

AMAC-DYN-001

Geïntegreerd Wiskundig Model van Anesthesie-geïnduceerde Fysiologische Dynamiek

AMAC™ — Anesthesia Mathematical Analysis & Critical Care

Oprichter & hoofdontwikkelaar: Mustafa Zakaria, MD

Kader: AMAC™ — Anesthesia Mathematical Analysis & Critical Care

Model-ID: AMAC-DYN-001

Versie: 1.0

Status: Theoretisch wiskundig kader

Domein: Anesthesiologie, reanimatie, intensive care en mathematische fysiologie

1. Overzicht

AMAC-DYN-001 is een voorgesteld wiskundig kader voor het beschrijven van fysiologische veranderingen die optreden tijdens anesthesie als een dynamisch en onderling verbonden systeem.

Het model combineert concepten uit:

- Anesthesiologie
- Farmacokinetiek
- Farmacodynamiek
- Cardiovasculaire fysiologie
- Respiratoire fysiologie
- Reanimatie
- Medische algebra
- Differentiaalrekening
- Integraalrekening
- Wiskundige modellering
- Dynamische systemen
- Klinische besliskunde

Het centrale concept is dat anesthetische toediening niet uitsluitend moet worden beschouwd als een geïsoleerde relatie tussen geneesmiddel en effect. Het voorgestelde model beschouwt de interactie tussen geneesmiddeltoediening, geneesmiddelconcentratie, farmacodynamisch effect, cardiovasculaire functie, respiratoire functie en daaropvolgende klinische interventies in de tijd.

De algemene structuur kan als volgt worden weergegeven:

Anesthetische input → Geneesmiddelconcentratie → Farmacodynamisch effect →
Fysiologische respons → Klinische toestand → Interventie → Nieuwe input

2. Wetenschappelijke status

AMAC-DYN-001 is momenteel een voorgesteld theoretisch wiskundig kader.

Het model is geen gevalideerd klinisch voorspellingsmodel, geen klinisch beslissingsondersteunend systeem en geen goedgekeurd medisch hulpmiddel.

Het model maakt een duidelijk onderscheid tussen twee categorieën.

Vaststaande componenten

Deze omvatten bestaande fysiologische en wiskundige relaties, zoals:

- Cardiac output
- Relaties rond de mean arterial pressure
- Farmacokinetische principes
- Farmacodynamische modellen
- Compartmentmodellen
- Concentratie-tijdrelaties
- Differentiaalvergelijkingen
- Integrale blootstellingsberekeningen

Voorgestelde AMAC-componenten

Deze omvatten de voorgestelde integratie van verschillende fysiologische domeinen binnen één dynamisch kader, waaronder:

- AMAC-DYN-001
- AMAC Integrated Anesthesia-Resuscitation Dynamic Framework
- AMAC Cumulative Exposure Index (ACEI)
- AMAC-specifieke parameterisatie
- AMAC-specifieke modelintegratie
- Toekomstige AMAC-dynamische fysiologische indices

Nieuwe AMAC-specifieke vergelijkingen en indices moeten onafhankelijk worden onderzocht en gevalideerd voordat zij als klinisch gevestigde relaties kunnen worden beschouwd.

3. Centrale hypothese

De centrale hypothese van AMAC-DYN-001 luidt:

“Fysiologische veranderingen die door anesthesie worden veroorzaakt, kunnen worden weergegeven als een tijdsafhankelijk dynamisch systeem waarin anesthetische input, farmacokinetiek, farmacodynamiek, cardiovasculaire functie, respiratoire functie en klinische interventies voortdurend met elkaar interageren.”

De patiënt wordt hierbij niet alleen beschouwd als een reeks afzonderlijke meetwaarden, maar als een dynamische fysiologische toestand.

4. Wiskundige architectuur

De basisarchitectuur is:

Input



Farmacokinetiek



Farmacodynamiek



Fysiologische dynamiek



Klinische toestand



Klinische interventie



Feedback naar de input

De algemene dynamische systeemvergelijking is:

$$d x(t) / dt = F(x(t), u(t), \theta, \varepsilon(t))$$

Waarbij:

- $x(t)$ = fysiologische toestandvector
- $u(t)$ = externe input
- θ = model- en patiëntparameters
- $\varepsilon(t)$ = onverklaarde variabiliteit of modelfout
- F = dynamische relatie die de ontwikkeling van het systeem beschrijft

De functie F blijft in versie 1.0 bewust algemeen en vereist verdere specificatie, parameterisatie, simulatie en validatie.

5. Laag 1 — Anesthetische input

Het model begint met een externe input:

$u(t)$

Deze input kan, afhankelijk van de toekomstige modelimplementatie, bijvoorbeeld betrekking hebben op:

- Toediening van geneesmiddelen
- Infusiesnelheid
- Bolustoediening
- Anesthetische concentratie
- Beademingsinterventies
- Vloeistoftoediening
- Vasopressoren

- Inotrope ondersteuning
- Andere therapeutische interventies

Voor farmacokinetische toepassingen kan de input worden weergegeven als een infusiesnelheid:

$R(t)$

6. Laag 2 — Farmacokinetiek

Een vereenvoudigd één-compartimentmodel kan worden weergegeven als:

$$dC_p/dt = R(t)/V_d - [CL/V_d]C_p$$

Waarbij:

- $C_p(t)$ = plasmaconcentratie van het geneesmiddel
- $R(t)$ = input- of infusiesnelheid
- V_d = verdelingsvolume
- CL = klaring
- t = tijd

Deze vergelijking vertegenwoordigt gevestigde farmacokinetische concepten en wordt niet gepresenteerd als een originele AMAC-vergelijking.

Toekomstige versies kunnen onder meer gebruikmaken van:

- Eén-compartimentmodellen
- Twee-compartimentmodellen
- Multicompartmentmodellen
- Effect-site-compartimenten
- Interindividuele variabiliteit
- Covariaat-gebaseerde parameterisatie
- Tijdsafhankelijke parameters

7. Laag 3 — Farmacodynamiek

De geneesmiddelconcentratie is niet noodzakelijk gelijk aan het klinische effect.

Daarom wordt ingevoerd:

$$E(t) = f(C_p(t))$$

Een veelgebruikt concentratie-effectmodel is de Emax-relatie:

$$E(t) = E_0 + [E_{max} C_p(t)] / [EC_{50} + C_p(t)]$$

Waarbij:

- E_0 = basiseffect
- E_{max} = maximaal gemodelleerd effect

- EC50 = concentratie die geassocieerd is met 50% van het maximale effect
- Cp(t) = plasmaconcentratie

Dit vertegenwoordigt een gevestigde klasse van farmacodynamische modelconcepten.

8. Laag 4 — Cardiovasculaire dynamiek

De cardiovasculaire component begint met gevestigde fysiologische relaties.

Het hartminuutvolume kan worden weergegeven als:

$$CO(t) = HR(t) \times SV(t)$$

Waarbij:

- CO = cardiac output / hartminuutvolume
- HR = hartfrequentie
- SV = slagvolume

Een vereenvoudigde relatie tussen mean arterial pressure en systemic vascular resistance kan worden weergegeven als:

$$MAP(t) \approx CO(t) \times SVR(t)$$

Daaruit volgt:

$$MAP(t) \approx HR(t) \times SV(t) \times SVR(t)$$

Waarbij:

- MAP = mean arterial pressure
- HR = hartfrequentie
- SV = slagvolume
- SVR = systemische vaatweerstand

Deze relaties vertegenwoordigen gevestigde fysiologische concepten.

9. Cardiovasculaire effecten van anesthesie

AMAC-DYN-001 stelt voor om anesthesiegerelateerde veranderingen als tijdsafhankelijke functies weer te geven.

Bijvoorbeeld:

$$HR(t) = HR0 + \Delta HR(E,t)$$

$$SV(t) = SV0 + \Delta SV(E,t)$$

$$SVR(t) = SVR0 + \Delta SVR(E,t)$$

Waarbij:

- HR0 = basale hartfrequentie

- SV_0 = basaal slagvolume
- SVR_0 = basale systemische vaatweerstand
- ΔHR = gemodelleerde verandering in hartfrequentie
- ΔSV = gemodelleerde verandering in slagvolume
- ΔSVR = gemodelleerde verandering in systemische vaatweerstand
- E = gemodelleerd farmacodynamisch effect

De exacte functionele relaties moeten in toekomstig modelonderzoek worden bepaald en empirisch worden gevalideerd.

10. Laag van differentiaalrekening

Een belangrijk onderdeel van AMAC-DYN-001 is de analyse van fysiologische variabelen als functies van de tijd.

Bijvoorbeeld:

$$dMAP/dt$$

geeft de snelheid van verandering van de mean arterial pressure weer.

Evenzo:

$$dHR/dt$$

geeft de snelheid van verandering van de hartfrequentie weer.

En:

$$dC_p/dt$$

geeft de snelheid van verandering van de plasmaconcentratie weer.

Hierdoor verschuift de analyse van statische metingen naar dynamische fysiologische analyse.

De vraag wordt niet alleen:

“Wat is de MAP van de patiënt?”

maar ook:

“Hoe snel verandert de MAP van de patiënt in de tijd?”

11. Fysiologische toestandvector

AMAC-DYN-001 stelt een multidimensionale fysiologische toestandvector voor:

$$x(t) = [C_p(t), HR(t), SV(t), SVR(t), MAP(t), VT(t), PaO_2(t), PaCO_2(t)]^T$$

Waarbij:

- C_p = plasmaconcentratie

- HR = hartfrequentie
- SV = slagvolume
- SVR = systemische vaatweerstand
- MAP = mean arterial pressure
- VT = tidal volume
- PaO₂ = arteriële zuurstofspanning
- PaCO₂ = arteriële koolstofdioxidespanning

De exacte variabelen kunnen in toekomstige versies worden aangepast aan de specifieke toepassing en de beschikbare klinische gegevens.

12. Centrale dynamische vergelijking

De voorgestelde centrale vergelijking is:

$$d x(t) / dt = F(x(t), u(t), \theta, \varepsilon(t))$$

Deze vergelijking vertegenwoordigt de algemene mathematische architectuur van AMAC-DYN-001.

De mogelijke wetenschappelijke originaliteit van AMAC-DYN-001 ligt niet uitsluitend in het gebruik van differentiaalvergelijkingen of state-space-notatie.

De mogelijke originaliteit moet voortkomen uit:

- De definitie van het geïntegreerde fysiologische systeem
- De selectie en interactie van variabelen
- De mathematische structuur die verschillende fysiologische domeinen verbindt
- De parameterisatiestrategie
- De methode voor modelschatting
- De validatiemethodologie
- De voorspellende prestaties
- De generaliseerbaarheid naar verschillende patiëntengroepen

13. Laag van integraalrekening

Integraalrekening wordt gebruikt om cumulatieve fysiologische blootstelling over een bepaalde periode te beschrijven.

Een algemene cumulatieve effectmaat kan worden weergegeven als:

$$E_{cal}(T) = \int_0^T E(t) dt$$

AMAC-DYN-001 stelt hiervoor een mogelijk nieuwe index voor:

$$ACEI(T) = \int_0^T E(t) dt$$

AMAC Cumulative Exposure Index

ACEI — AMAC Cumulative Exposure Index

ACEI is een voorgestelde onderzoeksindex die bedoeld is om de cumulatieve gemodelleerde farmacodynamische blootstelling gedurende een bepaalde tijdsperiode weer te geven.

ACEI heeft momenteel de status:

Voorgesteld — niet klinisch gevalideerd.

Toekomstig onderzoek moet bepalen:

- Of ACEI een relevante fysiologische betekenis heeft
- Hoe ACEI moet worden genormaliseerd
- Of ACEI geassocieerd is met klinische uitkomsten
- Of ACEI aanvullende informatie biedt ten opzichte van bestaande PK/PD-variabelen
- Of de index reproduceerbaar is
- Of de index generaliseerbaar is naar verschillende geneesmiddelen en patiëntengroepen

14. Respiratoire uitbreiding

Het framework kan worden uitgebreid naar de respiratoire fysiologie.

Mogelijke variabelen zijn:

- Tidal volume
- Ademhalingsfrequentie
- Minuutventilatie
- Alveolaire ventilatie
- Oxygenatie
- Koolstofdioxide-eliminatie
- Arteriële zuurstofspanning
- Arteriële koolstofdioxidespanning
- Luchtwegdruk
- Compliance
- Weerstand

Een toekomstig respiratoir subsysteem kan bijvoorbeeld worden weergegeven als:

$$d \, x_{\text{resp}}(t) / dt = F_{\text{resp}}(x_{\text{resp}}(t), u_{\text{resp}}(t), \theta_{\text{resp}})$$

Dit onderdeel vereist een afzonderlijke fysiologische specificatie en validatie.

15. Uitbreiding naar reanimatie

AMAC-DYN-001 kan worden uitgebreid van anesthesie naar reanimatie en intensive care.

Een reanimatie-interventie kan worden weergegeven als:

R(t)

Mogelijke interventies zijn:

- Vloeistoftoediening
- Vasopressoren
- Inotrope ondersteuning
- Mechanische ventilatie
- Zuurstoftherapie
- Defibrillatie
- Andere reanimatie-interventies

De algemene vergelijking kan dan worden:

$$d x/dt = F(x, u, R, \theta, \varepsilon)$$

Hierdoor ontstaat een theoretisch geïntegreerd kader voor:

Anesthesie + Reanimatie + Intensive Care

16. Feedbackarchitectuur

De geavanceerde versie van AMAC-DYN-001 bevat een feedbacklus:

Geneesmiddel / Interventie



Concentratie / Fysiologische input



Fysiologische respons



Meting



Beoordeling van de klinische toestand



Interventie



Nieuwe input

Conceptueel:

Input → Physiological Response → Measurement → Adjustment → Input

Deze feedbackarchitectuur plaatst het model binnen het bredere domein van dynamische systemen en regeltechniek.

Een daadwerkelijke implementatie als geautomatiseerd klinisch regelsysteem zou echter uitgebreide onafhankelijke validatie, veiligheidsbeoordeling en passende regulatoire evaluatie vereisen.

17. AMAC Integrated Anesthesia-Resuscitation Dynamic Framework

Het overkoepelende framework wordt voorgesteld als:

AMAC-IARD Framework

AMAC Integrated Anesthesia-Resuscitation Dynamic Framework

Het framework integreert:

1. Anesthetische input

2. Farmacokinetiek

3. Farmacodynamiek

4. Cardiovasculaire dynamiek

5. Respiratoire dynamiek

6. Schatting van de fysiologische toestand

7. Reanimatie-interventies

8. Tijdsafhankelijke respons

9. Feedbackmechanismen

10. Wiskundige integratie

11. Modelvalidatie

AMAC-DYN-001 vertegenwoordigt het eerste voorgestelde model binnen dit framework.

18. Modelclassificatie

Level 0 — Descriptief

Uitsluitend klinische beschrijving zonder mathematische modellering.

Level 1 — Algebraïsch

Gebruik van vergelijkingen om fysiologische relaties te beschrijven.

Level 2 — Differentieel

Introductie van tijdsafhankelijke differentiaalvergelijkingen.

Level 3 — Geïntegreerd dynamisch model

Integratie van:

- Algebra
- Differentiaalrekening

- Integraalrekening
- Farmacokinetiek
- Farmacodynamiek
- Cardiovasculaire fysiologie
- Respiratoire fysiologie
- Kansrekening
- Dynamische systemen

AMAC-DYN-001 is ontworpen om zich te ontwikkelen naar Level 3.

19. Modelparameters

Parameter — Betekenis

Vd — Verdelingsvolume

CL — Klaring

EC50 — Concentratie voor halfmaximaal effect

Emax — Maximaal gemodelleerd effect

HR0 — Basale hartfrequentie

SV0 — Basaal slagvolume

SVR0 — Basale systemische vaatweerstand

MAP0 — Basale mean arterial pressure

R(t) — Geneesmiddelininput/infusiesnelheid

u(t) — Externe modelinput

θ — Parametervector van het model

$\varepsilon(t)$ — Modelfout/onverklaarde variabiliteit

De definitieve parameterlijst moet worden vastgesteld voor de specifieke modeltoepassing.

20. Beginvoorwaarden

Een toekomstige implementatie moet beginvoorwaarden definiëren:

$$x(0) = x_0$$

waarbij x_0 de initiële fysiologische toestand van de patiënt vertegenwoordigt.

Mogelijke beginwaarden zijn:

- Initiële geneesmiddelconcentratie
- Basale hartfrequentie
- Basaal slagvolume
- Basale bloeddruk
- Basale respiratoire parameters
- Basale oxygenatie

- Basale koolstofdioxidewaarde

21. Randvoorwaarden

Het model moet eveneens geschikte randvoorwaarden bevatten.

Deze kunnen onder andere betrekking hebben op:

- Niet-negatieve geneesmiddelconcentraties
- Fysiologisch betekenisvolle drukwaarden
- Fysiologisch betekenisvolle respiratoire variabelen
- Geneesmiddelspecifieke concentratiegrenzen
- Interventiespecifieke beperkingen

De randvoorwaarden moeten expliciet worden gedefinieerd tijdens de verdere modelontwikkeling.

22. Validatiestrategie

AMAC-DYN-001 mag niet als wetenschappelijk gevalideerd worden beschouwd voordat een gestructureerd validatieproces is uitgevoerd.

Fase I — Wiskundige validatie

Evaluatie van:

- Wiskundige consistentie
- Dimensionele consistentie
- Stabiliteit
- Identificeerbaarheid van parameters
- Gedrag aan de grenzen

Fase II — Computationale simulatie

Evaluatie van:

- Modelgedrag
- Gevoeligheid voor parameters
- Stabiliteit bij verschillende inputs
- Fysiologische plausibiliteit
- Numerieke robuustheid

Fase III — Retrospectieve validatie

Testen met eerder verzamelde klinische gegevens.

Fase IV — Externe validatie

Testen met een onafhankelijke dataset.

Fase V — Prospectieve evaluatie

Indien het uiteindelijke doel klinische toepassing is, is prospectieve evaluatie noodzakelijk.

Elke toekomstige toepassing als klinisch beslissingsondersteunend systeem vereist passende klinische, ethische, veiligheids- en regulatoire evaluatie.

23. Wetenschappelijke beperkingen

De huidige versie heeft belangrijke beperkingen.

- 1. Verschillende relaties zijn vereenvoudigde representaties van complexe fysiologie.**
- 2. Fysiologische variabelen zijn sterk onderling afhankelijk.**
- 3. Patiëntspecifieke parameters kunnen aanzienlijk variëren.**
- 4. Geneesmiddelen kunnen meercomplexe farmacokinetische modellen vereisen.**
- 5. Farmacodynamische effecten kunnen niet-lineair zijn.**
- 6. Fysiologische reacties kunnen vertragingen en feedbackmechanismen bevatten.**
- 7. Meetruis kan de modelschatting beïnvloeden.**
- 8. Klinische interventies kunnen aanvullende verstorende variabelen introduceren.**
- 9. De voorgestelde ACEI-index is nog niet gevalideerd.**
- 10. AMAC-DYN-001 heeft nog geen validatie met menselijke klinische data ondergaan.**
- 11. Er is geen klinisch voordeel aangetoond.**
- 12. Het framework mag niet worden gebruikt als vervanging van klinische beoordeling.**

24. Wetenschappelijke classificatie van de componenten

Component — Wetenschappelijke status

Cardiac output-relatie — Gevestigde fysiologische relatie

MAP-CO-SVR-relatie — Gevestigde/vereenvoudigde fysiologische relatie

Basisfarmacokinetische vergelijkingen — Gevestigde modelconcepten

E_{max}-model — Gevestigd farmacodynamisch modelconcept

Differentiaalvergelijkingen — Gevestigde mathematische methode

State-space-representatie — Gevestigd mathematisch framework

AMAC-DYN-001 geïntegreerde architectuur — Voorgesteld AMAC-framework

AMAC-IARD Framework — Voorgesteld AMAC-framework

ACEI — Voorgesteld en niet gevalideerd

AMAC-specifieke indices — Voorgesteld en niet gevalideerd

Klinische voorspelling — Niet gevalideerd

Klinische beslissingsondersteuning — Niet gevalideerd of goedgekeurd

25. Mogelijke onderzoeksdoeleinden

Toekomstig onderzoek kan onderzoeken of AMAC-DYN-001 geschikt is voor:

- Wiskundige simulatie van anesthesie
- Farmacokinetisch-farmacodynamische analyse
- Hemodynamische modellering
- Respiratoire modellering
- Dynamische schatting van de fysiologische toestand
- Simulatie van reanimatie
- Modelgebaseerd onderzoek
- Gepersonaliseerde fysiologische modellering
- Risicovoorspelling
- Klinisch onderzoek
- Educatieve simulatie
- Computationale anesthesiologie

Deze toepassingen zijn onderzoeksdoelen en geen reeds bewezen klinische toepassingen.

26. Toekomstige ontwikkeling

AMAC-DYN-001 v1.1

Volledige mathematische specificatie van de dynamische functie F.

AMAC-DYN-001 v1.2

Cardiovasculair subsysteem.

AMAC-DYN-001 v1.3

Respiratoir subsysteem.

AMAC-DYN-001 v1.4

Koppeling van farmacokinetiek en farmacodynamiek.

AMAC-DYN-001 v2.0

Geïntegreerd multisysteemmodel.

AMAC-DYN-001 v3.0

Datagedreven parameterschatting en validatie.

27. Voorgestelde onderzoeksvragen

- 1. Kan één geïntegreerd wiskundig model cardiovasculaire en respiratoire reacties op anesthesie tegelijkertijd beschrijven?**
- 2. Kunnen tijdsafhankelijke fysiologische variabelen de karakterisering van de anesthesierespons verbeteren?**
- 3. Kunnen cumulatieve blootstellingsmaten aanvullende informatie geven naast momentane metingen?**
- 4. Kunnen patiëntspecifieke parameters de modelprestaties verbeteren?**
- 5. Kan het model worden toegepast op verschillende anesthetica?**
- 6. Kan het model worden toegepast op verschillende patiëntpopulaties?**
- 7. Presteert het geïntegreerde model beter dan eenvoudigere modellen?**
- 8. Kan het model worden gebruikt voor simulatiegericht klinisch onderzoek?**

28. Wetenschappelijk principe

AMAC-DYN-001 is gebaseerd op het volgende principe:

Clinical Physiology + Mathematics + Time + Dynamic Modeling = Integrated Physiological Representation

Het doel is niet om klinische besluitvorming door wiskunde te vervangen.

Het doel is om fysiologische processen op een mathematisch expliciete manier te representeren, zodat deze modellen kunnen worden getest aan de hand van echte klinische gegevens.

29. Verklaring inzake wetenschappelijke integriteit

AMAC-DYN-001 maakt een duidelijk onderscheid tussen bestaande wetenschappelijke kennis en nieuwe voorgestelde AMAC-concepten.

Bestaande vergelijkingen en modelleringstechnieken worden als gevestigde wetenschappelijke of fysiologische concepten aangeduid.

Nieuwe AMAC-specifieke structuren, indices of vergelijkingen worden als voorgesteld aangeduid en vereisen onafhankelijke mathematische, computationele en klinische validatie.

Geen enkel voorgesteld AMAC-model mag worden geïnterpreteerd als een klinisch gevalideerde wet, diagnostische methode, therapeutische aanbeveling of klinisch beslissingsondersteunend systeem

voordat daarvoor voldoende wetenschappelijk bewijs beschikbaar is.

30. Identificatie en versie

Project: AMAC™

Model: AMAC-DYN-001

Titel: Geïntegreerd Wiskundig Model van Anesthesie-geïnduceerde Fysiologische Dynamiek

Framework: AMAC-IARD

Versie: 1.0

Status: Theoretisch / Voorgesteld

Ontwikkelaar: Mustafa Zakaria, MD

Voorgestelde bronvermelding:

Zakaria M. AMAC-DYN-001: Integrated Mathematical Model of Anesthesia-Induced Physiological Dynamics. AMAC — Anesthesia Mathematical Analysis & Critical Care. Version 1.0.

31. Trefwoorden

Anesthesiologie; Wiskundige modellering; Farmacokinetiek; Farmacodynamiek; Intensive Care; Reanimatie; Cardiovasculaire dynamiek; Respiratoire dynamiek; Differentiaalrekening; Integraalrekening; Dynamische systemen; Fysiologische modellering; State-space-modellering; Mathematische fysiologie; Anesthesierespons; AMAC; AMAC-DYN-001.