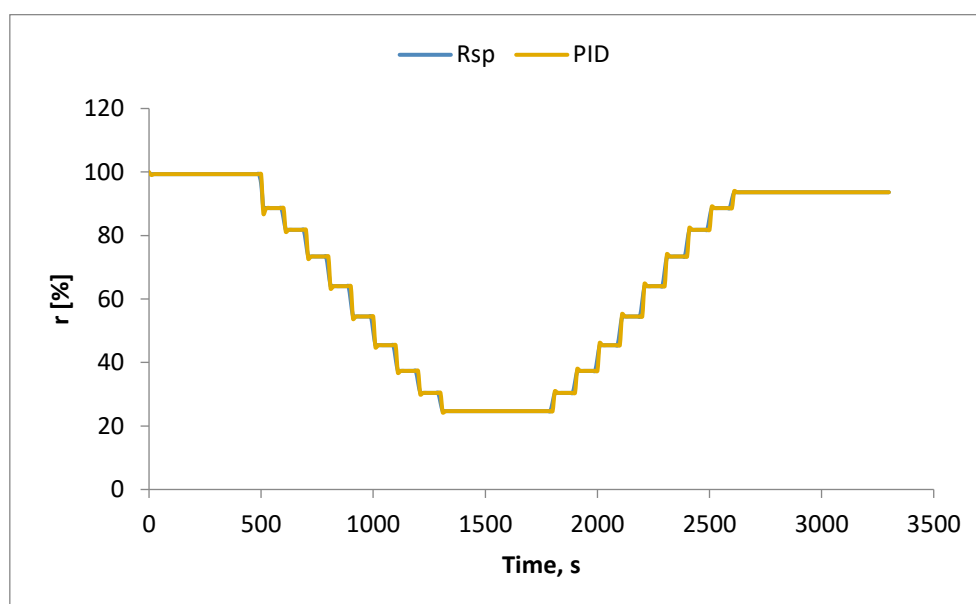
Για το συγκεκριμένο σήμα αναφοράς λοιπόν, έγινε προσομοίωση για άλλη μία φορά για τους ελεγκτές PID και IMC. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είναι ο Ασθενής 1 και ο 8 του Πίνακα 1. Αρχικά, έγινε προσομοίωση του PID ελεγκτή στον Ασθενή 1. Τα αποτελέσματα που πάρθηκαν φαίνονται στο Διάγραμμα 4.7 που ακολουθεί. Με μπλέ χρώμα αναπαριστάται το σήμα αναφοράς ενώ με πορτοκαλί η απόκριση του ελεγκτή σε συνάρτηση με το χρόνο.



Διάγραμμα 4.7: Ελεγκτής PID – Ασθενής 1

Η απόκριση του ελεγκτή είναι γρήγορη και προσεγγίζει ικανοποιητικά το σήμα αναφοράς σε κάθε φάση της επέμβασης. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε ίσο με 5.38 μονάδες και αποτελεί μέχρι τώρα την ελάχιστη τιμή όλων των προσομοιώσεων που έχουν πραγματοποιηθεί.

Ίδια προσομοίωση εφαρμόστηκε και για τον Ασθενή 8. Ομοίως, τα αποτελέσματα πάρθηκαν στην μορφή του Διαγράμματος 4.8 που ακολουθεί, στο οποίο φαίνονται το σήμα αναφοράς και η απόκριση του ελεγκτή σε συνάρτηση με το χρόνο.

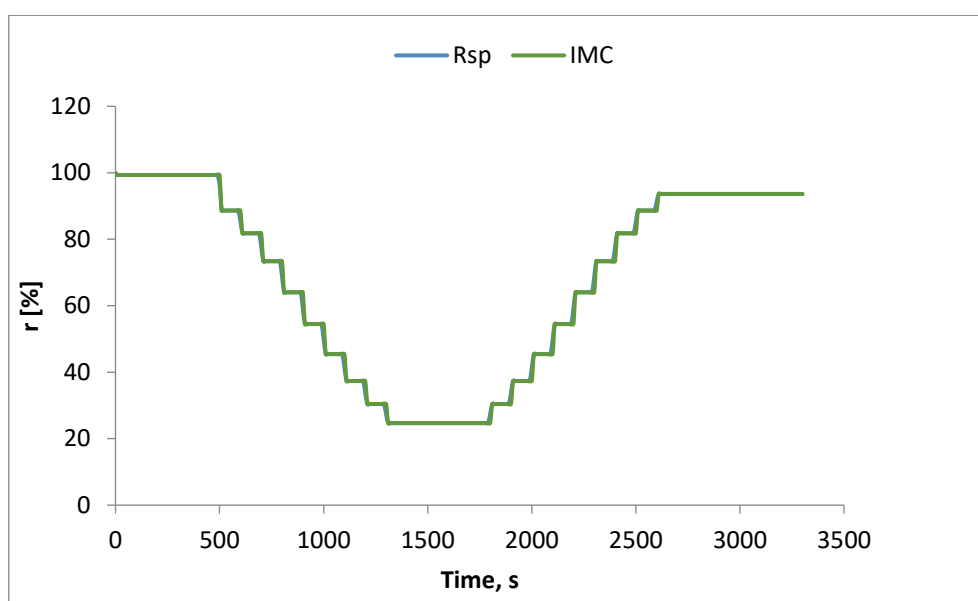


Διάγραμμα 4.8: Ελεγκτής PID - Ασθενής 8

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η απόκριση του ελεγκτή έχει πολύ μεγάλη ακρίβεια και ταυτίζεται σχεδόν με το σήμα αναφοράς κάθε χρονική στιγμή της επέμβασης. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε ίσο με 4.22 μονάδες.

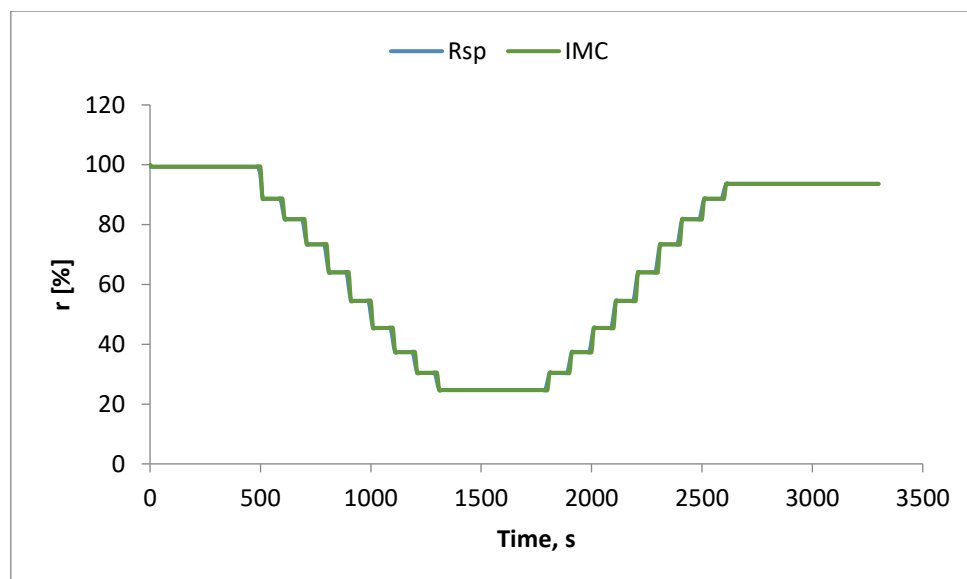
4.4.2 Προσομοίωση IMC Ελεγκτή

Ίδια προσέγγιση εφαρμόστηκε και για τον ελεγκτή IMC. Αρχικά, έγινε προσομοίωση στον Ασθενή 1. Τα αποτελέσματα πάρθηκαν στην μορφή του Διαγράμματος 4.9 που ακολουθεί και αναπαριστά το σήμα αναφοράς και την απόκριση του ελεγκτή σε συνάρτηση με τον χρόνο.



Διάγραμμα 4.9: Ελεγκτής IMC - Ασθενής 1

Όπως φαίνεται, η ταύτιση της απόκρισης του ελεγκτή με το σήμα αναφοράς είναι σχεδόν απόλυτη. Το ολικό σφάλμα βρέθηκε ακόμα μικρότερο και ίσο με 3.87 μονάδες. Τελευταία προσομοίωση που θα πραγματοποιηθεί είναι αυτή για τον Ασθενή 8 με τον ελεγκτή IMC. Ομοίως με πριν, τα αποτελέσματα φαίνονται στο Διάγραμμα 4.10.



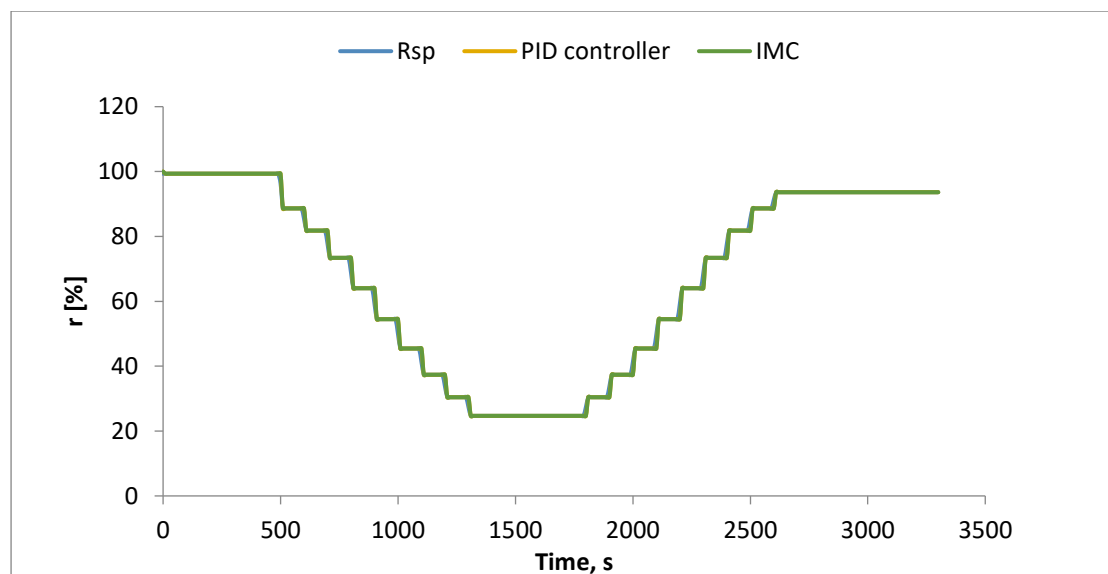
Διάγραμμα 4.10: Ελεγκτής IMC - Ασθενής 8

Όπως και στην προηγούμενη προσομοίωση για τον Ασθενή 1, έτσι και σε αυτή, ο ελεγκτής IMC δείχνει να έχει σχεδόν απόλυτη ταύτιση με το σήμα αναφοράς. Το σφάλμα βρέθηκε πάλι ίσο με 3.87 μονάδες και αποτελεί την πλέον ελάχιστη τιμή σε σχέση με όλες τις προηγούμενες προσομοιώσεις.

4.4.3 Σύγκριση Αποτελεσμάτων Ελεγκτών PID και IMC

Η ολοκλήρωση των συγκεκριμένων προσομοιώσεων ανοίγει το δρόμο για την εξαγωγή βάσιμων συμπερασμάτων σχετικά με την καταλληλότητα και την απόδοση του συστήματος ελέγχου που δημιουργήθηκε. Τα αποτελέσματα που προηγήθηκαν είναι μέχρι στιγμής τα καλύτερα και για τους δύο ασθενείς. Η ακρίβεια του συστήματος ελέγχου είναι μεγάλη, γεγονός που διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο σε ένα τόσο ευαίσθητο περιβάλλον. Στη συγκεκριμένη υποενότητα, θα γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο ελεγκτών για κάθε ασθενή με στόχο την ανάδειξη του καταλληλότερου για το σύστημα ελέγχου.

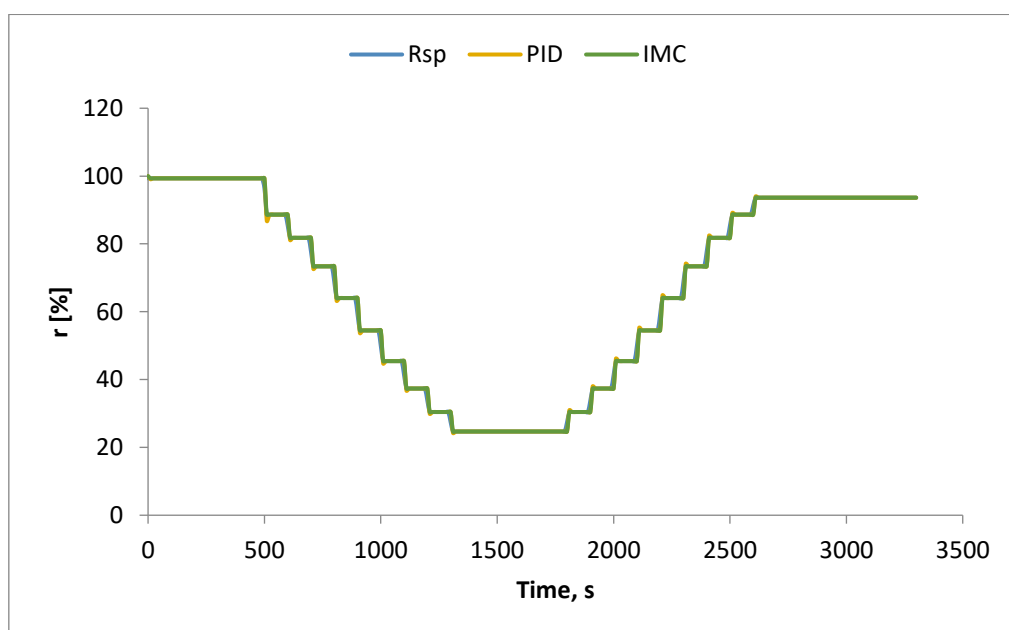
Με έναρξη τον Ασθενή 1, δημιουργήθηκε το Διάγραμμα 4.11 που φαίνεται στην συνέχεια. Στο διάγραμμα αυτό αναπαριστώνται το σήμα αναφοράς, η απόκριση του ελεγκτή PID καθώς και η απόκριση του IMC ελεγκτή σε συνάρτηση με το χρόνο.



Διάγραμμα 4.11: Ελεγκτές PID και IMC - Ασθενής 1

Παρατηρώντας το διάγραμμα, γίνεται φανερό ότι και οι δύο ελεγκτές έχουν πολύ καλή απόδοση προσεγγίζοντας το σήμα αναφοράς γρήγορα και με μεγάλη ακρίβεια. Ο IMC ελεγκτής εμφανίζει ελάχιστα καλύτερη απόδοση και αυτό φαίνεται από την διαφορά στα ολικά σφάλματα των δύο ελεγκτών. Ενώ ο PID ελεγκτής εμφανίζει 5.38 μονάδες ολικού σφάλματος, ο IMC εμφανίζει λίγο μικρότερο και ίσο με 3.87 μονάδες.

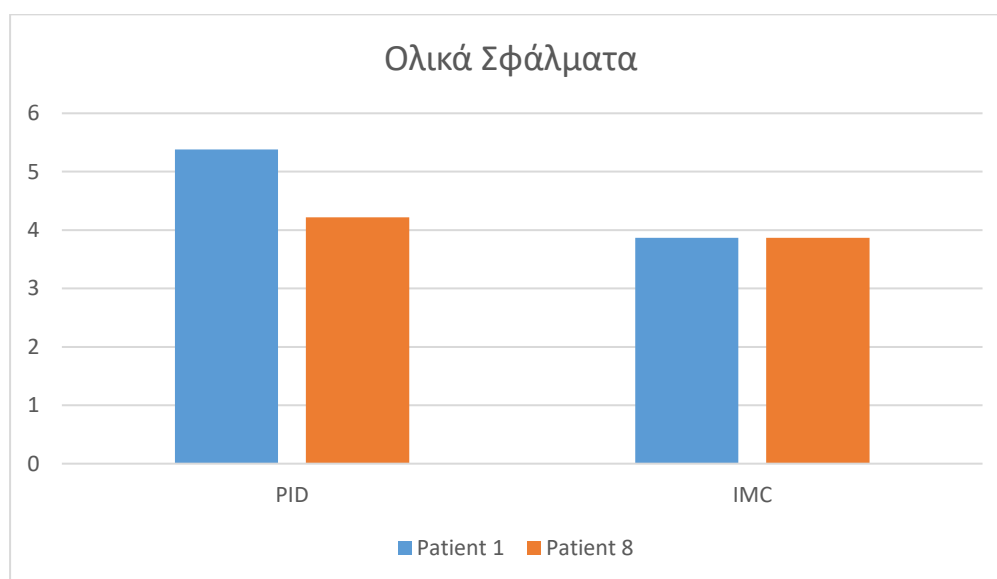
Παρόμοια προσέγγιση ακολουθήθηκε και για τον Ασθενή 8, με τα αποτελέσματα να φαίνονται στο Διάγραμμα 4.12 που ακολουθεί.



Διάγραμμα 4.12: Ελεγκτές PID και IMC - Ασθενής 8

Για τον συγκεκριμένο ασθενή, παρατηρείται μεγάλη ακρίβεια και από τους δύο ελεγκτές. Τόσο ο PID όσο και ο IMC ταυτίζονται με το σήμα αναφοράς σε κάθε χρονική στιγμή της επέμβασης. Τα ολικά σφάλματα βρέθηκαν 4.22 μονάδες για τον PID και 3.87 μονάδες για τον IMC. Οι τιμές αυτές δεν απέχουν πολύ μεταξύ τους και καθιστούν κατάλληλους και τους δύο ελεγκτές για την συγκεκριμένη επέμβαση, με τον IMC να είναι πάλι, έστω και για λίγο, καλύτερος από τον PID ελεγκτή.

Συνολικά, η υπεροχή του IMC ελεγκτή γίνεται εμφανής και στο παρακάτω Διάγραμμα 4.13, το οποίο αναπαριστά τα ολικά σφάλματα των δύο ελεγκτών για κάθε ασθενή.



Διάγραμμα 4.13: Ολικά Σφάλματα

4.4.4 Ανάλυση Δοσολογίας Χορήγησης Φαρμάκου και Σφαλμάτων

Στόχος του συγκεκριμένου υποκεφαλαίου είναι η παρουσίαση και η ανάλυση της δοσολογίας του φαρμάκου που παρουσιάζεται σε κάθε σύστημα ελέγχου που δημιουργήθηκε, καθώς και των ολικών σφαλμάτων. Όπως έχει προαναφερθεί, η σωστή δοσολογία αναισθητικών φαρμάκων ευνοεί και επισπεύδει την ανάρρωση των ασθενών. Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό, τα συστήματα που δημιουργήθηκαν παραπάνω να μην εμφανίζουν φαινόμενα υπερδοσολογίας ή υποδοσολογίας. Στην συγκεκριμένη ανάλυση, για να εξαχθούν συμπεράσματα δεν μπορεί να γίνει σύγκριση ανάμεσα στην δοσολογία που χρειάστηκε ο κάθε ασθενής, καθώς φέρουν διαφορετικά χαρακτηριστικά, επομένως και διαφορετικές ανάγκες σε φάρμακα. Για το λόγο αυτό, η σύγκριση θα γίνει ανάμεσα στην δοσολογία που χρειάζεται κάθε ελεγκτής σε σχέση με το ολικό σφάλμα του συστήματος. Στους Πίνακες 4.2 και 4.3 που ακολουθούν, φαίνονται συγκεντρωτικά τα ολικά σφάλματα και η δοσολογία που χορηγείται σε κάθε περίπτωση για τον ασθενή 1 και 8 αντίστοιχα. Οι προσομοιώσεις εφαρμόστηκαν για κάθε ελεγκτή που έχει δημιουργηθεί έως τώρα (P, PI, PID και IMC)

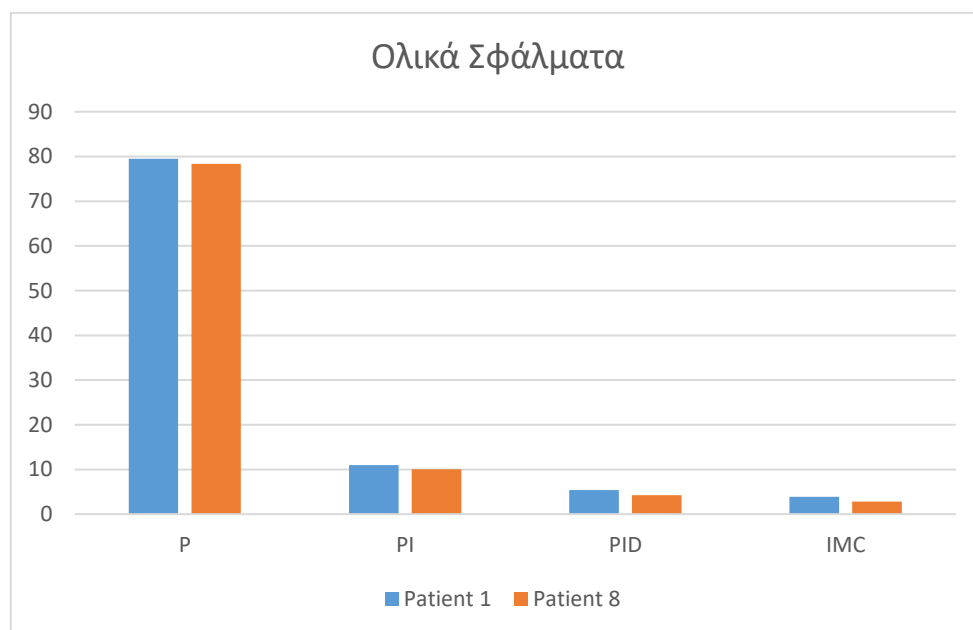
Πίνακας 4.2: Δοσολογία και Ολικά Σφάλματα Ασθενή 1

	P	PI	PID	IMC
Ολικό Σφάλμα	79.52	10.94	5.38	3.87
Δοσολογία (μg/kg)	10319	23475,3	12217,5	11298.3

Πίνακας 4.3: Δοσολογία και Ολικά Σφάλματα Ασθενή 8

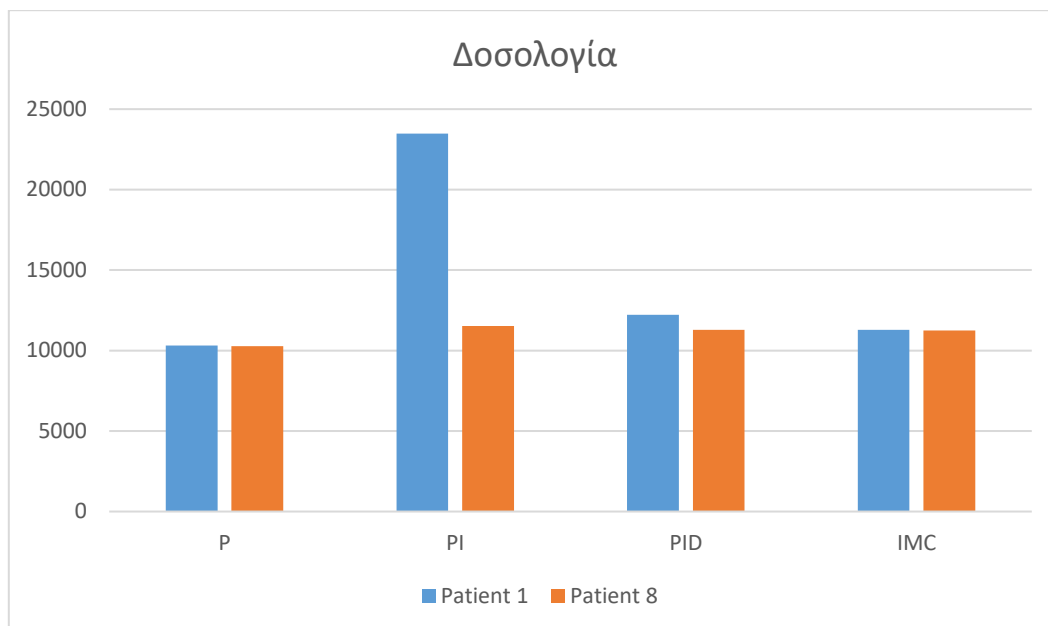
	P	PI	PID	IMC
Ολικό Σφάλμα	78.33	10.04	4.22	3.87
Δοσολογία (μg/kg)	10271.5	11523.3	11279.9	11256

Για εποπτική ευκολία δημιουργήθηκαν τα διαγράμματα 4.14 και 4.15 που ακολουθούν, στα οποία αναπαριστώνται η δοσολογία και τα ολικά σφάλματα κάθε ελεγκτή για κάθε ασθενή.



Διάγραμμα 4.14: Ολικά Σφάλματα

Όπως έχει παρατηρηθεί και στις προηγούμενες προσομοιώσεις, ο ελεγκτής με το ελάχιστο σφάλμα είναι ο IMC και για τους δύο ασθενείς, με τον PID να τον προσεγγίζει αρκετά στην απόδοση. Οι άλλοι δύο ελεγκτές, ο αναλογικός και ο διαφορικός εμφανίζουν αρκετά μεγαλύτερα σφάλματα με τον αναλογικό να εμφανίζει το μεγαλύτερο.



Διάγραμμα 4.15: Συνολική Δοσολογία

Παρατηρώντας το Διάγραμμα 4.15, ο ελεγκτής P φαίνεται να χορηγεί και στους δύο ασθενείς την λιγότερη δοσολογία σε σχέση με όλους τους υπόλοιπους ελεγκτές. Το γεγονός αυτό ωστόσο, δεν τον καθιστά από μόνο του κατάλληλο για το σύστημα, αφού σύμφωνα με το Διάγραμμα 4.14 εμφανίζει την μέγιστη τιμή σφάλματος. Συμπερασματικά, όσον αφορά τον ελεγκτή P, η χαμηλή ποσότητα φαρμάκου σε συνδυασμό με την υψηλή τιμή ολικού σφάλματος μπορεί να είναι ένδειξη υποδοσολογίας, οι συνέπειες της οποίας έχουν αναλυθεί στο Κεφάλαιο 1. Όλα τα παραπάνω, καθιστούν τον αναλογικό ελεγκτή ακατάλληλο για το συγκεκριμένο σύστημα ελέγχου. Παρατηρώντας την συμπεριφορά του ελεγκτή PI, φαίνεται ότι εμφανίζει από τις υψηλότερες τιμές και σφάλματος και δοσολογίας σε σχέση με τους PID και IMC. Ειδικά για τον ασθενή 1, η δοσολογία αποτελεί την μέγιστη τιμή όλων των συστημάτων. Τέλος, οι ελεγκτές PID και IMC εμφανίζουν αρκετά παρόμοια συμπεριφορά όσον αφορά και τη δοσολογία αλλά και τα ολικά σφάλματα. Έχοντας αποκλίσει τον αναλογικό ελεγκτή, ο IMC εμφανίζει την ελάχιστη τιμή δοσολογίας, όπως και σφάλματος, γεγονός που τον καθιστά τον καταλληλότερο για το σύστημα ελέγχου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΑ ΒΗΜΑΤΑ

Η αυτοματοποίηση πλέον συμμετέχει ενεργά και με επιτυχία στους περισσότερους κλάδους, με έναν από αυτούς να είναι ο τομέας της υγείας. Με αφορμή την αύξηση της απόδοσης και της ασφάλειας των ιατρικών εφαρμογών, σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η δημιουργία και εφαρμογή ενός συστήματος ελέγχου με ανάδραση στην διαδικασία της ολικής αναισθησίας. Για την επίτευξη αυτού του εγχειρήματος, δημιουργήθηκαν διάφοροι ελεγκτές με διαφορετικές μεθοδολογίες και μελετήθηκε η συμπεροφορά του συστήματος σε κάθε περίπτωση με στόχο την επιλογή του καταλληλ.

Σημαντικό ρόλο για την σωστή αυτή επιλογή διαδραμάτισε όλη η ανάλυση που προηγήθηκε αυτής. Απαραίτητο στάδιο για την ανάπτυξη ενός τέτοιου συστήματος, στέκεται το 1^ο Κεφάλαιο στο οποίο παρουσιάζονται και αναλύονται όλες οι ιατρικές γνώσεις που οφείλει να έχει ένας μηχανικός για να μπορέσει να προσαρμόσει το σύστημα ελέγχου στις ανάγκες νευρομυϊκού αποκλεισμού ενός ασθενή κατά την διάρκεια μίας επέμβασης. Εκεί αναλύονται όλα τα στάδια της ολικής αναισθησίας καθώς και οι αντιδράσεις του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτή αλλά και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται. Η βαθιά κατανόηση των προαναφερθέντων, ανοίγει το δρόμο για την μαθηματοποίηση του μοντέλου η οποία παρουσιάζεται στο αμέσως επόμενο κεφάλαιο κατά το οποίο γίνεται παρουσίαση των μαθηματικών μοντέλων με βάση τα οποία περιγράφεται το επίπεδο της νευρομυϊκής απόκλισης του ασθενή. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται δύο μαθηματικά μοντέλα: το Μοντέλο PK/PD καθώς και το Μοντέλο PP. Η ανάπτυξη του συστήματος ελέγχου της συγκεκριμένης μελέτης βασίζεται στο PP μοντέλο και αυτό διότι έχει λιγότερες παραμέτρους που εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενή σε σχέση με το PK/PD μοντέλο. Αφού γίνει η γραμμικοποίηση του, με τη βοήθεια του λογισμικού Matlab κωδικοποιείται και εφαρμόζεται η επίλυσή του. Στη συνέχεια, γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων του γραμμικοποιημένου μοντέλου σε σχέση με το μη γραμμικοποιημένο. Η προσομοίωση εφαρμόζεται σε 4 από τους 12 ασθενείς του Πίνακα 1 και τα αποτελέσματα δείχνουν απόλυτη συμφωνία των δύο μοντέλων, γεγονός που τα καθιστά αξιόπιστα για την περιγραφή της κλινικής επίδρασης των ασθενών. Με την ολοκλήρωση και αυτού του βήματος, γίνεται πλέον εφικτή η ανάπτυξη των ελεγκτών του συστήματος. Παρουσιάζονται δύο μεθοδολογίες, εκ των οποίων η πρώτη είναι η « Μεθοδολογία Ανάπτυξης Ελεγκτών Ziegler – Nichols» και η δεύτερη είναι η « Μεθοδολογία Ανάπτυξης Ελεγκτή με Βάση το Μαθηματικό Πρότυπο» ή αλλιώς « Μεθοδολογία Morari – Zafiriou». Στα τελευταία αυτά κεφάλαια γίνονται προσομοιώσεις για κάθε ελεγκτή σε δύο ασθενείς. Τα αποτελέσματα οπτικοποιούνται και γίνεται ανάλυση των ολικών σφαλμάτων. Τέλος, για την εξαγωγή πιο βάσιμων συμπερασμάτων, γίνεται μία προσομοίωση με ρεαλιστικές συνθήκες, βάση της οποίας επιλέγεται ο IMC ελεγκτής ως ο καταλληλότερος για τον έλεγχο του νευρομυϊκού αποκλεισμού ενός ασθενή κατά την διάρκεια μίας επέμβασης.

Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η εισαγωγή ενός συστήματος ελέγχου με ανάδραση στην διαδικασία της ολικής αναισθησίας είναι ικανή να μειώσει τις δοσολογίες φαρμάκων, τις μετεγχειρητικές παρενέργειες, τον χρόνο αφύπνισης καθώς και τον φόρτο εργασίας των αναισθησιολόγων. Από άποψη ελέγχου, οι προκλίσεις είναι ακόμα πολλές. Σημαντικότερες εξ'αυτών είναι η έλλειψη αισθητηρίων, τα αναξιόπιστα μοντέλα καθώς και η μεταβλητότητα που παρουσιάζεται από ασθενή σε ασθενή. Αυτοί είναι μερικοί από τους λόγους για τους οποίους χρειάζονται μελλοντικές επεκτάσεις. Κάποιες από αυτές είναι οι εξής:

- Εφαρμογή εξεληγμένων συστημάτων ελέγχου (πχ προβλεπτικός έλεγχος).
- Υλοποίηση του Μοντέλου PK/PD.
- Προσομοίωση και των 12 ασθενών του Πίνακα 1 για καλύτερη εξακρίβωση των αποτελεσμάτων.
- Εφαρμογή σεναρίων όπου εμφανίζονται επιπλοκές κατά την διάρκεια της επέμβασης.

Πηγές

- [1] S. Bibian, G. R. Ries, M. Huzmezan και G. Dumont, «Introduction to Automated Drug Delivery in Clinical Anesthesia,» *European Journal of Control*, December 2005.
- [2] J. E. Osterman, J. Hopper, W. Heran, T. Keane και B. v. d. Kolk, «Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder,» *General Hospital Psychiatry*, τόμ. 23, αρ. 4, pp. 198-204, 2001.
- [3] T. C. Gray και G. J. Rees, «The role of apnoea in anaesthesia for major surgery,» *British Medical Journal*, 1952.
- [4] A. Gentilini, C. Frei, A. Glattfelder, M. Morari, T. Sieber, R. Wymann, T. Schnider και A. Zbinden, «Multitasked closed-loop control in anesthesia,» *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, τόμ. 20, αρ. 1, pp. 39-53, 2001.
- [5] M. Morgan, «Total intravenous anaesthesia,» *Anaesthesia: Peri-operative medicine, critical care and pain*, τόμ. 38, αρ. S1, 1983.
- [6] C. D. McGrath και J. M. Hunter, «Monitoring of neuromuscular block,» *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, January 2006.
- [7] H. H. Ali, J. Utting και C. Grey, «Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans,» *British Journal of Anaesthesia*, τόμ. 42, αρ. 967, 1970.
- [8] S. Ward, M. Neill, M. Corall και C. Weatherley, «Pharmacokinetics of Atracurium Besylate in Healthy Patients (After a Single I.V Bolus Dose),» *British Journal of Anaesthesia*, τόμ. 55, αρ. 113, 1983.
- [9] T. Mendoca, P. Lago και S. Esteves, «Hippocrates: a robust system for the control of neuromuscular blockage,» 2004.
- [10] C. Rocha, T. Mendoca και M. E. Silva, «Modelling neuromuscular blockage: a stochastic approach based on clinical data,» *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, τόμ. 19, αρ. 6, 2013.
- [11] M. Silva, J. Lemos, A. Coito, B. Costa, T. Wigren και T. Mendonca, «Local identifiability and sensitivity analysis of neuromuscular blockade and depth of hypnosis models,» *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, τόμ. 113, pp. 23-26, 2013.
- [12] H. Alonso, T. Mendonca και P. Rocha, «A hybrid method for parameter estimation and its application to biomedical system,» *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, τόμ. 89, pp. 112-122, 2008.
- [13] L. Merigo, F. Padula, N. Latronico, T. Mendonca, M. Paltenghi, P. Rocha και A. Visioli, «Optimized PID tuning for the automatic control of neuromuscular blockage,» *IFAC*, τόμ. 51, αρ. 4, 2018.