



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**

**ΣΤΟΧΑΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ
ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΟΡΓΑΝΩΝ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΠΟΥΜΠΟΥΛΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ - ΟΔΥΣΣΕΥΣ

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα
Στατιστικής και Επιχειρησιακής Έρευνας

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΜΠΟΥΡΝΕΤΑΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ

Αθήνα
Ιανουάριος 2020

Περίληψη

Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων αποτελούν έναν τομέα ζωτικής σημασίας για τη σύγχρονη ιατρική επιστήμη, καθώς και έναν αναπτυσσόμενο κλάδο της επιχειρησιακής έρευνας. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιείται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση στοχαστικών μοντέλων για την περιγραφή και διαχείριση διαδικασιών κατανομής μοσχευμάτων σε ασθενείς. Επιπλέον, αναπτύσσεται ένα νέο μοντέλο στοχαστικού δυναμικού προγραμματισμού για ένα συγκεκριμένο πρόβλημα κατανομής νεφρών, στο οποίο το σύστημα εξυπηρέτησης παριστάνεται ως ουρά αναμονής διπλής όψευς για ασθενείς και μοσχεύματα. Καινοτόμα πτυχή της εργασίας αποτελεί η συμπερίληψη της δυνατότητας διατήρησης των μοσχευμάτων εκτός του ανθρώπινου σώματος για αυξημένο χρόνο με τη χρήση εξελιγμένων τεχνολογικών επιτευγμάτων. Στόχος της μελέτης είναι η χάραξη της βέλτιστης πολιτικής αποθήκευσης των αφιχθέντων μοσχευμάτων υπό την οπτική γωνία ενός κεντρικού διαχειριστή, ο οποίος επιχειρεί να μεγιστοποιήσει το συνολικό κοινωνικό όφελος. Ο προσδιορισμός της πολιτικής αυτής υλοποιείται με τη χρήση τόσο θεωρητικών όσο και αριθμητικών μεθόδων, ενώ παράλληλα προκύπτουν χρήσιμα συμπεράσματα για τις ιδιότητες του μοντέλου μέσω της ανάλυσης ευαισθησίας που πραγματοποιείται για τις παραμέτρους του συστήματος. Τέλος, παρατίθενται ορισμένες ενδιαφέρουσες ερευνητικές επεκτάσεις της παρούσας εργασίας, με γνώμονα τη δημιουργία ακόμη πιο ρεαλιστικών μοντέλων και την ουσιαστικότερη συνεισφορά στη βελτίωση των συστημάτων μεταμοσχεύσεων.

Abstract

Organ transplantations are undoubtedly a vital branch of Medical Science and a developing field in Operational Research. In this thesis, we present some bibliographical references of stochastic models designed in order to describe and manage graft allocation procedures. Moreover, we propose a new model, based on stochastic dynamic programming, in which the service system is represented as a double-ended queue of patients and kidneys. An innovative aspect of this work is the inclusion of the possibility of preserving the kidneys out of the human body for an extended period of time using recent technological breakthroughs. The goal of our analysis is to define the optimal policy of accepting new arriving kidneys, on behalf of a social planner, whose task is to maximize the overall benefit. The determination of this policy is carried out using both theoretical and numerical methods, while useful conclusions on the model properties are drawn through sensitivity analysis for the system parameters. Finally, we outline some interesting research extensions of this thesis, with the aim of creating even more realistic models and making a substantial contribution to improving transplantation systems.

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας τις σπουδές μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Στατιστική και Επιχειρησιακή Έρευνα», οφείλω να εκφράσω τον σεβασμό μου στον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Απόστολο Μπουρνέτα, καθώς και τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για την ουσιαστική αρωγή που μου πρόσφερε. Η εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου και οι καίριες παρεμβάσεις του με ενίσχυσαν ώστε να υπερβώ τις δυσκολίες που προέκυψαν κατά τη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επιθυμώ επίσης να απευθύνω ευχαριστίες στους Καθηγητές κ. Αντώνη Οικονόμου και κ. Νικόλαο Παπαδάτο, οι οποίοι με τίμησαν με τη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή και με το ενδιαφέρον που επέδειξαν για το θέμα που πραγματεύτηκα.

Τέλος, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τους γονείς μου, οι οποίοι με ενθάρρυναν να αγωνίζομαι σθεναρά για την επίτευξη του στόχου μου, καθώς και τους οικείους μου ανθρώπους, οι οποίοι με κατανόησαν και με υποστήριξαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	1
2. Επισκόπηση της βιβλιογραφίας	4
2.1 Ένα μοντέλο διπλής ουράς για μεταμοσχεύσεις νεφρών	4
2.2 Επιλογή μεταξύ οργάνων ζώντων και νεκρών δοτών	10
2.3 Συνοπτική ανάλυση δημοσιεύσεων	16
2.4 Σύντομη αναφορά επιπλέον δημοσιεύσεων	21
3. Προτεινόμενο στοχαστικό μοντέλο	23
3.1 Περιγραφή μοντέλου	23
3.2 Θεωρητική απόδειξη βέλτιστης πολιτικής	33
3.3 Αριθμητικά αποτελέσματα	55
4. Συμπεράσματα - Επεκτάσεις	76

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Εισαγωγή

Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων είναι αναντίρρητα ένας τομέας ζωτικής σημασίας στη σύγχρονη ιατρική επιστήμη. Πρόκειται για έναν τύπο θεραπευτικής παρέμβασης αναγκαίο για την αντιμετώπιση σοβαρών ασθενειών και πρακτικά τελεσφόρο, καθώς συνεπάγεται τα ευεργετικά αποτελέσματα της ελάττωσης της θνησιμότητας καθώς και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επεμβάσεις πραγματοποιούνται με μοσχεύματα που προέρχονται είτε από ζωντανούς δότες είτε από νεκρούς, των οποίων οι οικογένειες έχουν συναινέσει στη χρήση των οργάνων τους για ιατρικούς σκοπούς. Ενδεικτικό γεγονός για την αναγκαιότητά των μεταμοσχεύσεων είναι ότι κατά το έτος 2019 υπήρχαν στην Ευρώπη περίπου 40.000 ασθενείς εγγεγραμμένοι σε πίνακες αναμονής για λήψη οργάνων. Ωστόσο, τα ισχύοντα συστήματα μεταμοσχεύσεων παρουσιάζουν κατά κανόνα αξιοσημείωτες δυσλειτουργίες, επειδή αφενός ο αριθμός των οργάνων που διατίθενται δεν είναι ικανός, ώστε να ανταποκριθεί στην αυξημένη ζήτηση και αφετέρου η αποτελεσματική διαχείριση τόσο ευαίσθητων καταστάσεων είναι ιδιαίτερα περίπλοκη εξαιτίας ιατρικών, χρονικών, ηθικών και οικονομικών περιορισμών.

Είναι εύλογο ότι ο τομέας των συστημάτων μεταμοσχεύσεων έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιχειρησιακής έρευνας. Γενικότερα, τα μαθηματικά είναι ένας σημαντικός σύμβουλος για την επιστήμη της ιατρικής, καθώς με τη χρήση τους είναι εφικτό μεταξύ άλλων να μελετηθούν συστηματικά λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος, να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα μεθόδων θεραπείας και να καθοδηγηθούν οι αποφάσεις των ιατρών σε κρίσιμες περιστάσεις. Εν προκειμένω, στην περίπτωση των μεταμοσχεύσεων, η επιχειρησιακή έρευνα είναι κατάλληλη για τη μοντελοποίηση των ιδιοτήτων και των περιορισμών των εκάστοτε συστημάτων και για την εύρεση μεθόδων με στόχο την επιτυχή λειτουργία τους.

Η αξιοποίηση στοχαστικών μοντέλων για την περιγραφή συστημάτων μεταμοσχεύσεων είναι ένας νέος κλάδος της έρευνας, όπως διαπιστώνεται από τον αριθμό των σχετικών εργασιών που έχουν δημοσιευτεί την τελευταία εικοσαετία. Ορισμένες από αυτές προσεγγίζουν το ζήτημα από την πλευρά του ασθενούς, ενώ άλλες υπό το πρίσμα του ιατρού ή ενός κεντρικού διαχειριστή, ο οποίος αποσκοπεί να μεγιστοποιήσει το κοινωνικό όφελος. Στη σχετική βιβλιογραφία, η θεωρία των ουρών αναμονής είναι η επικρατέστερη επιλογή ώστε να παρασταθούν τα συστήματα εξυπηρέτησης για επέμβαση. Σε αυτό το θεωρητικό πλαίσιο ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσπάθεια μοντελοποίησης των κριτηρίων αποτελεσματικότητας του συστήματος καθώς και των περιορισμών που εξασφαλίζουν κοινωνική δικαιοσύνη μεταξύ των ασθενών. Αναμφίβολα, ο συγκεκριμένος τομέας προσφέρεται για

περαιτέρω διερεύνηση, ενώ η διαμόρφωση ακόμη πιο ρεαλιστικών μοντέλων αποτελεί επιστημονικό ζητούμενο.

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται ένα σύστημα στο οποίο ασθενείς και μοσχεύματα, συγκεκριμένα νεφρά, φτάνουν με τυχαίο τρόπο και αντιστοιχίζονται με βάση προκαθορισμένα κριτήρια, ώστε να πραγματοποιηθούν οι απαιτούμενες επεμβάσεις. Η μελέτη μας εκπονείται από την οπτική γωνία του κοινωνικού διαχειριστή, ενώ το δίκτυο εξυπηρέτησης παριστάνεται μέσω μιας ουράς αναμονής διπλής όψευς. Πρόκειται για μοντελοποίηση που για πρώτη φορά υλοποιήθηκε στην περιγραφή προβλημάτων αναμονής ταξί (Kashyap, 1966), ενώ μόλις το προηγούμενο έτος αξιοποιήθηκε για την έρευνα στον τομέα των συστημάτων μεταμοσχεύσεων από τους Elalouf e.a. (2018). Η πρόσφατη αυτή δημοσίευση αποτέλεσε πηγή έμπνευσης για την επιλογή της συγκεκριμένης μοντελοποίησης στην παρούσα εργασία, η οποία όμως διαφοροποιείται ως προς τη μαθηματική προσέγγιση που υιοθετεί.

Υπογραμμίζεται ότι μια αξιοσημείωτη συνεισφορά του μοντέλου που παρουσιάζουμε αποτελεί η μελέτη της συντήρησης μοσχευμάτων εκτός του ανθρώπινου σώματος. Η βασική μέθοδος για την επίτευξη της συντήρησης αυτής μέχρι τώρα υπήρξε η υποθερμική αποθήκευση, μέσω της οποίας τα όργανα διατηρούνται σε κατάλληλες θερμοκρασίες κατά μέσο όρο για ένα εικοσιτετράωρο, χωρίς να επηρεάζεται η λειτουργικότητά τους. Η ραγδαία όμως τεχνολογική εξέλιξη έχει πλέον εφοδιάσει τις ιατρικές μονάδες με εξελιγμένες μεθόδους με τις οποίες αυξάνεται η αναμενόμενη παραμονή ενός νεφρού σε κατασκευασμένες συνθήκες χωρίς αυτό να καταστραφεί. Καθώς αυτές οι τεχνικές συντήρησης είναι ιδιαίτερα δαπανηρές, είναι πιθανό να μην συνιστάται η χρήση τους σε κάθε περίπτωση. Είναι, επομένως, ενδιαφέρον να ερευνηθεί ποιες είναι οι καταστάσεις στις οποίες ενδείκνυται η εφαρμογή τους με βάση τα χαρακτηριστικά και τους περιορισμούς του κάθε συστήματος.

Στην προαναφερθείσα δημοσίευση των Elalouf e.a. η παράμετρος της συντήρησης οργάνων αξιολογείται ως ιδιαίτερα σημαντική στη μοντελοποίηση. Παράλληλα παρατίθενται ορισμένα αριθμητικά παραδείγματα για τον υπολογισμό της βέλτιστης πιθανότητας αποθήκευσης μοσχευμάτων με στόχο τη μεγιστοποίηση ορισμένων μέτρων απόδοσης του συστήματος. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται η διαμόρφωση μιας πλήρους πολιτικής κοινωνικής διαχείρισης, σύμφωνα με την οποία η απόφαση για την συντήρηση η μη ενός αφιχθέντος νεφρού προσδιορίζεται σαφώς με κριτήριο την κατάσταση στην οποία βρίσκεται το σύστημα τη δεδομένη στιγμή. Η πρωτοτυπία μας έγκειται στη χρήση του εργαλείου του δυναμικού προγραμματισμού για την μοντελοποίηση και για τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων. Ανεξάρτητα από τον τρόπο προσέγγισης, η συμπερίληψη μιας παραμέτρου που αντανάκλα δεδομένα της σύγχρονης πραγματικότητας συμβάλλει στη δημιουργία ρεαλιστικών στοχαστικών μοντέλων στον τομέα των μεταμοσχεύσεων οργάνων.

Στη συνέχεια παρατίθεται η διάρθρωση των ακολούθων κεφαλαίων της διπλωματικής εργασίας. Συγκεκριμένα, στο δεύτερο κεφάλαιο πραγματοποιείται μια επισκόπηση της βιβλιογραφίας από την οποία αντλήθηκε το προαπαιτούμενο υλικό για το γνωστικό υπόβαθρο της παρούσας μελέτης. Παρουσιάζονται, δηλαδή, είτε εκτενέστερα είτε πιο συνοπτικά, ορισμένες παλαιότερες δημοσιεύσεις, οι οποίες αφορούν ενδιαφέροντα μοντέλα επιχειρησιακής έρευνας σε μεταμοσχεύσεις οργάνων.

Το τρίτο κεφάλαιο αποτελεί τον βασικό κορμό της διπλωματικής εργασίας και διαιρείται σε τρεις υποενότητες. Στην πρώτη από αυτές περιγράφονται λεπτομερώς τα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου συστήματος και εξηγείται αναλυτικά η μαθηματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη διαμόρφωση των τύπων που εκφράζουν το κοινωνικό όφελος. Στη δεύτερη υποενότητα το σύστημα προσεγγίζεται θεωρητικά και υπό δεδομένες συνθήκες αποδεικνύεται η μορφή της βέλτιστης πολιτικής που καλείται να ακολουθήσει ο κοινωνικός διαχειριστής. Στην τρίτη υποενότητα τα αποδειχθέντα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται μέσω αριθμητικών μεθόδων και επιπλέον πραγματοποιείται ανάλυση ευαισθησίας ως προς τις διάφορες παραμέτρους του συστήματος.

Τέλος, στο τέταρτο κεφάλαιο, το οποίο έχει ρόλο επιλόγου, συνοψίζονται τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη μας. Επιπροσθέτως, προτείνονται ορισμένες ερευνητικές κατευθύνσεις, οι οποίες μελλοντικά θα ήταν ενδιαφέρον να αποτελέσουν επεκτάσεις της παρούσας εργασίας με γνώμονα τον ανθρωπιστικό προσανατολισμό της επιστήμης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

Επισκόπηση της βιβλιογραφίας

2.1 Ένα μοντέλο διπλής ουράς για μεταμοσχεύσεις νεφρών

Αφόρμηση για το θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε, όπως έχει προαναφερθεί, η πρόσφατη δημοσίευση των Elalouf e.a (2018). Η εργασία αυτή πραγματεύεται ένα μοντέλο διπλής ουράς αναμονής για ασθενείς και μοσχεύματα, συγκεκριμένα, νεφρά. Σημαντική ιδιαιτερότητα στο μοντέλο αυτό αποτελεί η μέθοδος αντιστοίχισης ασθενών με όργανα, η οποία βασίζεται στη συμβατότητα λευκοκυτταρικών αντιγόνων HLA. Αναλυτικότερα, γίνεται σύγκριση μεταξύ των λευκοκυττάρων του δότη και του παραλήπτη και υπολογίζεται ένας βαθμός συμβατότητας με κριτήριο την ομοιότητα σε συγκεκριμένα αντιγόνα και τη βαρύτητα που αποδίδεται σε καθένα απ αυτά. Η προσέγγιση αυτή έχει αξιοσημείωτη διαφορά από αυτές που συναντώνται σε άλλες διατριβές αλλά και στην πρακτική.

Η βασική ιδέα της μεθόδου αντιστοίχισης στη συγκεκριμένη δημοσίευση υπαγορεύει ότι αν υφίσταται μία ουρά από ασθενείς, ένα τυχαία αφιχθέν νεφρό θα αποδοθεί σε αυτόν με τον οποίον έχει την καλύτερη συμβατότητα HLA. Αντίστοιχα, στην περίπτωση της άφιξης ενός ασθενή, αν υπάρχει διαθεσιμότητα νεφρών, θα του χορηγηθεί αυτό που του ταιριάζει καλύτερα σύμφωνα με το παραπάνω κριτήριο. Ο στόχος του συγκεκριμένου τύπου διανομής είναι η βελτιστοποίηση του οφέλους από κάθε επέμβαση που λαμβάνει χώρα και η ελαχιστοποίηση των κινδύνων απόρριψης του μοσχεύματος. Για την ακρίβεια, αποδίδονται διαφορετικές τιμές ωφέλειας για κάθε διαφορετικό επίπεδο συμβατότητας HLA μεταξύ οργάνου και παραλήπτη. Με βάση αυτή την βαθμολόγηση, είναι εφικτό να υπολογιστεί η αποτελεσματικότητα του συστήματος ως προς ορισμένες παραμέτρους που προσδιορίζονται στη συνέχεια.

Μία επιπλέον καινοτόμα διάσταση της δημοσίευσης των Elalouf, Perlman και Yechialli, που αποτέλεσε μάλιστα το έναυσμα για ένα σημαντικό μέρος της έρευνας στην παρούσα εργασία, είναι η δυνατότητα της διατήρησης των οργάνων εκτός ανθρώπινου σώματος. Ομολογουμένως, με την ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας, η υπάρχουσα μέθοδος της υποθερμικής συντήρησης είναι αρκετά πιθανό να εξελιχθεί, καθώς και να επινοηθούν αποτελεσματικότεροι τρόποι προκειμένου τα μοσχεύματα να παραμένουν διαθέσιμα για περισσότερες ώρες ή και μέρες. Τέτοιες διαδικασίες, βέβαια, θα είναι αναμφίβολα δαπανηρές, επομένως δεν είναι πρακτικά εφικτό να εφαρμοστούν για το σύνολο των νεφρών που θα αφιχθούν σε μια ορισμένη νοσοκομειακή μονάδα. Κατά συνέπεια, ένα ουσιαστικό κομμάτι της συζήτησης αφορά στην εύρεση του βέλτιστου ποσοστού μοσχευμάτων που θα αποθηκευτούν και

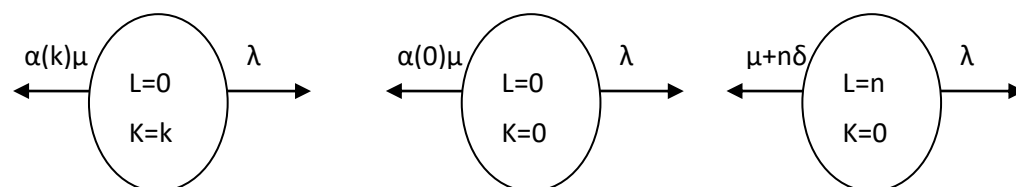
θα συντηρηθούν, λαμβάνοντας υπ όψιν από τη μία την ωφέλεια του κοινωνικού συνόλου και από την άλλη τις οικονομικές παραμέτρους που κατέχουν σημαντικό ρόλο στη σύγχρονη κοινωνία.

Η διαμόρφωση του μοντέλου που περιγράφεται από τους συγγραφείς είναι βασισμένη σε αφίξεις και αναχωρήσεις που ακολουθούν κατανομές Poisson. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι οι ασθενείς εισέρχονται στο σύστημα με ρυθμό λ , ενώ η άφιξη των μοσχευμάτων γίνεται με ρυθμό μ . Ο κάθε ασθενής που έρχεται εξυπηρετείται άμεσα, στην περίπτωση που υπάρχει διαθεσιμότητα νεφρών, και εγκαταλείπει το σύστημα. Αλλιώς, παραμένει σε αυτό έως ότου είτε παρουσιαστεί μόσχευμα, με το οποίο είναι ο πιο συμβατός παραλήπτης, είτε ο ίδιος εγκαταλείπει το σύστημα εκουσίως ή λόγω θανάτου, με την τελευταία αυτή διαδικασία να θεωρείται επίσης Poisson, με ρυθμό δ . Όσον αφορά ένα αφιχθέν μόσχευμα, στην περίπτωση που υπάρχει αναμονή ασθενών, διανέμεται σε αυτόν με την καλύτερη συμβατότητα HLA. Σε αντίθετη περίπτωση, αποθηκεύεται και συντηρείται με πιθανότητα που εξαρτάται από την υπάρχουσα διαθεσιμότητα οργάνων, ή απορρίπτεται. Η πιθανότητα αυτή συμβολίζεται με $\alpha(k)$, όπου k ο αριθμός των νεφρών που βρίσκονται ήδη στη συντήρηση. Θεωρείται ότι $\alpha(0)=\alpha$, σταθερά και είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η $\alpha(k)$ είναι φθίνουσα συνάρτηση του k . Τέλος, ο χρόνος ζωής των μοσχευμάτων που βρίσκονται στη συντήρηση ακολουθεί Εκθετική κατανομή με παράμετρο ξ .

Στη συγκεκριμένη ουρά αναμονής σε στάσιμη κατάσταση μπορεί να υπάρχουν είτε ορισμένοι ασθενείς στην αναμονή, είτε ορισμένα μοσχεύματα στη συντήρηση, είτε τίποτα από τα δύο. Αν, δηλαδή, υπάρχουν ταυτόχρονα και ασθενείς και όργανα, τότε θα γίνει η απαιτούμενη διανομή με βάση το κριτήριο HLA που περιγράφηκε προηγουμένως και το σύστημα θα βρεθεί σε μία από τις τρεις αυτές καταστάσεις. Συμβολίζοντας λοιπόν με L τον αριθμό των πελατών και με K των αριθμό των οργάνων, οι δυνατές καταστάσεις του συστήματος μπορούν να περιγραφούν ως εξής :

$$\{ \{L = n, n \geq 1, K = 0\}, \{L = 0, K = k, k \geq 1\}, \{L = 0, K = 0\} \}$$

Οι αντίστοιχες πιθανότητες μετάβασης δίνονται από το παρακάτω διάγραμμα:



Σχήμα 1- Πιθανότητες μετάβασης στο μοντέλο των Elalouf e.a.

Στη συνέχεια, υπολογίζεται η στάσιμη κατανομή του συστήματος. Συμβολίζουμε με p_n τις πιθανότητες των καταστάσεων, όπου βρίσκονται n ασθενείς στην αναμονή και q_k τις αντίστοιχες, όταν συντηρούνται k νεφρά. Ισχύει, λοιπόν, ότι:

$$p_n = p_0 \prod_{i=1}^n \left(\frac{\lambda}{\mu + i\delta} \right), n = 1, 2, 3, \dots \quad \text{και} \quad q_k = p_0 \prod_{i=1}^k \left(\frac{\alpha(k)\mu}{\lambda + i\xi} \right), k = 1, 2, 3, \dots$$

όπου p_0 η στάσιμη πιθανότητα το σύστημα να είναι άδειο. Δεδομένου ότι το σύνολο όλων των στάσιμων πιθανοτήτων αθροίζει στη μονάδα, η τιμή της είναι:

$$p_0 = \left[1 + \sum_{n=1}^{\infty} \prod_{i=1}^n \left(\frac{\lambda}{\mu + i\delta} \right) + \sum_{k=1}^{\infty} \prod_{i=1}^k \left(\frac{\alpha(k)\mu}{\lambda + i\xi} \right) \right]^{-1}$$

Το επόμενο κομμάτι της δημοσίευσης αφορά ορισμένα μέτρα για την αξιολόγηση της απόδοσης του συστήματος εξυπηρέτησης. Για λόγους απλούστευσης, σε πρώτη φάση γίνεται η υπόθεση ότι η πιθανότητα αποθήκευσης ενός αφιχθέντος νεφρού είναι σταθερή και ισούται με α ανεξάρτητα από τον αριθμό των μοσχευμάτων που ήδη υπάρχουν. Αρχικά, μέσω ενός Λήμματος, δίνεται ο τύπος για τον ρυθμό των επεμβάσεων που πραγματοποιούνται, ο οποίος ισούται με $\lambda \sum_{k=1}^{\infty} q_k + \mu \sum_{n=1}^{\infty} p_n$

Μέσω αυτού, μπορεί να υπολογιστεί το πρώτο μέτρο απόδοσης, συγκεκριμένα η πιθανότητα ένας τυχαίος ασθενής να εξυπηρευθεί πριν αποχωρήσει από το σύστημα εκουσίως η λόγω θανάτου, η οποία συμβολίζεται με $P(G)$. Προκύπτει ότι:

$$P(G) = \sum_{k=1}^{\infty} q_k + \frac{\mu}{\lambda} \sum_{n=1}^{\infty} p_n$$

Επόμενο μέτρο αποτελεί ο μέσος αριθμός ασθενών και μοσχευμάτων στο σύστημα, που ισούνται με $E[L] = \sum_{n=1}^{\infty} n p_n$ και $E[K] = \sum_{k=1}^{\infty} k q_k$ αντίστοιχα. Στην ειδική περίπτωση όπου $\delta = \xi = 0$ και $\alpha \mu < \lambda < \mu$, λαμβάνονται σχετικά κομψές εκφράσεις.

$$E[L] = \frac{\lambda - \alpha \mu}{(\mu - \lambda)(1 - \alpha)} \quad E[K] = \frac{\alpha(\mu - \lambda)}{(\lambda - \alpha \mu)(1 - \alpha)}$$

Συμβολίζοντας με C_L το κόστος αναμονής ενός πελάτη και με C_K το κόστος αποθήκευσης ενός νεφρού ανά χρονική μονάδα, υπολογίζεται και το αναμενόμενο κόστος λειτουργίας του συστήματος ανά χρονική μονάδα, το οποίο είναι:

$$C_L E[L] + C_K E[K]$$

Το τρίτο μέτρο απόδοσης για το οποίο γίνεται λόγος είναι ο μέσος χρόνος παραμονής των ασθενών και των οργάνων στο σύστημα. Για τους ασθενείς συμβολίζουμε με W το χρόνο παραμονής μέχρι είτε να τους διανεμηθεί μόσχευμα είτε να αποχωρήσουν από την ουρά. Αποδεικνύεται ότι η μέση τιμή του W υπό το

προτεινόμενο σύστημα με την αντιστοίχιση HLA, ισούται με την αντίστοιχη μέση τιμή αν ακολουθούνταν προτεραιότητα FCFS. Συγκεκριμένα, ισχύει:

$$E[W] = E[W_{FCFS}] = \frac{1}{\mu + \delta} p_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left(\frac{n+1}{\mu + (n+1)\delta} \right) p_0 \prod_{i=1}^n \left(\frac{\lambda}{\mu + i\delta} \right)$$

Αντίστοιχο αποτέλεσμα προκύπτει και για το χρόνο S, μέχρι ένα αποθηκευμένο μόσχευμα να χρησιμοποιηθεί σε επέμβαση, είτε να απορριφθεί αναγκαστικά λόγω καταστροφής του. Συμμετρικά με την περίπτωση των ασθενών προκύπτει:

$$E[S] = E[S_{FCFS}] = \frac{1}{\lambda + \xi} p_0 + \sum_{k=0}^{\infty} \left(\frac{k+1}{\lambda + (k+1)\xi} \right) p_0 \prod_{i=1}^k \left(\frac{\alpha\mu}{\lambda + i\xi} \right)$$

Οι συγγραφείς κρίνουν σκόπιμο να αφιερώσουν μία παράγραφο της δημοσίευσης στην πολιτική FCFS, δεδομένου ότι πρόκειται για μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο, γεγονός δικαιολογημένο, καθώς το διάστημα που βρίσκεται κάθε πελάτης στην αναμονή είναι εύλογο να μην αγνοηθεί. Συνεπώς, υπολογίζεται η κατανομή των παραπάνω χρόνων W και S, κάτω από την υπόθεση ότι στους πελάτες αποδίδεται προτεραιότητα με βάση τη σειρά άφιξής τους στο σύστημα.

Για τους ασθενείς, θεωρείται η ειδική περίπτωση όπου $\delta=0$ και αποδεικνύεται ότι

$$P(W_{FCFS} \leq t) = \sum_{k=1}^{\infty} q_k \cdot 1 + p_0^{\delta=0} \frac{\mu}{\mu - \lambda} \left(1 - e^{-(\mu-\lambda)t} \right)$$

$$\text{με } p_n = p_0 \left(\frac{\mu}{\lambda} \right)^n \quad \text{και } p_0^{\delta=0} = \left[\frac{\mu}{\mu - \lambda} + \sum_{k=1}^{\infty} \prod_{i=1}^k \left(\frac{\alpha\mu}{\lambda + i\xi} \right) \right]^{-1}$$

Αντίστοιχα για τα μόσχευμα, στην ειδική περίπτωση όπου $\xi=0$, προκύπτει:

$$P(S_{FCFS} \leq t) = \sum_{n=1}^{\infty} p_n^{\xi=0} \cdot 1 + (1 - \alpha e^{-\lambda t}) p_0^{\xi=0} + \alpha \lambda \left(e^{-\lambda t} - e^{-(\lambda-\alpha\mu)t} \right) p_0^{\xi=0}$$

$$\text{όπου το } p_n^{\xi=0} \text{ υπολογίζεται μέσω του τύπου } p_0^{\xi=0} = \left[\frac{\lambda}{\lambda - \alpha\mu} + \sum_{n=1}^{\infty} \prod_{i=1}^n \left(\frac{\lambda}{\mu + i\delta} \right) \right]^{-1}$$

Στη συνέχεια, αναπτύσσεται το πιο ουσιαστικό κομμάτι της δημοσίευσης, που αφορά στην επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων υπό την προτεινόμενη πολιτική αντιστοίχισης με βάση τη συμβατότητα HLA. Στόχος είναι να μεγιστοποιηθούν τρία επιπλέον μέτρα αποτελεσματικότητας του συστήματος και συγκεκριμένα:

- Το αναμενόμενο όφελος ανά επέμβαση που πραγματοποιείται (ERT_{B-F})
- Ο ρυθμός οφέλους από επέμβαση υπό τη βέλτιστη πολιτική (RRT_{B-F})
- Ο ρυθμός οφέλους ανά δολάριο που δαπανάται για την αναμονή ασθενών ή διατήρηση μοσχευμάτων ($RRT_{B-F-p-d}$)

Υπό τη συγκεκριμένη προσέγγιση, κρίθηκε απαραίτητο να ληφθεί υπ όψιν και να μοντελοποιηθεί η ετερογένεια μεταξύ διαφορετικών ασθενών αλλά και διαφορετικών μοσχευμάτων. Ορίζεται η τυχαία μεταβλητή H , η οποία συμβολίζει το πλήθος των μη συμβατών αντιγόνων μεταξύ ενός τυχαίου ασθενούς και ενός τυχαία αφιχθέντος νεφρού. Θεωρείται ότι οι τιμές που μπορεί να λάβει είναι οι αριθμοί $0, 1, 2, \dots, I$ και έτσι προκύπτουν η συνάρτηση πιθανότητάς της, $f_i = P(H = i), i = 0, 1, 2, \dots, I$ και η αθροιστική συνάρτηση κατανομής $F_i = P(H \leq i)$ με $F_I = 1$. Στη συνέχεια ορίζεται μια νέα τυχαία μεταβλητή X , η οποία συμβολίζει το όφελος της επέμβασης που θα προκύψει από μια τυχαία αντιστοίχιση ασθενή με νεφρό. Αν x_i είναι το όφελος όταν υπάρχουν ακριβώς i αναντιστοιχίες αντιγόνων, τότε θα ισχύει $P(X = x_i) = P(H = i) = f_i$, με την x_i φθίνουσα συνάρτηση του i .

Στην περίπτωση που υπάρχουν n ασθενείς στην αναμονή, το όφελος που θα αποκομιστεί αν ένα αφιχθέν νεφρό διανεμηθεί σε καθέναν από αυτούς συμβολίζεται με n ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_n , που είναι ισόνομες με τη X . Η πολιτική της αντιστοίχισης βάση συμβατότητας HLA υπαγορεύει ότι το όφελος θα είναι $X_{(n)}^* = \max \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ με:

$$E[X_{(n)}^*] = \left(1 - \bar{F}_0^n\right) x_0 + \sum_{i=1}^I \left(\left(1 - \bar{F}_i^n\right) - \left(1 - \bar{F}_{i-1}^n\right) \right) x_i, \text{ όπου } \bar{F}_i = 1 - F_i$$

Με ανάλογο τρόπο ορίζεται και το $E[X_{(k)}^*]$, δηλαδή το μέσο κέρδος όταν ένας αφικνούμενος πελάτης βρίσκει k μοσχεύματα στη συντήρηση.

Με βάση τα παραπάνω υπολογίζονται τα τρία μέτρα απόδοσης που περιγράφηκαν κάτω από την προτεινόμενη πολιτική. Συγκεκριμένα,:

$$ERT_{B-F} = \frac{\mu \sum_{n=1}^{\infty} p_n \left(\left(1 - \bar{F}_0^n\right) x_0 + \sum_{i=1}^I \left(\bar{F}_{i-1}^n - \bar{F}_i^n \right) x_i \right) + \lambda \sum_{k=1}^{\infty} q_k \left(\left(1 - \bar{F}_0^k\right) x_0 + \sum_{i=1}^I \left(\bar{F}_{i-1}^k - \bar{F}_i^k \right) x_i \right)}{\mu \sum_{n=1}^{\infty} p_n + \lambda \sum_{k=1}^{\infty} q_k}$$

$$RRT_{B-F} = \mu \sum_{n=1}^{\infty} p_n \left(\left(1 - \bar{F}_0^n \right) x_0 + \sum_{i=1}^I \left(\bar{F}_{i-1}^n - \bar{F}_0^n \right) x_i \right) + \lambda \sum_{k=1}^{\infty} q_k \left(\left(1 - \bar{F}_0^k \right) x_0 + \sum_{i=1}^I \left(\bar{F}_{i-1}^k - \bar{F}_0^k \right) x_i \right)$$

$$RRT_{B-F(p.d.)} = \frac{RRT_{B-F}}{C_L E[L] + C_K E[K]}$$

Στο τελευταίο κομμάτι της δημοσίευσης, αναλύεται το κρίσιμο ερώτημα του βέλτιστου ποσοστού μοσχευμάτων που συνιστάται να αποθηκευτούν. Εξετάζονται δύο περιπτώσεις, αρχικά ότι η πιθανότητα αποθήκευσης είναι σταθερή και ίση με a και στη συνέχεια ότι εξαρτάται από τον αριθμό των νεφρών που βρίσκονται ήδη στη συντήρηση. Στην περίπτωση αυτή, είναι εύλογο να υποτεθεί ότι η πιθανότητα ισούται με $\frac{a}{k}$, δεδομένου ότι είναι φθίνουσα συνάρτηση των αποθηκευμένων οργάνων.

Χρησιμοποιούνται αριθμητικά παραδείγματα για να βρεθεί η βέλτιστη τιμή του ζητούμενου ποσοστού και παρατίθενται διαγράμματα που καταδεικνύουν τη σχέση του a με καθένα από τα προκαθορισμένα μέτρα απόδοσης του συστήματος. Επιβεβαιώνεται η διαισθητική άποψη ότι με την εισαγωγή του οικονομικού παράγοντα δηλαδή με τη χρήση του τρίτου μέτρου, το βέλτιστο ποσοστό αποθήκευσης μοσχευμάτων παρουσιάζει μείωση σε σχέση με τα άλλα δύο. Εγείρεται με τον τρόπο αυτόν μια ενδιαφέρουσα συζήτηση σχετικά με τις προτεραιότητες που τίθενται εξ αρχής σε κάθε σύστημα εξυπηρέτησης.

Εν κατακλείδει, η δημοσίευση των Elalouf, Perlman και Yechiali αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στο ζήτημα της μεταμόσχευσης οργάνων. Η προτεινόμενη μέθοδος διανομής νεφρών σε ασθενείς με βάση τη συμβατότητα HLA πιθανόν εγείρει ορισμένα ζητήματα ηθικής φύσεως, καθώς έρχεται σε αντίθεση με την ευρέως διαδεδομένη FCFS πολιτική, αποδεικνύεται όμως ότι επιφέρει εξ ίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα. Επιπλέον, η καινοτόμα πτυχή της συντήρησης των μοσχευμάτων που παρουσιάζεται μπορεί να αποτελέσει σημαντική κατεύθυνση της σύγχρονης έρευνας στον τομέα των μεταμοσχεύσεων.

2.2 Επιλογή μεταξύ οργάνων ζώντων και νεκρών δοτών

Αξιόλογη συνεισφορά στον τομέα της χρήσης στοχαστικών μοντέλων για την περιγραφή συστημάτων μεταμόσχευσης οργάνων έχουν οι δημοσιεύσεις της ομάδας των Alagoz, Maillart, Schaefer και Roberts. Η περιγραφόμενη εργασία, η οποία δημοσιεύθηκε το 2007, αποτέλεσε γενίκευση δύο προηγούμενων εργασιών των ίδιων συντακτών (Alagoz e.a., 2004, Alagoz e.a., 2007) που πραγματεύονταν τη μεταμόσχευση ήπατος από ζωντανούς και νεκρούς δότες αντίστοιχα. Αναπτύσσεται, λοιπόν, ένα μοντέλο Markov διαδικασίας αποφάσεων, συνδυαστικό των δύο προηγούμενων, από τη σκοπιά του ασθενούς, ο οποίος με τη βοήθεια του θεράποντος ιατρού επιχειρεί να μεγιστοποιήσει το συνολικό του όφελος.

Στοιχεία από παλαιότερες δημοσιεύσεις καταδεικνύουν την ανάγκη για αύξηση των ζώντων δοτών, η οποία ενθαρρύνεται και από αρκετούς ιατρικούς φορείς. Για παράδειγμα, ο μέσος χρόνος αναμονής για μεταμόσχευση ήταν περίπου 775 μέρες το 2002 (UNOS, 2006), ενώ το 45% των ηπάτων από νεκρούς δότες απορρίφθηκαν από τους πρώτους ασθενείς στους οποίους προσφέρθηκαν (Howard 2002). Άλλωστε, οι εργασίες των Ibrahim e.a. (2005), Hayashi-Trotter (2002) και Fausto (2001) εξηγούν ότι αν ένα κομμάτι υγιούς ήπατος αφαιρεθεί για σκοπούς μεταμόσχευσης, έχει τη δυνατότητα να αναπλαστεί, με αποτέλεσμα μετά από κάποιο διάστημα τόσο ο δότης όσο και ο ασθενής να διαθέτουν ήπαρ φυσιολογικού μεγέθους. Παρ' όλα αυτά, μια τέτοιου είδους επέμβαση μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα του δότη (Lo 2003, Abhinav 2004) καθώς και να του προξενήσει άλλου είδους δυσχέρειες. Εύλογα, λοιπόν, εγείρονται ηθικοί προβληματισμοί αναφορικά με τη χρήση οργάνων ζώντων στις μεταμοσχεύσεις, οι οποίοι μάλιστα λαμβάνονται υπ' όψιν και μοντελοποιούνται στην εργασία των Alagoz e.a.

Το μοντέλο που χρησιμοποιείται περιλαμβάνει μια Markov διαδικασία αποφάσεων διακριτού χρόνου με τη χρήση αρκετών παραμέτρων, προκειμένου να ανταποκρίνεται αποτελεσματικότερα σε ρεαλιστικές συνθήκες. Αρχικά, ορίζονται οι χρονικές καταστάσεις, οι οποίες αποτελούν διακριτές περιόδους σε άπειρο ορίζοντα, ισχύει δηλαδή $T = \{1, 2, \dots, \infty\}$. Σημειώνεται ότι σε κάθε περίοδο στον ασθενή προσφέρεται ένα μόσχευμα από νεκρό δότη, του οποίου η ποιότητα είναι πιθανό να

μεταβάλλεται με το χρόνο. Παράλληλα, ο κάθε ασθενής έχει μόνιμη πρόσβαση σε ήπαρ ζωντανού δότη σταθερής ποιότητας, το οποίο όμως μπορεί να χρησιμοποιήσει μόνο με την πληρωμή ενός ποσού ποινής, ως αντιστάθμισμα του ρίσκου και της γενικότερης δυσάρεστης διαδικασίας στην οποία υποβάλλεται ο δότης.

Στη συνέχεια, επιχειρείται να μοντελοποιηθεί η κατάσταση της διαδικασίας σε κάθε χρονική περίοδο $t \in T$ και θεωρείται ως δισδιάστατη μεταβλητή $s_t = (h_t, l_t) \in S$. Με $h_t \in S_H$ συμβολίζεται η κατάσταση του ασθενούς για $t \in T$, όπου $S_H = \{1, 2, \dots, H+1\}$ και η τιμή της καθορίζεται από παράγοντες όπως η υγεία του ασθενούς καθώς και ο χρόνος αναμονής του. Στην τιμή 1 αντιστοιχεί η καλύτερη δυνατή κατάσταση, ενώ στο $H+1$ ο θάνατος. Παρόμοια, με $l_t \in S_L$ συμβολίζεται η ποιότητα του οργάνου νεκρού δότη που προσφέρεται τη χρονική στιγμή t , όπου $S_L = \{1, 2, \dots, L+1\}$. Υποτίθεται ότι υπάρχει σαφής διάταξη ποιότητας μεταξύ διαφορετικών μοσχευμάτων, καθώς και ότι η τιμή 1 αντιστοιχεί στην καλύτερη ποιότητα, ενώ η $L+1$ στην ανυπαρξία προσφοράς από νεκρό δότη. Τέλος, η ποιότητα του οργάνου του ζώντος δότη συμβολίζεται με l_{LD} και θεωρείται, όπως προαναφέρθηκε, αμετάβλητη με το χρόνο.

Ορίζεται, επιπλέον, ο πίνακας πιθανοτήτων μετάβασης του συστήματος P , ο οποίος αποτελεί γινόμενο δύο επιμέρους πινάκων. Ο πρώτος παράγοντας H περιέχει τις πιθανότητες μετάβασης της κατάστασης του ασθενούς σε μια χρονική περίοδο, δεδομένου ότι δεν θα υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Ο δεύτερος πίνακας L παρουσιάζει τις πιθανότητες να δεχτεί ο ασθενής όργανο συγκεκριμένης ποιότητας δεδομένης της κατάστασης του σε κάποια χρονική στιγμή. Υποτίθεται ευλόγως ότι στην κατάσταση του θανάτου ισχύουν $P(H+1/H+1)=1$ και $H(L+1/H+1)=1$. Οι πιθανότητες που παρουσιάζονται στους παραπάνω πίνακες θεωρούνται στάσιμες, δεν εξαρτώνται δηλαδή από τη χρονική περίοδο που βρίσκεται το σύστημα.

Σε κάθε κατάσταση, ο ασθενής καλείται να λάβει με τη βοήθεια του ιατρού, μια απόφαση σχετικά με την περαιτέρω πορεία του στο σύστημα. Οι επιλογές που διαθέτει δεδομένου ότι βρίσκεται στην κατάσταση $s = (h, l)$ είναι να αποδεχθεί το μόσχευμα νεκρού δότη που του προσφέρεται (T_C), να χρησιμοποιήσει το μόσχευμα του ζωντανού δότη (T_{LD}) ή να περιμένει για ακόμη μία χρονική περίοδο (W). Η βέλτιστη απόφαση που μπορεί να λάβει αν βρίσκεται στην κατάσταση s συμβολίζεται με $a^*(s) \in \{T_C, T_{LD}, W\}$. Σε κάθε μία από τις δύο πρώτες επιλογές ο ασθενής λαμβάνει άμεσο όφελος $r(h, l, T_C)$ ή $r(h, l_{LD}, T_{LD})$ αντίστοιχα και εγκαταλείπει οριστικά το σύστημα, ενώ στην τρίτη λαμβάνει $r(h, W)$ και παραμένει σε αυτό. Σημειώνεται ότι στην περίπτωση της απόφασης T_{LD} , αφαιρείται από το όφελος ο όρος $\rho(h)$, ο οποίος αποτελεί φθίνουσα συνάρτηση της υγείας του ασθενούς και μοντελοποιεί, όπως έχει προαναφερθεί, μια ποινή για την επίπονη διαδικασία στην οποία υποβάλλεται ο

δότης. Συνεπώς η τελική τιμή του συγκεκριμένου οφέλους μεταμόσχευσης είναι:
 $r'(h, l_{LD}, T_{LD}) = r(h, l_{LD}, T_{LD}) - \rho(h)$.

Η περιγραφή του μοντέλου ολοκληρώνεται με τον ορισμό της συνάρτησης $V(h, l)$ που παριστάνει το μέγιστο αναμενόμενο ελαττωμένο όφελος που μπορεί να επιτύχει ένας ασθενής όταν βρίσκεται στην κατάσταση (h, l) . Ο συντελεστής ελάττωσης (discount factor) συμβολίζεται με λ , όπου $0 \leq \lambda \leq 1$ και εκφράζει το ποσοστό μείωσης του οφέλους με το πέρασμα μιας χρονικής περιόδου. Η τιμή της $V(h, l)$ εξαρτάται από τα άμεσα κέρδη που αντιστοιχούν σε κάθε απόφαση του ασθενούς, καθώς και από τις πιθανότητες μετάβασης του συστήματος. Υπολογίζεται, λοιπόν, μέσω της επίλυσης του παρακάτω συστήματος αναδρομικών εξισώσεων:

$$V(h, l) = \max \left\{ r(h, l, T_C), r(h, l_{LD}, T_{LD}), r(h, W) + \lambda \sum_h \sum_l P(h', l' / h) V(h', l') \right\}$$

για $h = 1, \dots, H+1, \quad l = 1, \dots, L+1$

Στο επόμενο κομμάτι της δημοσίευσης παρουσιάζονται ορισμένες δομικές ιδιότητες του μοντέλου που περιγράφηκε, ως προετοιμασία για τη απόδειξη των βασικών αποτελεσμάτων. Αρχικά, διατυπώνονται οι απαιτούμενες συνθήκες για τα άμεσα κέρδη r , οι οποίες επιβεβαιώνονται διαισθητικά. Ισχύει, λοιπόν, ότι:

- Η συνάρτηση $r(h, l, T_C)$ είναι θετική και φθίνουσα ως προς h και ως προς l .
- Η συνάρτηση $r(h, W)$ είναι θετική και φθίνουσα ως προς h .
- Οι συναρτήσεις $r(h, l, T_C)$ και $r'(h, l_{LD}, T_{LD})$ είναι θετικές και φθίνουσες ως προς l . Παρατηρείται εδώ ότι δεν μπορεί να υποθεθεί μονοτονία ως προς h , λόγω της συνάρτησης $\rho(h)$, η οποία ενδέχεται να επηρεάζει τη διάταξη.

Στη συνέχεια, ερευνώνται οι υποθέσεις που απαιτούνται προκειμένου να είναι εφικτό να θεωρηθεί μονότονη και η συνάρτηση V . Διατυπώνεται, λοιπόν, η ιδιαίτερα σημαντική συνθήκη IFR (Increasing Failure Rate) είτε για διακριτές κατανομές είτε για πίνακες, η οποία συναντάται σε μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας και στην περίπτωση μας διαισθητικά υπαγορεύει ότι όσο χειρότερη είναι η υγεία ενός ασθενούς, τόσο πιθανότερο είναι να επιδεινωθεί περαιτέρω. Προκύπτει, λοιπόν, ότι:

- Η συνάρτηση $V(h, l)$ είναι πάντοτε αύξουσα ως προς l .
- Η συνάρτηση $V(h, l)$ είναι αύξουσα ως προς h , αν ο πίνακας H είναι IFR και

$$\text{αν επιπλέον ισχύει } \frac{L(l/h+1)}{L(l/h)} \leq \frac{r(h, l, T_C)}{r(h+1, l, T_C)} \text{ για } h = 1, \dots, H+1, \quad l = 1, \dots, L+1.$$

Για να παρουσιαστούν τα βασικά αποτελέσματα της δημοσίευσης, κρίθηκε απαραίτητο να αποσαφηνιστούν οι έννοιες δύο συγκεκριμένων πολιτικών. Η AM2RL (At-most-two-region liver-based) πολιτική εκφράζει την ύπαρξη του εξής κατωφλίου: για μια συγκεκριμένη κατάσταση υγείας h , το μόσχευμα από νεκρό δότη γίνεται αποδεκτό αν η ποιότητά του είναι από 1 μέχρι $i(h)$. Για ποιότητα κατώτερη του κατωφλίου αυτού, όποια απόφαση (T_{LD} ή W) συμφέρει τον ασθενή για $l = i(h) + 1$, η ίδια θα είναι προτιμότερη για αυτόν και για όλες τις προσφορές $l = i(h) + 2, \dots, L + 1$. Όσον αφορά την AM3RL (At-most-three-region liver-based) πολιτική, προϋποτίθεται να υπάρχει AM2RL πολιτική για κάθε κατάσταση υγείας h , καθώς και μια επιπλέον συνθήκη. Συγκεκριμένα, για δεδομένη ποιότητα l οργάνου νεκρού δότη, υπάρχει ένα κατώφλι κατάστασης ασθενούς $j(l)$, ώστε για $h = 1, \dots, j(l)$ να είναι συμφέρουσα η αναμονή, ενώ αν υπάρξει επιδείνωση, δηλαδή κατάσταση $\geq j(l) + 1$ να είναι προτιμότερη η χρήση ενός από τα προσφερόμενα μοσχεύματα.

Τα συμπεράσματα στα οποία καταλήγει η ομάδα των Alagoz e.a. σχετικά με τη χρήση των παραπάνω πολιτικών στο προτεινόμενο μοντέλο είναι τα εξής:

1. Υπάρχει πάντοτε βέλτιστη AM2RL πολιτική.
2. Υπάρχει βέλτιστη AM3RL πολιτική υπό τις παρακάτω συνθήκες:
 - $\sum_{k \geq j} H(k/h) \leq \sum_{k \geq j} H(k/h+1)$ για $h = 1, \dots, H + 1$ $j = h + 1, \dots, H + 1$, η οποία αν και παραπλήσια με την IFR συνθήκη, δεν είναι ούτε ικανή ούτε αναγκαία για αυτήν.
 - Όσο η υγεία του ασθενούς επιδεινώνεται, η μείωση του οφέλους αναμονής είναι μεγαλύτερη από τη μείωση του οφέλους πραγματοποίησης της επέμβασης.

Με δεδομένα τα παραπάνω, παρουσιάζονται ορισμένα επιπρόσθετα αποτελέσματα, που αφορούν συγκρίσεις μεταξύ ασθενών, των οποίων τα χαρακτηριστικά είναι πανομοιότυπα εκτός από μία ορισμένη παράμετρο. Εξετάζεται, λοιπόν, τι είδους μεταβολή επιφέρει αυτή η διαφορά στη βέλτιστη πολιτική τους. Τα συμπεράσματα που συνάγονται συνοψίζονται ως εξής:

- Έστω δύο ασθενείς με συναρτήσεις ποιότητας $\rho_1(h), \rho_2(h)$, τέλεια γραμμικά συσχετισμένες μεταξύ τους με $\rho_1(h) \geq \rho_2(h)$ και όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τους όμοια. Τότε, το σύνολο των καταστάσεων στις οποίες είναι βέλτιστο για τον 1^ο ασθενή να αποδεχθεί το μόσχευμα του ζώντος δότη είναι υποσύνολο των καταστάσεων στις οποίες είναι βέλτιστη η ίδια απόφαση για τον 2^ο ασθενή και ισχύει $V_1(h, l) \leq V_2(h, l)$.
- Έστω δύο ασθενείς με πανομοιότυπα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, αλλά η ποιότητα μοσχεύματος του ζώντος δότη για τον 1^ο είναι χαμηλότερη από την αντίστοιχη ποιότητα για τον 2^ο. Υποτίθεται, ακόμη, ότι οι συναρτήσεις

οφέλους τους $r'(h, l_{LD}, T_{LD})$ είναι τέλεια γραμμικά συσχετισμένες. Συνάγεται, λοιπόν, και πάλι ότι ο $1^{ος}$ αποδέχεται το ήπαρ του ζώντος σε ένα υποσύνολο των καταστάσεων που αποδέχεται ο $2^{ος}$ και ισχύει $V_1(h, l) \leq V_2(h, l)$.

- Έστω δύο ασθενείς με όμοια όλα τα χαρακτηριστικά τους, εκτός από το γεγονός ότι ο $2^{ος}$ έχει πρόσβαση σε μόσχευμα ζωντανού δότη, ενώ ο $1^{ος}$ όχι. Εύλογα συμπεραίνεται ότι για τον $2^{ο}$ ασθενή είναι βέλτιστο να αποδεχθεί το μόσχευμα νεκρού δότη που του προσφέρεται σε ένα υποσύνολο καταστάσεων από αυτές για τις οποίες είναι βέλτιστη η συγκεκριμένη απόφαση για τον $1^{ο}$.
- Τέλος, θεωρούνται δύο πανομοιότυποι ασθενείς με τη διαφορά ότι ο $1^{ος}$ δεν είναι εγγεγραμμένος στη λίστα για να λάβει προσφορές οργάνων νεκρών δοτών. Αντίστοιχα με την παραπάνω περίπτωση, είναι σαφές ότι ο $2^{ος}$ ασθενής είναι βέλτιστο να αποδεχθεί το ήπαρ ζώντος δότη που του προσφέρεται σε ένα υποσύνολο καταστάσεων από ότι ο $1^{ος}$.

Τα παραπάνω συμπεράσματα ολοκληρώνουν το θεωρητικό κομμάτι της δημοσίευσης των Alagoz e.a. και επαληθεύονται τόσο διαισθητικά όσο και με αυστηρές αποδείξεις. Ακολουθεί η διερεύνηση της ισχύος τους και μέσω αριθμητικών παραδειγμάτων. Συγκεκριμένα, το προτεινόμενο μοντέλο εφαρμόζεται σε ρεαλιστικά παραδείγματα, βασισμένα σε υπάρχοντα δεδομένα, και αναλύονται εκτενώς τα αποτελέσματα που προκύπτουν.

Αρχικά, χρησιμοποιούνται τρία σετ ιατρικών δεδομένων για την εκτίμηση των παραμέτρων του συστήματος. Το πρώτο σετ (UNOS 1) αφορά ασθενείς εγγεγραμμένους για την πρώτη τους μεταμόσχευση ήπατος και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των συναρτήσεων οφέλους από επέμβαση $r(h, l, T_C)$ και $r(h, l_{LD}, T_{LD})$. Το $2^{ο}$ σετ (UNOS 2) αποτελεί την πηγή για τον υπολογισμό του πίνακα L, καθώς περιέχει στοιχεία τόσο για τα χαρακτηριστικά μιας ομάδας ασθενών όσο και για την ποιότητα οργάνων νεκρών δοτών που τους προσφέρονται. Ο πίνακας H εκτιμάται με τη βοήθεια του $3^{ου}$ σετ δεδομένων (UPMC), ο οποίος περιέχει πληροφορίες για τις μεταβάσεις της υγείας ασθενών, ενώ η σχετική μοντελοποίηση γίνεται με τη βοήθεια του σκορ MELD. Τέλος, όσον αφορά τη συνάρτηση $\rho(h)$, δεν υπάρχουν δεδομένα από προηγούμενες έρευνες, συνεπώς θεωρείται από τους συντάκτες ως γραμμική συνάρτηση της $r(h, l_{LD}, T_{LD})$, με την τιμή της να φθίνει όσο επιδεινώνεται η κατάσταση h του ασθενούς.

Στη συνέχεια, προσομοιώνονται ορισμένες ρεαλιστικές καταστάσεις με τη χρήση του προτεινόμενου μοντέλου και των εκτιμημένων παραμέτρων. Η πρώτη περίπτωση αφορά μια υποθετική 60χρονη γυναίκα, η οποία πάσχει από κίρρωση του ήπατος και έχει πρόσβαση σε μοσχεύματα από ζωντανό και νεκρό δότη. Θεωρούνται γνωστά ορισμένα χαρακτηριστικά όπως η ομάδα αίματός της, ο παράγοντας ελάττωσης λ , καθώς και η συνάρτηση ποινής ρ_0 . Η βέλτιστη πολιτική της, η οποία είναι τύπου AM3RL παριστάνεται μέσω διαγράμματος και αντιπαραβάλλεται με τη

βέλτιστη πολιτική που είχε προκύψει σε παλαιότερες δημοσιεύσεις των ίδιων συντακτών, όπου η γυναίκα είχε πρόσβαση σε μόσχευμα είτε μόνο από ζωντανό είτε μόνο από νεκρό δότη. Με τη σύγκριση αυτή, επιβεβαιώνονται και αριθμητικά τα αντίστοιχα συμπεράσματα που αποδείχθηκαν στο θεωρητικό κομμάτι της δημοσίευσης.

Στα υπόλοιπα προσομοιωμένα σενάρια πραγματοποιείται ανάλυση ευαισθησίας για τη μεταβολή παραμέτρων όπως η συνάρτηση $\rho(h)$, η ποιότητα μοσχεύματος από ζωντανό δότη και η περιοχή στην οποία βρίσκεται ο ασθενής. Επιβεβαιώνονται μέσω διαγραμμάτων τα αποτελέσματα του θεωρητικού μέρους, ότι μεγαλύτερες τιμές της $\rho(h)$ και χαμηλότερες τιμές του l_{LD} αντιστοιχούν σε μείωση της περιοχής όπου η T_{LD} αποτελεί βέλτιστη απόφαση. Επιπλέον, διαπιστώνεται ότι ασθενείς σε περιοχές στις οποίες προσφέρονται περισσότερα και υψηλότερης ποιότητας όργανα νεκρών δοτών είναι λιγότερο πιθανό να κάνουν χρήση του μοσχεύματος ζωντανού δότη. Το μόνο συμπέρασμα της ανάλυσης που θα μπορούσε να χαρακτηριστεί μη διαισθητικό είναι ότι για ορισμένες τιμές ποιότητας l_{LD} , η επιλογή μεταξύ T_C και T_{LD} δεν οριοθετείται από κάποιο κατώφλι υγείας, αλλά είναι πιθανό οι βέλτιστες αποφάσεις να εναλλάσσονται περισσότερες από μια φορές. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι εξαιτίας της συνάρτησης ποινής, δεν υπάρχει σαφής διάταξη μεταξύ του οφέλους από μοσχεύματα ζωντανών και νεκρών δοτών.

Συνοψίζοντας, η δημοσίευση των Alagoz e.a εισάγει ένα ενδιαφέρον μοντέλο στον τομέα της μεταμόσχευσης οργάνων. Η βέλτιστη πολιτική που προτείνεται μπορεί να αποτελέσει σύμβουλο για ασθενείς που έχουν επιλογή μεταξύ ήπατος ζώντος και νεκρού δότη αλλά και να συντελέσει στην αποτελεσματικότερη οργάνωση των συστημάτων εξυπηρέτησης από τους φορείς υγείας. Ιδιαίτερη συνεισφορά του συγκεκριμένου άρθρου αποτελεί η χρήση της συνάρτησης ποινής για τη δυσχέρεια που υφίσταται ο ζωντανός δότης. Η αυστηρότερη μοντελοποίηση της συγκεκριμένης παραμέτρου, καθώς και η χρησιμοποίηση του προτεινόμενου μοντέλου για μεταμοσχεύσεις άλλων οργάνων θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναυσμα για την επέκταση της έρευνας στη συγκεκριμένη περιοχή.

2.3 Συνοπτική ανάλυση δημοσιεύσεων

Στη συγκεκριμένη υποενότητα αναλύονται συνοπτικά ορισμένες ακόμη δημοσιεύσεις, οι οποίες εισάγουν ενδιαφέρουσες προσεγγίσεις στον τομέα των μεταμοσχεύσεων οργάνων και συνετέλεσαν στη καλλιέργεια του γνωστικού υποβάθρου για τη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Η δημοσίευση των David και Yechiali (1984) αποτέλεσε μια αρχική προσπάθεια μοντελοποίησης της απόφασης του ασθενούς σε ένα σύστημα μεταμοσχεύσεων και υπήρξε έρευνα για την εξέλιξη της έρευνας στον συγκεκριμένο τομέα. Η εργασία εξετάζει ένα πρόβλημα βέλτιστου σταματήματος. Αναλυτικότερα, ένας ασθενής λαμβάνει σειριακά προσφορές οργάνων, η συμβατότητά του με τα οποία ποικίλει, με αποτέλεσμα η ωφέλειά του από ενδεχόμενη μεταμόσχευση να είναι διαφορετική για το καθένα. Συνεπώς, καλείται να αποφασίσει αν θα αποδεχτεί το εκάστοτε όργανο πραγματοποιώντας την επέμβαση και αποκομίζοντας το αντίστοιχο όφελος, ή να το απορρίψει παραμένοντας στο σύστημα έως ότου αποδεχθεί μια νέα προσφορά ή η διαδικασία τερματιστεί αυτόματα λόγω θανάτου ή άλλης αιτίας. Στόχος είναι η εύρεση ενός κανόνα βέλτιστου σταματήματος προκειμένου ο ασθενής να μεγιστοποιήσει το συνολικό του όφελος.

Αρχικά, εξετάζεται η περίπτωση των δεδομένων στιγμών αφίξεων με πεπερασμένο χρονικό ορίζοντα, οι οποίες συμβολίζονται με $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_v$. Έχει οριστεί ως X_j η προσφορά κατά τη χρονική στιγμή j , με τις $\{X_j\}_0^v$ να αποτελούν ανεξάρτητες και ισόνομες τυχαίες μεταβλητές, που ακολουθούν συνάρτηση κατανομής F . Υποτίθεται ότι αν η προσφορά γίνει αποδεκτή, η διαδικασία σταματά και ο ασθενής αποκομίζει όφελος $\beta(t_j)X_j$, όπου β : φθίνουσα ως προς το χρόνο με $\beta(0) = 1$. Αντίθετα, αν η προσφορά απορριφθεί, χάνεται οριστικά και η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι την επόμενη προσφορά ή τον αυτόματο τερματισμό της. Η κατανομή επιβίωσης που καθορίζει τη συνέχιση της διαδικασίας συμβολίζεται με T και ορίζεται η πιθανότητα $1 - \alpha_{j+1} = P(T \leq t_{j+1} / T > t_j)$.

Το μέγιστο ελαττωμένο όφελος $V_n^j(x)$ από μια συγκεκριμένη κατάσταση μοντελοποιείται μέσω δυναμικού προγραμματισμού και συνάγεται το συμπέρασμα ότι η βέλτιστη πολιτική είναι τύπου κατωφλίου και καθορίζεται από την ακολουθία $\{\lambda_n^j\}_{n=0}^\infty$. Συγκεκριμένα, στο στάδιο n , η προσφορά X_j γίνεται αποδεκτή αν και μόνο αν ισχύει $\beta_j X_j > \lambda_n^j$. Η ακολουθία αυτή είναι αύξουσα, επομένως συγκλίνει σε κάποιο όριο, το οποίο υπό συνθήκες μπορεί να υπολογιστεί σε κλειστό τύπο.

Στη συνέχεια του άρθρου, οι David και Yechialli επιχειρούν να γενικεύσουν τα παραπάνω αποτελέσματα για την περίπτωση των τυχαίων αφίξεων. Ορίζεται η κατανομή G της συνάρτησης επιβίωσης T , καθώς και η συνάρτηση κατανομής H των ενδιάμεσων χρόνων αφίξεων. Αποσαφηνίζεται, επίσης, η έννοια της συνθήκης Increasing Failure Rate και αποδεικνύεται ότι η ισχύς της για την κατανομή G αποτελεί ικανή και αναγκαία συνθήκη για την ύπαρξη βέλτιστης πολιτικής κατωφλίου, η οποία χαρακτηρίζεται από μια συνεχή συνάρτηση $\lambda(t)$, φθίνουσα στο $[0, \infty]$, που λειτουργεί ανάλογα με την περίπτωση των φιξαρισμένων αφίξεων. Αποδεικνύεται, ακόμη, ότι αν υποθεθεί μη ομογενής Poisson διαδικασία αφίξεων, η συνάρτηση $\lambda(t)$ δίνεται από την επίλυση μιας πρωτοβάθμιας διαφορικής εξίσωσης.

Ακολουθεί η διερεύνηση ορισμένων ειδικών περιπτώσεων, οι οποίες εξασφαλίζουν την ισχύ επιπλέον συνθηκών για τη $\lambda(t)$. Πραγματοποιείται, μάλιστα, και ακριβής υπολογισμός της συνάρτησης κατωφλίου, κάτω από συγκεκριμένες υποθέσεις για ορισμένες από τις παραμέτρους του συστήματος. Τέλος, το προτεινόμενο μοντέλο εφαρμόζεται σε ένα αριθμητικό παράδειγμα βασισμένο σε πραγματικά δεδομένα και παρατίθεται η βέλτιστη πολιτική, η οποία καθορίζει το κατώφλι ποιότητας που ενδείκνυται να αποδέχεται κάθε ασθενής, ανάλογα με το χρόνο κατά τον οποίον βρίσκεται σε αναζήτηση μοσχεύματος.

Μια ακόμη ενδιαφέρουσα δημοσίευση, η οποία πραγματεύεται την αλληλεπίδραση μεταξύ της επιλογής του ασθενούς και του συστήματος διανομής των μοσχευμάτων ανήκει στους Su and Zenios (2005). Όπως έχει γίνει σαφές από άλλα άρθρα, όταν διατίθεται ένα μόσχευμα σε έναν υποψήφιο, εκείνος δεν είναι υποχρεωμένος να το αποδεχθεί, καθώς είναι πιθανό μια μελλοντική προσφορά υψηλότερης ποιότητας να είναι περισσότερο συμφέρουσα για αυτόν. Στόχος, λοιπόν, της δημοσίευσης είναι η εύρεση του βέλτιστου τρόπου διανομής μοσχευμάτων σε ασθενείς, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το συνολικό κοινωνικό όφελος, λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι ο κάθε υποψήφιος αποφασίζει με γνώμονα το προσωπικό του όφελος.

Εξετάζεται, σε πρώτη φάση, η περίπτωση όπου οι ασθενείς δεν διαθέτουν δικαίωμα επιλογής. Υπάρχουν n υποψήφιοι χωρισμένοι σε m διαφορετικούς τύπους, στους οποίους πρέπει να μοιραστούν n ήπατα, τα οποία φθάνουν σε διακριτές χρονικές στιγμές. Η αντιστοίχιση ενός μοσχεύματος σε διαφορετικούς τύπους υποψηφίων επιφέρει διαφορετικές τιμές της συνάρτησης κέρδους. Ορίζεται η έννοια της πολιτικής διαίρεσης (partition policy), σύμφωνα με την οποία τα μοσχεύματα διαχωρίζονται σε τομείς, καθένας από τους οποίους αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο τύπο ασθενούς, και με βάση αυτόν τον κανόνα γίνεται η διανομή τους. Επίσης, μια πολιτική ορίζεται ως ακριβώς βέλτιστη (exactly optimal) αν μεγιστοποιεί τη συνολική συνάρτηση κέρδους για n περιόδους λειτουργίας του συστήματος, ενώ ως ασυμπτωτικά βέλτιστη αν την μεγιστοποιεί σε άπειρο χρονικό ορίζοντα.

Διατυπώνεται, τελικά, ένα πρόβλημα μεγιστοποίησης, η μαθηματική επίλυση του οποίου οδηγεί σε μία πολιτική διαίρεσης που αποδεικνύεται ότι είναι ασυμπτωτικά βέλτιστη (first-best policy).

Ακολουθεί το ουσιαστικότερο κομμάτι της δημοσίευσης, στο οποίο λαμβάνεται υπ' όψιν η επιλογή του κάθε υποψηφίου. Είναι εύλογο ότι ο ασθενής, ενεργώντας με στόχο τη μεγιστοποίηση του προσωπικού του οφέλους, θα απορρίψει ορισμένες από τις προσφορές με αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό των ηπάτων να χαθεί οριστικά. Συνεπώς, κρίνεται απαραίτητο να διασφαλιστεί, μέσω είτε κάποιας ποινής απόρριψης είτε κάποιου κινήτρου, ότι οι υποψήφιοι θα αποδέχονται τα μοσχεύματα που τους προτείνονται. Διατυπώνεται μια συνθήκη, η οποία εκφράζει ότι το ελάχιστο δυνατό όφελος στην περίπτωση αποδοχής είναι μεγαλύτερο η ίσο από το αναμενόμενο όφελος στην περίπτωση της αναμονής. Η ισχύς της πιθανόν να υπαγορεύει μείωση της ποικιλίας μοσχευμάτων που μπορούν να προσφερθούν σε ένα συγκεκριμένο τύπο υποψηφίου, προσθέτοντας επιπλέον περιορισμούς στο πρόβλημα μεγιστοποίησης που διατυπώθηκε στην απλουστευμένη περίπτωση. Αποδεικνύεται ότι η επίλυση του νέου προβλήματος οδηγεί επίσης σε μια ασυμπτωτικά βέλτιστη πολιτική (second-best policy).

Στη συνέχεια, οι πολιτικές που περιγράφονται συγκρίνονται μέσω ενός αριθμητικού παραδείγματος βασισμένου σε πραγματικά ιατρικά δεδομένα. Μελετάται η απόδοση των τριών πολιτικών διανομής, first-best, second-best καθώς και της ευρέως διαδεδομένης FCFS, σε περιπτώσεις είτε με είτε χωρίς επιλογή του υποψηφίου. Τα βασικά συμπεράσματα που συνάγονται είναι ότι η εισαγωγή της επιλογής του ασθενούς έχει ιδιαίτερα αρνητική επίδραση στην απόδοση της first-best policy, η πολιτική FCFS εκμηδενίζει αυτή την επίδραση, αλλά οδηγεί στην απώλεια σημαντικού ποσοστού μοσχευμάτων, ενώ η προτεινόμενη second-best policy είναι αρκετά αποτελεσματική, σχεδόν εξίσου με την first-best χωρίς επιλογή υποψηφίων. Οι συντάκτες καταλήγουν επισημαίνοντας ότι η μελέτη τους εστιάζει στην αποτελεσματικότητα του συστήματος διανομής, παραβλέποντας πιθανόν ορισμένα ζητήματα ισότητας μεταξύ των ασθενών, επομένως μια δημοσίευση που θα επιχειρεί να ισοροπήσει τις δύο αυτές παραμέτρους θα ήταν μια χρήσιμη επέκταση.

Μια σημαντική προσπάθεια συνδυασμού δικαιοσύνης και ιατρικής αποτελεσματικότητας ενός συστήματος διανομής μοσχευμάτων είναι η εργασία των Μπερτσιμά, Farias και Τριχάκη (Bertsimas e.a., 2013). Στη δημοσίευση αυτή, εισάγεται μια νέα μέθοδος για τον προγραμματισμό πολιτικών διανομής ηπάτων, όπου στο σχεδιαστή δίνεται η ευχέρεια να προσαρμόσει το σύστημα ανάλογα με τα κριτήρια και τις παραμέτρους που ο ίδιος επιλέγει. Εισαγωγικά, αναφέρονται ορισμένες από τις σημαντικότερες ιδιότητες που ενδείκνυται να χαρακτηρίζουν μια τέτοια πολιτική, όπως να πληρούνται συνθήκες ισότητας μεταξύ των ασθενών και να ακολουθείται προτεραιότητα μέσω δίκαιων κριτηρίων. Παράλληλα, η πολιτική

οφείλει να είναι αποτελεσματική, κατανοητή από τον ασθενή, ώστε να είναι ενήμερος και να συμμετέχει στις αποφάσεις, και πρακτικά εφαρμόσιμη.

Αρχικά, περιγράφεται η έως τώρα ισχύουσα μέθοδος διανομής στις Ηνωμένες Πολιτείες, η οποία υπαγορεύεται από οργανισμούς, όπως το UNOS (United Network for Organ Sharing) και το OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network). Η βασική της ιδέα αφορά ένα σύστημα που αποδίδει συγκεκριμένους βαθμούς (Kidney Allocation Score) σε κάθε ζευγάρι (p,o) ασθενή και ήπατος μέσω του εξής τύπου: $KAS(p,o) = \sum_j w_j f_j(p,o)$. Με f_j συμβολίζονται τα δομικά στοιχεία του σκορ, τα οποία επιλέγονται από το σχεδιαστή της πολιτικής και μοντελοποιούν παραμέτρους όπως ο χρόνος αναμονής του ασθενούς και η μέση διάρκεια ζωής του με ή χωρίς τη μεταμόσχευση. Τα w_j είναι τα ειδικά βάρη που αποδίδονται σε καθένα από τα στοιχεία, με βάση ιστορικά δεδομένα και τους περιορισμούς δικαιοσύνης που έχουν επιλεγεί.

Κατόπιν, οι συντάκτες παρουσιάζουν τη διαδικασία για το σχεδιασμό της δικής τους προτεινόμενης πολιτικής, η οποία αποτελεί τροποποίηση της υπάρχουσας. Επιλύεται πρώτα ένα πρόβλημα γραμμικού ακέραιου προγραμματισμού με δυαδικές μεταβλητές $x_{(p,o)}$, που συμβολίζουν την αντιστοίχιση του οργάνου o στον υποψήφιο p , με περιορισμούς το σύνολο των συνθηκών ισότητας και δικαιοσύνης που επιλέγονται και με αντικειμενική συνάρτηση τη συνολική αναμενόμενη διάρκεια ζωής, η οποία προφανώς ζητείται να μεγιστοποιηθεί. Στη συνέχεια, χρησιμοποιείται γραμμική παλινδρόμηση, για να υπολογιστούν τα κατάλληλα βάρη που πρέπει να αντιστοιχιστούν στα επιλεγμένα δομικά στοιχεία. Ο τύπος, στον οποίον καταλήγουν οι Bertsimas e.a., αποδίδει 1 πόντο για κάθε αναμενόμενο χρόνο ζωής μετά την μεταμόσχευση, 0,12 για κάθε βαθμό του σκορ που μοντελοποιεί την ευαισθησία του ασθενούς, ενώ όσον αφορά το χρόνο που έχει περάσει ο ασθενής σε θεραπεία αιμοκαθάρσεων, αποδίδονται 0,55 πόντοι για καθένα από τα 5 πρώτα χρόνια, 1 ακόμη πόντος μέχρι τα 10 χρόνια και επιπλέον 0.25 για κάθε χρόνο μετά από αυτά.

Μέσω προσομοίωσης, συμπεραίνεται ότι η προτεινόμενη πολιτική επιφέρει σημαντική αύξηση 8% στην αποτελεσματικότητα της ήδη χρησιμοποιούμενης. Πραγματοποιείται, επιπλέον, ανάλυση ευαισθησίας με την εισαγωγή μιας παραμέτρου χαλαρότητας s , η οποία μοντελοποιεί τις μεταβολές στην αυστηρότητα των περιορισμών που έχουν επιβληθεί. Τα αποτελέσματα παρατίθενται μέσω διαγραμμάτων και διαπιστώνεται ότι υπό συνθήκες η αποτελεσματικότητα της πολιτικής μπορεί να σημειώσει περαιτέρω αξιοσημείωτη βελτίωση. Παρ' όλο που η εφαρμογή ορισμένων περιπτώσεων που εξετάζονται είναι πρακτικά δύσκολη, η μελέτη τους προσφέρει στους σχεδιαστές χρήσιμα συμπεράσματα για τις ιδιότητες και τη συμπεριφορά του συστήματος.

Μια πιο σύγχρονη προσέγγιση του ζητήματος του σχεδιασμού ενός δικτύου για μεταμοσχεύσεις οργάνων υπό συνθήκες αβεβαιότητας πραγματοποιήθηκε στην εργασία των Zahiri e.a. (2014). Τα συστήματα που εξετάζονται στη δημοσίευση αυτή έχουν πιο περίπλοκη μορφή από όσα έχουν παρουσιαστεί μέχρι στιγμής, καθώς αποτελούνται από τις ζώνες ασθενών, περιοχές δηλαδή με πληθώρα υποψηφίων για μοσχεύματα, τα νοσοκομεία, όπου οι δότες υποβάλλονται σε αφαίρεση του οργάνου, τα κέντρα μεταμοσχεύσεων (TCs), στα οποία γίνεται τελικά η επέμβαση στον ασθενή, ενώ σημαντικό ρόλο έχουν και οι αρμόδιοι για τη μεταφορά οργάνων και άλλων υλικών μεταξύ νοσοκομείων και TCs (shipping agents). Επιπλέον, δεδομένων των περιορισμών δικαιοσύνης που απαιτείται να ισχύουν, λαμβάνονται υπ όψιν νέες παράμετροι για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς του συστήματος, όπως η ελαχιστοποίηση του συνολικού χρόνου αναμονής και κόστους.

Πιο συγκεκριμένα, τα ερωτήματα στα οποία επιχειρεί να δώσει απάντηση το προτεινόμενο μοντέλο αφορούν τη βέλτιστη τοποθέτηση νοσοκομείων και κέντρων μεταμόσχευσης, τον προσδιορισμό των ζωνών ασθενών που θα εξυπηρετηθούν από κάθε TC και των οργάνων που θα χρησιμοποιηθούν, καθώς και την επιλογή των κατάλληλων shipping agents και τρόπων μεταφοράς για κάθε περίπτωση επέμβασης. Αναπτύσσεται, λοιπόν, ένα πρόβλημα μαθηματικού προγραμματισμού με αξιοσημείωτο πλήθος μεταβλητών και περιορισμών, το οποίο είναι ενδεικτικό για το πόσες παράμετροι είναι απαραίτητο να ληφθούν υπ όψιν για το σχεδιασμό της πλέον αποτελεσματικής πολιτικής υπό ρεαλιστικές συνθήκες. Οι συντάκτες της δημοσίευσης παραθέτουν αναλυτικά τη διαδικασία επίλυσης του, μέσω τεσσάρων βημάτων, ενώ παρουσιάζουν και δύο επιπλέον αλγόριθμους για την καταλληλότερη προσέγγιση προβλημάτων μεγαλύτερης διάστασης.

Η ανάλυση ευαισθησίας, όπως έχει γίνει σαφές, είναι ένα σημαντικό κομμάτι των σχετικών δημοσιεύσεων, συνεπώς χρησιμοποιείται και στην προκειμένη περίπτωση με σκοπό να επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα του μοντέλου. Επιπλέον, μετά από σύγκριση με την ισχύουσα οργάνωση του δικτύου μεταμοσχεύσεων στο Ιράν, διαπιστώνεται ότι η προτεινόμενη πολιτική σχεδιασμού θα ήταν εφικτό να επιτύχει καλύτερη απόδοση. Τέλος, επισημαίνεται ότι η ανάπτυξη ακόμη περισσότερο ρεαλιστικών μοντέλων, τα οποία λαμβάνουν υπ όψιν νέες παραμέτρους, θα μπορούσε να αποτελέσει πρόκληση για την εξέλιξη της έρευνας στον τομέα της διαχείρισης συστημάτων μεταμοσχεύσεων.

2.4 Σύντομη αναφορά επιπλέον δημοσιεύσεων

Η επισκόπηση της βιβλιογραφίας ολοκληρώνεται με την επιγραμματική παρουσίαση, κατά το δυνατόν σε χρονολογική σειρά, ορισμένων επιπρόσθετων εργασιών, οι οποίες συνεισέφεραν στην εξέλιξη της έρευνας στον τομέα της χρήσης στοχαστικών μοντέλων στις μεταμοσχεύσεις οργάνων.

Αρχικά, οι David και Yechialli (1990) σε μια προσπάθεια επέκτασης προηγούμενης δημοσίευσής τους (David and Yechialli, 1984), περιέγραψαν ένα πιο ρεαλιστικό σύστημα με αφίξεις τόσο ασθενών όσο και μοσχευμάτων. Χρησιμοποιήθηκαν, βέβαια, περιοριστικές υποθέσεις, όπως ότι ασθενείς και μοσχεύματα φτάνουν ταυτόχρονα στο σύστημα ως ζεύγη, καθώς και ότι υπάρχουν μόνο δύο επίπεδα συμβατότητας μεταξύ τους, τα οποία επιφέρουν αντίστοιχα οφέλη στην περίπτωση πραγματοποίησης επέμβασης.

Ο Σ. Σένιος (Zenios, 1999) επιχείρησε να προσεγγίσει τα συστήματα εξυπηρέτησης για μεταμοσχεύσεις μέσω ουρών αναμονής. Στη δημοσίευσή του εξετάζονται μέτρα απόδοσης, όπως ο χρόνος αναμονής και το ποσοστό των υποψηφίων που πραγματοποιούν τελικά μεταμόσχευση. Εισάγεται, μάλιστα, η παράμετρος της εκούσιας ή ακούσιας (πιθανότατα λόγω θανάτου) αποχώρησης του ασθενούς από το σύστημα (reneging).

Το άρθρο του Howard (2002) πραγματεύεται το ζήτημα της απόρριψης μεγάλου ποσοστού μοσχευμάτων νεκρών δοτών. Μοντελοποιεί την απόφαση του ιατρού ως ένα πρόβλημα βέλτιστου σταματήματος και εξετάζει τα επίπεδα ποιότητας οργάνων που ενδείκνυται να γίνονται αποδεκτά με βάση την εκάστοτε κατάσταση υγείας του ασθενούς.

Άξια αναφοράς είναι τα άρθρα των Alagoz e.a. (2004, 2007a) τα οποία αποτελούν εισαγωγή για τη συνδυαστική δημοσίευσή των ίδιων συντακτών (Alagoz e.a., 2007b), που αναλύθηκε εκτενώς σε προηγούμενη υποενότητα. Τα άρθρα αυτά διερευνούν αντίστοιχα την βέλτιστη χρονική στιγμή αποδοχής μοσχεύματος ζωντανού δότη και την απόφαση για αποδοχή ή απόρριψη ήπατος από νεκρό δότη. Βασική συνεισφορά τους αποτελεί η πρωτότυπη μοντελοποίηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς για μελέτη των συγκεκριμένων ζητημάτων.

Η ομάδα των Roth e.a. ασχολήθηκε λεπτομερώς με τον τομέα της ανταλλαγής μοσχευμάτων (Roth e.a. 2004, 2005). Λόγω ασυμβατότητας μοσχευμάτων, είναι συχνά ανέφικτο να προμηθεύσει ένας δότης ήπατος έναν συγκεκριμένο ασθενή, επομένως είναι απαραίτητη η χρήση άμεσων ή έμμεσων ανταλλαγών. Στις δύο αυτές δημοσιεύσεις εξηγούνται και μοντελοποιούνται στοχαστικά οι σχετικοί μηχανισμοί που χρησιμοποιούνται, ενώ επιπλέον, πραγματοποιείται συζήτηση σχετικά με τα ηθικά ζητήματα που εγείρονται και παρατίθενται αριθμητικά αποτελέσματα.

Δίκτυα μεταμοσχεύσεων που αποτελούνται από διαφορετικές περιοχές μελετήθηκαν στην εργασία των Stahl e.a (2005). Αναλυτικότερα, οι Ηνωμένες Πολιτείες έχουν διαιρεθεί σε 11 ζώνες, με βάση τις οποίες θεωρείται ότι διευκολύνεται η διανομή μοσχευμάτων. Στη δημοσίευση διατυπώνεται ένα πρόβλημα ακέραιου προγραμματισμού, με στόχο την εύρεση του βέλτιστου διαχωρισμού για τη μεγιστοποίηση μέτρων που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα του συστήματος διανομής αλλά και με περιορισμούς ισότητας και δικαιοσύνης.

Μια πιο σύγχρονη μελέτη σχετικά με ανισότητες στις ουρές αναμονής μεταμοσχεύσεων πραγματοποιήθηκε από την ομάδα των Stanford e.a. (2014). Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς διαφορετικής ομάδας αίματος αντιστοιχούν διαφορετικοί μέσοι χρόνοι αναμονής για εύρεση μοσχεύματος. Αναπτύσσεται, λοιπόν ένα στοχαστικό μοντέλο, το οποίο, χρησιμοποιώντας βέβαια σημαντικές απλουστεύσεις, επιχειρεί να γεφυρώσει το παραπάνω χάσμα.

Τέλος, αξιοσημείωτη χαρακτηρίζεται η συνεισφορά μιας συγκεντρωτικής δημοσίευσης (Alagoz e.a, 2009), όπου ταξινομείται σημαντικό πλήθος εργασιών στον τομέα της στοχαστικής μοντελοποίησης συστημάτων μεταμοσχεύσεων. Παρατίθενται περιληπτικά τα ουσιαστικότερα στοιχεία κάθε μιας από αυτές, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός χρήσιμου εργαλείου για την αναζήτηση βιβλιογραφίας σε διπλωματικές εργασίες όπως η παρούσα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

Προτεινόμενο στοχαστικό μοντέλο

3.1 Περιγραφή του μοντέλου

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζεται ένα νέο μοντέλο, το οποίο αφορά μια διπλή ουρά αναμονής ασθενών και νεφρών. Αφτηρία για τη διαμόρφωσή του υπήρξε το άρθρο των Elalouf, Perlman και Yechiali, το οποίο δημοσιεύθηκε το 2018 και αναλύθηκε εκτενώς στο προηγούμενο κεφάλαιο. Βασική παράμετρος του εν λόγω άρθρου αποτελεί η δυνατότητα της συντήρησης μοσχευμάτων εκτός του ανθρώπινου σώματος, η οποία φυσιολογικά βρίσκεται στο προσκήνιο στη σύγχρονη εποχή της ραγδαίας τεχνολογικής ανάπτυξης. Η παρούσα εργασία επίσης εστιάζει στη συγκεκριμένη παράμετρο, υπό την οπτική γωνία ενός κεντρικού διαχειριστή που επιχειρεί να μεγιστοποιήσει το συνολικό κοινωνικό όφελος. Ωστόσο, έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές τροποποιήσεις στο μοντέλο των Elalouf e.a., καθώς η προσέγγιση μας είναι ελαφρώς διαφορετική, ενώ η μοντελοποίησή μας έχει στηριχθεί στο εργαλείο του δυναμικού προγραμματισμού.

Η ουρά αναμονής που περιγράφεται είναι βασισμένη σε διαδικασίες Poisson αφίξεων και αναχωρήσεων. Οι ασθενείς φθάνουν στο σύστημα τυχαία με ρυθμό λ , ενώ αντίστοιχα τα νεφρά φθάνουν με ρυθμό μ . Ένας ασθενής παραμένει στην ουρά μέχρι να του αποδοθεί μόσχευμα για πραγματοποίηση επέμβασης ή έως ότου αποχωρήσει ο ίδιος (renewing), λόγω θανάτου ή άλλης αιτίας. Ο χρόνος παραμονής στο σύστημα ενός ασθενή, στον οποίον δεν αποδίδεται νεφρό για μεταμόσχευση, θεωρούμε ότι ακολουθεί Εκθετική κατανομή με παράμετρο δ . Παράλληλα, για τα μοσχεύματα που βρίσκονται σε διαδικασία συντήρησης, υποτίθεται χρόνος ζωής, επίσης Εκθετικός, με παράμετρο ξ .

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο μηχανισμός λειτουργίας του περιγραφόμενου συστήματος σε στάσιμη κατάσταση. Στην περίπτωση της ύπαρξης μιας ουράς μοσχευμάτων σε συντήρηση, με την άφιξη ενός ασθενούς, αποδίδεται αυτόματα σε αυτόν το καταλληλότερο όργανο με βάση τη συμβατότητα HLA. Το συγκεκριμένο κριτήριο στηρίζεται στο βαθμό ομοιότητας αντιγόνων μεταξύ δότη και παραλήπτη και χρησιμοποιείται για τη μεγιστοποίηση του αναμενόμενου οφέλους από την επέμβαση. Από την άλλη πλευρά, στην περίπτωση ουράς υποψηφίων, ένα αφιχθέν νεφρό προτείνεται στον παλαιότερα εγγεγραμμένο σύμφωνα με την αρχή FCFS. Με τη μέθοδο αυτή επιχειρούμε να ισοσταθμίσουμε τους παράγοντες της αποτελεσματικότητας και της δικαιοσύνης στο σύστημά μας.

Λόγω των άμεσων διανομών που περιγράφηκαν παραπάνω, είναι σαφές ότι στο σύστημα είναι πιθανό να υπάρχουν μόνο υποψήφιοι, μόνο νεφρά ή να είναι κενό. Ακόμα και στην περίπτωση μια αρχικής κατάστασης με παράλληλη ύπαρξη ασθενών και νεφρών, θεωρούμε ότι αντιστοιχίζονται μεταξύ τους με βάση το HLA κριτήριο, με αποτέλεσμα την επαναφορά σε μία από τις τρεις παραπάνω καταστάσεις. Υποθέτουμε, επιπλέον, χωρητικότητα M για καθεμία από τις δύο πλευρές της ουράς, κατά προτίμηση αρκετά μεγάλη ώστε να μην επηρεάζει στους υπολογισμούς μας. Για λόγους ευκολίας, συμβολίζουμε με θετικούς αριθμούς $k = 1, 2, \dots, M$ τις καταστάσεις όπου βρίσκονται k μοσχεύματα στη συντήρηση, με αρνητικούς αριθμούς $n = -1, -2, \dots, -M$ τις καταστάσεις όπου βρίσκονται στην αναμονή $|n|$ υποψήφιοι, ενώ με 0 συμβολίζουμε το κενό σύστημα. Επομένως, το πλήθος των δυνατών καταστάσεων του συστήματος είναι $2M+1$ και συμβολίζονται με $s \in S = \{-M, \dots, M\}$.

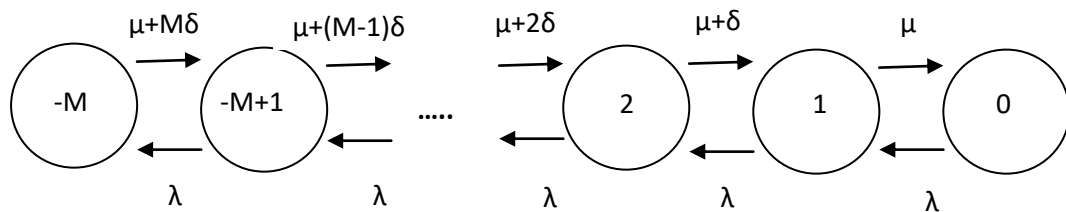
Όπως προαναφέρθηκε, θεωρούμε ότι έχουν αναπτυχθεί νέες μέθοδοι για τη συντήρηση νεφρών και την αύξηση του χρόνου που αυτά μπορούν να παραμείνουν εκτός του ανθρώπινου σώματος (cold ischemia time). Είναι όμως εύλογο ότι τέτοιες διαδικασίες είναι δύσκολες και δαπανηρές, με αποτέλεσμα να μην συμφέρουν στην περίπτωση που υπάρχουν ήδη αρκετά αποθηκευμένα μοσχεύματα. Συνεπώς, σε κάθε μία από τις θετικές καταστάσεις του συστήματος, με την άφιξη ενός ακόμα νεφρού, ο διαχειριστής καλείται να λάβει μια απόφαση σχετικά με την αποδοχή του ή όχι. Η απόφαση αυτή εξαρτάται από τον αριθμό k των νεφρών που ήδη συντηρούνται, συμβολίζεται με $\alpha(k)$ και μπορεί να πάρει τιμές 1 ή 0, για αποδοχή ή απόρριψη αντίστοιχα. Υποθέτουμε ότι υπάρχει συνεννόηση μεταξύ ιατρικών μονάδων ώστε τα μοσχεύματα που δεν γίνονται αποδεκτά σε κάποια, να μην καταστρέφονται αλλά όταν είναι εφικτό να μεταβιβάζονται σε μια άλλη, όπου θα είναι περισσότερο απαραίτητα. Σημειώνεται, επίσης, ότι τέτοιου είδους επιλογή δεν μπορεί να υπάρξει για τους ασθενείς, επομένως, αν αφιχθεί υποψήφιος στις αρνητικές καταστάσεις του συστήματος, θα εγγραφεί στη λίστα αναμονής ανεξάρτητα από την τιμή του n , περιμένοντας να εξυπηρετηθεί σύμφωνα με την προτεραιότητα FCFS.

Με βάση τα παραπάνω, μπορούμε να μοντελοποιήσουμε το σύστημα ως μια Μαρκοβιανή διαδικασία αποφάσεων συνεχούς χρόνου. Οι αρνητικές της καταστάσεις $n = -1, -2, \dots, -M$ θεωρούνται ως μια απλή ουρά με έναν υπηρέτη, με ρυθμούς αφίξεων λ και ενδιάμεσους χρόνους εξυπηρέτησεων $\mu + |n|\delta$. Αντίστοιχα, οι καταστάσεις $k = 1, 2, \dots, M$ λογίζονται ως μια Μαρκοβιανή ουρά με ενδιάμεσους χρόνους εξυπηρέτησεων $\lambda + k\xi$, ενώ οι αφίξεις γίνονται με ρυθμούς $\mu \cdot \alpha(k)$. Επεξηγώντας λίγο περισσότερο την τελευταία έκφραση, υπενθυμίζουμε ότι τα νεφρά έρχονται μεν στο σύστημα με ρυθμό μ , αλλά η επιλογή του διαχειριστή σε κάθε κατάσταση k θα είναι αυτή που θα καθορίσει αν τα αποθηκευμένα νεφρά θα αυξηθούν κατά 1 (απόφαση 1) ή αν θα παραμείνει η ίδια κατάσταση (απόφαση 0). Καταλήγουμε, λοιπόν, σε μια διπλής όψεως Μαρκοβιανή αλυσίδα, όπου η κατάσταση 0, που συμβολίζει το άδειο σύστημα, αποτελεί το συνδεδετικό κρίκο για τα δύο μέλη

της, δηλαδή της ουράς ασθενών σε αναμονή και της ουράς μοσχευμάτων σε συντήρηση.

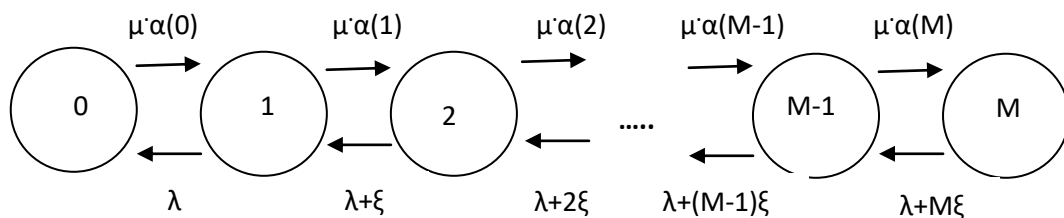
Τα παραπάνω γίνονται ευκολότερα κατανοητά με την σχηματική απεικόνισή τους σε διαγράμματα. Παριστάνονται ξεχωριστά τα δύο τμήματα της ουράς, με την παρουσία της κατάστασης 0 να τα συνδέει ως ενιαίο σύστημα:

Ουρά αναμονής ασθενών:



Σχήμα 2. 1 - Ρυθμοί μετάβασης στην ουρά ασθενών

Ουρά μοσχευμάτων στη συντήρηση:



Σχήμα 2. 2 - Ρυθμοί μετάβασης στην ουρά μοσχευμάτων

Στη συνέχεια, θα ορίσουμε τις συναρτήσεις κέρδους που χρησιμοποιούνται στο σύστημα. Πρόκειται ουσιαστικά για τα άμεσα οφέλη που αποκομίζονται με την πραγματοποίηση μιας μεταμόσχευσης. Συμβολίζουμε με X την τυχαία μεταβλητή που εκφράζει το όφελος που προκύπτει από την αντιστοίχιση ενός τυχαίου μοσχεύματος σε έναν τυχαίο ασθενή, με την τιμή της να εξαρτάται από το πλήθος ομοιοτήτων αντιγόνων στα λεμφοκύτταρα δότη και παραλήπτη. Όταν, λοιπόν, ένα νεφρό φθάνει σε ουρά ασθενών, προσφέρεται, όπως προαναφέρθηκε, στον παλαιότερα εγγεγραμμένο σύμφωνα με την FCFS και έτσι λαμβάνεται μια τυχαία τιμή της X . Συνεπώς, το αναμενόμενο όφελος που αποκομίζεται από μια επέμβαση στην περίπτωση αυτή είναι $E(X)$ και συμβολίζεται με Tr .

Τα πράγματα είναι ελαφρώς διαφορετικά στην περίπτωση της άφιξης ενός υποψηφίου τη στιγμή που στη συντήρηση βρίσκονται k μοσχεύματα. Όπως έχει εξηγηθεί προηγουμένως, στον υποψήφιο μπορεί να προσφερθεί οποιοδήποτε από τα νεφρά αυτά, με κριτήριο την HLA συμβατότητα. Συμβολίζουμε, λοιπόν, με X_1, X_2, \dots, X_k το όφελος που θα προκύψει αν στον ασθενή μεταμοσχευθεί το νεφρό $1, 2, \dots, k$ αντίστοιχα. Οι τυχαίες αυτές μεταβλητές μπορεί να υποθεθεί ότι είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους και ισόνομες με την προαναφερθείσα X . Εφ' όσον η πολιτική διανομής μας αναζητά την καλύτερη δυνατή αντιστοίχιση, το όφελος που θα προκύψει θα είναι $X_{(k)}^* = \max\{X_1, X_2, \dots, X_k\}$ και η μέση τιμή του $E[X_{(k)}^*]$ παριστάνεται με r_k . Στον τρόπο υπολογισμού και στις ιδιότητες αυτής της συνάρτησης θα αναφερθούμε σε επόμενες ενότητες τις εργασίας, καθώς αποτελούν βασικά στοιχεία για τα θεωρητικά και αριθμητικά μας αποτελέσματα.

Στο σύστημά μας, βέβαια, υπάρχουν και ορισμένα κόστη, τα οποία οφείλονται σε ποικίλους παράγοντες. Αρχικά, με C_L συμβολίζεται το κόστος αναμονής ενός ασθενούς στην ουρά ανά μονάδα χρόνου. Στην τιμή του λαμβάνονται υπ' όψιν αφενός οι πιθανές δαπάνες για τη θεραπεία του ασθενούς με άλλες μεθόδους, εκτός της μεταμόσχευσης, και αφετέρου το ρίσκο θανάτου του λόγω της ηπατικής του ασθένειας. Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι οι μέθοδοι συντήρησης μοσχευμάτων που χρησιμοποιούνται είναι επίσης δαπανηρές, συνεπώς παριστάνουμε με C_K το κόστος παραμονής ενός νεφρού στο σύστημα ανά χρονική μονάδα. Σημειώνεται ότι οι δύο αυτοί συμβολισμοί συναντώνται αυτούσιοι στη δημοσίευση των Elalouf e.a (2018).

Ένας ακόμη παράγοντας που επιφέρει κόστος, σύμφωνα με τη δική μας προσέγγιση, είναι η αποχώρηση των ασθενών από την ουρά (reneging). Στην περίπτωση του θανάτου, χρειάζεται να μοντελοποιηθεί η δυσάρεστη κατάσταση από την απώλεια μια ανθρώπινης ζωής, ενώ ακόμα κι αν ο ασθενής αποχώρησε εκούσια, λογίζεται ως αποτυχία του συστήματος η αδυναμία εξυπηρέτησής του ως τότε. Το μόνο ενδεχόμενο, όπου το reneging αντιστοιχεί σε θετικό γεγονός, είναι αυτό της πλήρους ίασης του ασθενούς χωρίς επέμβαση, θεωρούμε όμως ότι εφ' όσον έχει εγγραφεί στη σχετική λίστα, η πιθανότητα μιας τέτοιας εξέλιξης είναι σαφώς περιορισμένη. Η ιδέα της εισαγωγής του κόστους αποχώρησης, το οποίο συμβολίζεται με D , προήλθε από την παρατήρηση ότι σε μια κατάσταση αναμονής n ασθενών, τόσο η έλευση μοσχεύματος όσο και η διαδικασία reneging οδηγούν στην ίδια κατάσταση $n+1$, με συνολικό ρυθμό $\mu + |n|\delta$. Κρίθηκε, λοιπόν, απαραίτητο, να υπάρξει σαφής διαχωρισμός μεταξύ μιας θετικής εξέλιξης (που προκύπτει με ρυθμό μ) και μιας κατά βάση αρνητικής (που προκύπτει με ρυθμό $|n|\delta$).

Τέλος, συμβολίσαμε με R το κόστος απόρριψης ασθενούς, το οποίο παρουσιάζεται στην περίπτωση που το σύστημα είναι πλήρες (κατάσταση $-M$) και συμβαίνει ακόμη μία άφιξη. Η πρακτική σημασία της συγκεκριμένης παραμέτρου είναι, βέβαια, πρακτικά αμελητέα, καθώς η χωρητικότητα του συστήματος έχει υποθεθεί αρκούντως μεγάλη, η εισαγωγή της όμως κρίθηκε χρήσιμη για την

πληρότητα της θεωρητικής μας ανάλυσης. Ένα σημαντικό κομμάτι της αποδεικτικής διαδικασίας που χρησιμοποιούμε σχετίζεται άμεσα με τη συγκεκριμένη παράμετρο και τις ιδιότητές της.

Στην παραπάνω περιγραφή προσδιορίστηκαν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου συστήματος, προκειμένου να γίνει αντιληπτό το πλαίσιο στο οποίο κινείται η μελέτη μας. Στη συνέχεια, κρίνεται απαραίτητο να αποσαφηνιστούν τα μαθηματικά εργαλεία, με βάση τα οποία αποτυπώνονται τα περιγραφέντα στοιχεία στις εξισώσεις βελτιστοποίησης, στις οποίες στηρίζεται η θεωρητική μας ανάλυση. Υπενθυμίζουμε συνοπτικά ότι η μοντελοποίηση μας αφορά μια Μαρκοβιανή ουρά αποφάσεων με $2M+1$ καταστάσεις, πραγματοποιείται για συνεχή χρόνο και έχει στόχο την μεγιστοποίηση του κοινωνικού οφέλους.

Ο στόχος αυτός καθιστά αναγκαία την ύπαρξη μιας συνάρτησης, η οποία εκφράζει το μέγιστο αναμενόμενο συνολικό όφελος από κάθε κατάσταση της στοχαστικής διαδικασίας. Η συνάρτηση αυτή συμβολίζεται με u και έχει πεδίο ορισμού, όπως είναι φυσικό, τους αριθμούς $-M$, έως M που αντιπροσωπεύουν τις καταστάσεις του συστήματος. Υποθέτοντας ότι ο χρονικός ορίζοντας διαχείρισης του συστήματος είναι άπειρος, μπορούμε σε πρώτη φάση να θεωρήσουμε ότι η συνάρτηση οφέλους δίνεται από έναν αναδρομικό τύπο, ο οποίος εξαρτάται από τα άμεσα αναμενόμενα κέρδη ή κόστη που προκαλούνται σε κάθε κατάσταση, από τις πιθανότητες μετάβασης σε άλλες καταστάσεις, καθώς και από τις αποφάσεις που λαμβάνονται για την συντήρηση ή μη των αφιχθέντων μοσχευμάτων. Οι παράμετροι αυτές καθορίζονται από τους ρυθμούς, τα κέρδη και τα κόστη που ορίστηκαν, μέσω μιας διαδικασίας που θα επεξηγηθεί αναλυτικά στις επόμενες παραγράφους.

Αξιοσημείωτο ρόλο στην μοντελοποίηση κατέχει ο παράγοντας ελάττωσης (discount factor), ο οποίος συμβολίζεται με $\beta \in (0,1)$. Είναι διαισθητικά εύλογο ότι η πραγματική αξία ενός οφέλους εξαρτάται και από τη χρονική στιγμή κατά την οποία αυτό αποκομίζεται, για παράδειγμα, είναι σαφώς σημαντικότερη η άμεση είσπραξη ενός ποσού από την σταδιακή λήψη του σε μεγάλο βάθος χρόνου. Αν αναφερόμαστε σε διακριτό χρόνο, ένα ποσό που λαμβάνεται μετά από n περιόδους, θα πολλαπλασιαστεί με β^n προκειμένου να υπολογιστεί η ελαττωμένη αξία του στο παρόν. Η ανάλυσή μας, όμως, πραγματοποιείται σε συνεχή χρόνο, κατά συνέπεια εισάγεται η παράμετρος α , η οποία προκύπτει από τον discount factor μέσω του τύπου $\alpha = \frac{1-\beta}{\beta}$. Είναι εύκολα αντιληπτό ότι το α λαμβάνει τιμές στο διάστημα $(0, \dots +\infty)$ και η λειτουργικότητά του είναι να μεταφέρει στο παρόν τα κέρδη και κόστη που αναμένεται να προκύψουν μελλοντικά. Συγκεκριμένα, για ένα ποσό R που θα ληφθεί μετά από συνεχή χρόνο t , η παρούσα αξία του υπολογίζεται ως $x = e^{-\alpha t} \cdot R$.

Υπό το παραπάνω πρίσμα, είναι σαφές ότι η συνάρτηση βέλτιστης τιμής u εκφράζει αναμενόμενο ελαττωμένο όφελος σε κάθε κατάσταση. Η παράμετρος α χρειάζεται να συμπεριληφθεί στη διατύπωση των εξισώσεων, με βάση τη διαδικασία

που περιγράφεται στο σύγγραμμα του Puterman (1994). Αναλυτικότερα, θεωρούμε ότι υπάρχει μια υποθετική επιπλέον κατάσταση, στην οποία το σύστημα μεταβαίνει με ρυθμό α από οποιαδήποτε άλλη κατάσταση. Το όφελος που αποκομίζεται από αυτήν είναι μηδενικό, τόσο άμεσα όσο και μελλοντικά, καθώς υποτίθεται ότι αν φτάσει εκεί η διαδικασία, τερματίζεται αυτόματα. Προφανώς, μια τέτοια κατάσταση δεν έχει πρακτική εφαρμογή στο περιγραφόμενο σύστημα, όμως χρησιμοποιείται ως εργαλείο για την μοντελοποίηση της χρονικής ελάττωσης οφέλους. Αυτό συμβαίνει μέσω της κατανομής πιθανοτήτων μεταβάσεων που προκύπτει, η οποία είναι ελαφρώς διαφορετική λόγω της χρήσης του ρυθμού α .

Υπενθυμίζεται ότι το ενδιαφέρον μας εστιάζεται στη μελέτη της συμπεριφοράς της συνάρτησης u σε στάσιμη κατάσταση, όταν δηλαδή ο χρονικός ορίζοντας διαχείρισης του συστήματος είναι αρκούντως μεγάλος. Η χρησιμοποιούμενη τεχνική για τον παραπάνω στόχο είναι η εισαγωγή υποθετικών σταδίων στις εξισώσεις. Ως στάδια ορίζονται οι χρονικές περίοδοι που απομένουν για την ολοκλήρωση του ορίζοντα προγραμματισμού. Κάθε γεγονός που οδηγεί στη μεταβολή της κατάστασης του συστήματος, όπως άφιξη ή αναχώρηση, θεωρείται ότι μειώνει κατά ένα τον αριθμό των υπολειπόμενων σταδίων. Κατά συνέπεια η $u_n(s)$ συμβολίζει το μέγιστο αναμενόμενο ελαττωμένο όφελος όταν το σύστημα βρίσκεται στην κατάσταση s και μένουν n ακόμη στάδια για το τέλος του χρονικού ορίζοντα.

Μπορούμε να θεωρήσουμε ότι οι εξισώσεις βελτιστοποίησης για τη u με την εισαγωγή των σταδίων, έχουν την παρακάτω αναδρομική μορφή:

$$u_n(s) = \sup \left\{ r(s) + \sum_j p(j/s) u_{n-1}(j) \right\}$$

Με $r(s)$ παριστάνεται το άμεσο όφελος (ή ζημία) στην κατάσταση s , ενώ με $p(j/s)$ οι πιθανότητες μεταβάσεων με τις οποίες το σύστημα οδηγείται σε επόμενη κατάσταση και στάδιο. Η χρήση του supremum είναι απαραίτητη, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις η μετάβαση του συστήματος δεν εξαρτάται μόνο από τα γεγονότα αφίξεων ή αναχωρήσεων, αλλά και από τη δράση του διαχειριστή. Συγκεκριμένα, κατά την άφιξη νεφρών, ενώ ήδη υπάρχουν μοσχεύματα στη συντήρηση, ο διαχειριστής καλείται να συγκρίνει και να λάβει την απόφαση που θα εξασφαλίσει το μέγιστο αναμενόμενο κοινωνικό όφελος.

Αποδεικνύεται ότι για μεγάλες τιμές του n , η διαφορά των u_n και u_{n-1} σταδιακά εκμηδενίζεται για όλες τις καταστάσεις s . Το γεγονός αυτό οφείλεται στην συμπερίληψη του παράγοντα ελάττωσης στις πιθανότητες μετάβασης των εξισώσεων βελτιστοποίησης της συνάρτησης οφέλους. Επομένως, η ακολουθία u_n συγκλίνει τελικά σε κάποιο όριο u , το οποίο αποτελεί τελικά τη συνάρτηση στην οποία επικεντρώνεται το ενδιαφέρον μας. Η ακριβής τιμή της, βέβαια, μπορεί να υπολογιστεί μόνο με τη βοήθεια αριθμητικών μεθόδων με την πραγματοποίηση μεγάλου αριθμού επαναλήψεων του αλγορίθμου value iteration. Όσον αφορά τα

θεωρητικά αποτελέσματα, η εισαγωγή σταδίων θεμελιώνει την προσέγγιση μέσω δυναμικού προγραμματισμού, δεδομένου ότι η απόδειξη ιδιοτήτων για κάθε τιμή του n , εξασφαλίζει την ισχύ τους και για το όριο της ακολουθίας.

Απομένει πλέον η περιγραφή της διαδικασίας σχηματισμού του πίνακα πιθανοτήτων μετάβασης της στοχαστικής αλυσίδας. Για το σχηματισμό κατανομής πιθανότητας θα χρησιμοποιηθεί η τεχνική της ομοιομορφοποίησης (uniformization). Συγκεκριμένα απαιτείται η διαίρεση των ρυθμών μετάβασης μεταξύ των καταστάσεων, με μια κοινή σταθερά κανονικοποίησης. Παρατηρείται, όμως, ότι οι ρυθμοί αυτοί διαφέρουν για κάθε κατάσταση ανάλογα με τον αριθμό των υποψηφίων ή μοσχευμάτων που βρίσκονται στην ουρά. Για την άρση αυτής της ανομοιογένειας επιλέγουμε μια σταθερά Λ , η οποία υποτίθεται μεγαλύτερη από το μέγιστο άθροισμα πραγματικών ρυθμών εξόδου από μια κατάσταση. Συμβολίζουμε, επομένως: $\Lambda \geq \lambda + \mu + M \cdot \max \{ \xi, \delta \}$. Προσθέτοντας στην ποσότητα αυτήν τον υποθετικό ρυθμό τερματισμού της διαδικασίας α , λαμβάνουμε την χρησιμοποιούμενη σταθερά κανονικοποίησης για όλες τις καταστάσεις.

Οι πιθανότητες μετάβασης, συνεπώς, προκύπτουν με τη διαίρεση των ρυθμών μετάβασης με την ποσότητα $\Lambda + \alpha$. Η σταθερά αυτή, όμως, υπερβαίνει το άθροισμα των ρυθμών εξόδου από κάθε κατάσταση, επομένως υπολείπεται μια θετική πιθανότητα για την πληρότητα της κατανομής. Για την αντιμετώπιση αυτής της τεχνικής δυσκολίας, υποθέτουμε πλασματικές μεταβάσεις του συστήματος στην ίδια κατάσταση, οι οποίες πραγματοποιούνται με πιθανότητα που προκύπτει από τη διαφορά της Λ με το ρυθμό εξόδου από την εκάστοτε κατάσταση, διαιρεμένη φυσικά με τη σταθερά κανονικοποίησης. Αυτού του είδους οι μεταβάσεις (fictitious transitions), καθώς και η υποθετική μετάβαση σε κατάσταση τερματισμού με πιθανότητα $\frac{\alpha}{\Lambda + \alpha}$, που περιγράφηκε νωρίτερα, είναι αποδεδειγμένα επιτρεπτές στο πλαίσιο της διακριτοποίησης του συνεχούς χρόνου που επιχειρείται σε ανάλογες περιπτώσεις. Για το θεωρητικό υπόβαθρο και την αυστηρή εξήγηση της διαδικασίας ομοιομορφοποίησης, ο αναγνώστης παραπέμπεται στα συγγράμματα των Lippman (1975) και Puterman(1994) .

Για την αποτελεσματικότερη κατανόηση των παραπάνω, θα παρατεθούν αναλυτικά οι πιθανότητες μετάβασης τόσο για την περίπτωση ουράς αναμονής ασθενών όσο και για τις καταστάσεις συντήρησης μοσχευμάτων. Έχουμε λοιπόν:

- $s < 0$ - Ουρά υποψηφίων:

$$p(j/s) = \begin{cases} \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha}, & j = s-1 \\ \frac{\mu + |s|\delta}{\Lambda + \alpha}, & j = s+1 \\ \frac{\Lambda - \lambda - \mu - |s|\delta}{\Lambda + \alpha}, & j = s \end{cases}$$

- $s > 0$ - Ουρά μοσχευμάτων

$$p(j/s) = \begin{cases} \frac{\lambda + s\xi}{\Lambda + \alpha}, & j = s-1 \\ \frac{\mu \cdot \alpha(s)}{\Lambda + \alpha}, & j = s+1 \\ \frac{\Lambda - \lambda - \mu \cdot \alpha(s) - s\xi}{\Lambda + \alpha}, & j = s \end{cases}$$

Η υποθετική πιθανότητα μετάβασης στην κατάσταση τερματισμού της διαδικασίας παραλείφθηκε, καθώς είναι κοινή και ίση με $\frac{\alpha}{\Lambda + \alpha}$ για κάθε $s \in S$.

Επίσης, δεν εξετάστηκαν ξεχωριστά οι ακραίες περιπτώσεις πληρότητας ($s = M$, $s = -M$), καθώς και η κατάσταση κενού συστήματος ($s = 0$). Οι πιθανότητες μετάβασης σε αυτές είναι ελαφρώς διαφορετικές, αλλά προκύπτουν με εντελώς ανάλογο τρόπο με τη γενική περίπτωση. Πάντως, για την αποφυγή οποιασδήποτε παρανόησης, οι εξισώσεις βελτιστοποίησης θα διατυπωθούν εξειδικευμένα για τις συγκεκριμένες καταστάσεις.

Πριν την τελική διαμόρφωση των μαθηματικών τύπων, κρίνεται ενδιαφέρον να προηγηθεί μια συζήτηση σχετικά με τα άμεσα οφέλη $r(s)$, τα οποία προκύπτουν από ένα συνδυασμό των κερδών και κοστών που περιγράφηκαν και με βάση τη διαδικασία ομοιομορφοποίησης που χρησιμοποιείται. Αναλυτικότερα, τα στιγμιαία

κέρδη που προκύπτουν από την πραγματοποίηση μεταμόσχευσης, καθώς και τα στιγμιαία κόστη για τη διαδικασία renegeing εμφανίζονται στον τύπο του $r(s)$ πολλαπλασιασμένα με την πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος που τα προκαλεί. Σε αυτή την κατηγορία υπάγεται και το κόστος απόρριψης υποψηφίου στην ακραία περίπτωση υπερχείλισης του συστήματος. Παράλληλα, τα κόστη συντήρησης μοσχευμάτων και αναμονής ασθενών χρειάζεται να διαιρεθούν με τη σταθερά κανονικοποίησης $\Lambda + \alpha$, διότι θεωρείται ότι δεν είναι στιγμιαία, αλλά εξακολουθητικά καθ' όλη τη διάρκεια ενός σταδίου-χρονικής περιόδου, συνεπώς πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ο παράγοντας ελάττωσης. Η θεωρητική ερμηνεία της παραπάνω μεθόδου μπορεί επίσης να αναζητηθεί στο προαναφερθέν σύγγραμμα του Puterman.

Όπως και στην περίπτωση των πιθανοτήτων μετάβασης, παρατίθενται συνοπτικά τα άμεσα κέρδη $r(s)$ στη γενική περίπτωση για τις θετικές και αρνητικές καταστάσεις του συστήματος, με σκοπό την πληρέστερη κατανόησή της διαδικασίας. Ανάλογα με προηγουμένως, οι οριακές περιπτώσεις $s = M$, $s = 0$ και $s = -M$ δεν εξετάζονται ξεχωριστά στην παρούσα φάση.

- $s < 0$ - Ουρά υποψηφίων

$$r(s) = -|s| \frac{C_L}{\Lambda + \alpha} + tr \cdot \frac{\mu}{\Lambda + \alpha} - D \cdot \frac{|s|\delta}{\Lambda + \alpha}$$

- $s > 0$ - Ουρά μοσχευμάτων:

$$r(s) = -s \frac{C_K}{\Lambda + \alpha} + r_s \cdot \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha}$$

Έχει πλέον τεθεί το απαραίτητο υπόβαθρο για την ολοκληρωμένη διατύπωση των αναδρομικών εξισώσεων βελτιστοποίησης της συνάρτησης u_n . Για λόγους πληρότητας θα παρατεθούν οι τύποι τόσο για τις γενικές περιπτώσεις αναμονής υποψηφίων ή συντήρησης μοσχευμάτων, όσο και για τις ειδικές καταστάσεις πλήρους και κενού συστήματος. Συνιστάται προσοχή στις καταστάσεις άφιξης ενός ακόμα νεφρού σε ήδη υπάρχουσα ουρά μοσχευμάτων, όπου η απόφαση $a(s)$ του διαχειριστή μοντελοποιείται μέσω της συνάρτησης \max . Απαιτείται δηλαδή, να πραγματοποιηθεί μια σύγκριση, σχετικά με το αν είναι πιο ωφέλιμο στο επόμενο στάδιο το σύστημα να βρίσκεται στην ίδια κατάσταση ή στην αμέσως επόμενη.

- $s = -M$ - Πλήρης ουρά υποψηφίων:

$$u_n(-M) = -R \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha} - M \frac{C_L}{\Lambda + \alpha} + tr \cdot \frac{\mu}{\Lambda + \alpha} - D \cdot \frac{M\delta}{\Lambda + \alpha} + \frac{\mu + M\delta}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(-M + 1) \\ + \frac{\Lambda - \mu - M\delta}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(-M) + \frac{a}{\Lambda + \alpha} \cdot 0$$

- $-M + 1 \leq s \leq -1$ - Ουρά υποψηφίων:

$$u_n(s) = -|s| \frac{C_L}{\Lambda + \alpha} + tr \cdot \frac{\mu}{\Lambda + \alpha} - D \cdot \frac{|s|\delta}{\Lambda + \alpha} + \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(s - 1) + \frac{\mu + |s|\delta}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(s + 1) + \\ + \frac{\Lambda - \lambda - \mu - |s|\delta}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(s) + \frac{a}{\Lambda + \alpha} \cdot 0$$

- $s=0$ - Κενό σύστημα:

$$u_n(0) = \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(-1) + \frac{\mu}{\Lambda + \alpha} \max\{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} + \frac{\Lambda - \lambda - \mu}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(0) + \frac{\alpha}{\Lambda + \alpha} \cdot 0$$

- $1 \leq s \leq M - 1$ - Ουρά μοσχευμάτων:

$$u_n(s) = -s \frac{C_K}{\Lambda + \alpha} + r_s \cdot \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha} + \frac{\lambda + s\xi}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(s - 1) + \frac{\mu}{\Lambda + \alpha} \max\{u_{n-1}(s), u_{n-1}(s + 1)\} + \\ + \frac{\Lambda - \lambda - \mu - s\xi}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(s) + \frac{a}{\Lambda + \alpha} \cdot 0$$

- $s=M$ - Πλήρης ουρά μοσχευμάτων:

$$u_n(M) = -M \frac{C_K}{\Lambda + \alpha} + r_M \frac{\lambda}{\Lambda + \alpha} + \frac{\lambda + M\xi}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(M - 1) + \frac{\Lambda - \lambda - M\xi}{\Lambda + \alpha} u_{n-1}(M) + \frac{a}{\Lambda + \alpha} \cdot 0$$

Σημειώνεται ότι η οριακή συνάρτηση u , στην οποία επικεντρώνεται πρακτικά το ενδιαφέρον μας, λαμβάνεται από τις εξισώσεις αυτές αγνοώντας τους δείκτες που δηλώνουν στάδια, καθώς αφορά μια στάσιμη κατάσταση, όπου ο χρονικός ορίζοντας προγραμματισμού είναι αρκούντως μεγάλος, ώστε να μην επηρεάζει τη συμπεριφορά της συνάρτησης οφέλους.

Με τη διατύπωση των εξισώσεων βελτιστοποίησης ολοκληρώνεται η ενότητα της περιγραφής του εξεταζόμενου μοντέλου. Ακολουθεί το κομμάτι της θεωρητικής μας ανάλυσης, όπου με βάση τους παραπάνω αναδρομικούς τύπους αποδεικνύεται ότι η βέλτιστη πολιτική που προτείνεται να ακολουθήσει ο κοινωνικός διαχειριστής για την αποδοχή ή απόρριψη μοσχευμάτων είναι τύπου κατωφλίου.

3.2 Θεωρητική απόδειξη βέλτιστης πολιτικής

Στην ενότητα αυτή θα επικεντρωθούμε σε θεωρητικούς υπολογισμούς για την απόδειξη ορισμένων βασικών ιδιοτήτων της συνάρτησης οφέλους. Στόχος της ανάλυσης μας είναι να τεκμηριωθεί ότι η βέλτιστη πολιτική που συνίσταται να ακολουθήσει ο κοινωνικός διαχειριστής του συστήματος είναι τύπου κατωφλίου. Αναλυτικότερα, είναι συμφέρον οι νέες αφίξεις μοσχευμάτων να γίνονται αποδεκτές μέχρι και μια ορισμένη κατάσταση $k > 0$, ενώ από την κατάσταση $k+1$ και έπειτα είναι προτιμότερο τα επιπλέον νεφρά που φτάνουν στο σύστημα να μην εισέρχονται στη συντήρηση.

Για την εξασφάλιση του κατωφλίου αυτού είναι απαραίτητο να αποδειχθεί η κοιλότητα της συνάρτησης u . Με βάση αυτή την ιδιότητα, αν σε μια κατάσταση i γνωρίζουμε ότι $u(i) > u(i+1)$, είναι βέβαιο ότι η συγκεκριμένη ανισότητα θα ισχύει και για κάθε $j > i$. Επιπλέον, έχει σημασία το μέγιστο της u να επιτυγχάνεται στις θετικές καταστάσεις του συστήματος, γιατί σε διαφορετική περίπτωση δεν θα είχε ενδιαφέρον το εξεταζόμενο πρόβλημα. Κρίνεται λοιπόν αναγκαίο να αποδειχθεί επίσης ότι η συνάρτηση οφέλους είναι αύξουσα για όλες τις καταστάσεις του συστήματος μέχρι και την $i=0$.

Σημειώνουμε ότι με την ισχύ των παραπάνω ιδιοτήτων, υπάρχει ακόμα το ενδεχόμενο η u να είναι αύξουσα και κοίλη για όλο το εύρος των τιμών της. Σε αυτή την περίπτωση, θεωρούμε ότι η βέλτιστη πολιτική εξακολουθεί να είναι τύπου κατωφλίου, αλλά είναι πάντα συμφέρον να γίνονται αποδεκτά τα νέα μοσχεύματα, δηλαδή το κατώφλι είναι πρακτικά η χωρητικότητα του συστήματος M . Βέβαια, η πιθανότητα να προκύψει κάτι τέτοιο είναι πρακτικά αμελητέα, καθώς η χωρητικότητα έχει υποτεθεί αρκούντως μεγάλη για να μην επηρεάζει την τιμή του κατωφλίου. Συνεπώς, η αναφορά του ενδεχομένου αυτού γίνεται καθαρά για λόγους πληρότητας.

Αρχικά, επαναδιατυπώνουμε τους αναδρομικούς τύπους, στους οποίους καταλήξαμε στην προηγούμενη ενότητα, προκειμένου να διευκολυνθεί η διαχείρισή τους. Σε αυτή την παράγραφο υιοθετούμε τον συμβολισμό $i \in \{-M, \dots, M\}$ για τις καταστάσεις του συστήματος. Θέτουμε $C_L + \delta \cdot D = K$ συνοψίζοντας έτσι σε μια σταθερά το άθροισμα των όρων που στις αρνητικές καταστάσεις πολλαπλασιάζονται με τον αριθμό $|i|$ των υποψηφίων σε αναμονή. Επιπλέον, χωρίς βλάβη της γενικότητας θεωρούμε τη σταθερά κανονικοποίησης $\Lambda + \alpha = 1$, απλοποιώντας έτσι τους παρονομαστές.

Συνεπώς, η τελική μορφή των εξισώσεων βελτιστοποίησης για τη συνάρτηση u_n , με βάση τους οποίους θα πραγματοποιηθεί η θεωρητική ανάλυση είναι:

- $i=M$

$$u_n(M) = \lambda r_M - MC_K + (\lambda + M\xi)u_{n-1}(M-1) + (\Lambda - \lambda - M\xi)u_{n-1}(M)$$

- $1 \leq i \leq M-1$

$$u_n(i) = \lambda r_i - iC_K + (\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-1) + \mu \max\{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + (\Lambda - \lambda - \mu - i\xi)u_{n-1}(i)$$

- $i=0$

$$u_n(0) = \lambda u_{n-1}(-1) + \mu \max\{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} + (\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(0)$$

- $-M+1 \leq i \leq -1$

$$u_n(i) = -|i|K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(i-1) + (\mu + |i|\delta)u_{n-1}(i+1) + (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta)u_{n-1}(i)$$

- $i=-M$

$$u_n(-M) = -\lambda R - M \cdot K + \mu \cdot tr + (\mu + M\delta)u_{n-1}(-M+1) + (\Lambda - \mu - M\delta)u_{n-1}(-M)$$

Στη συνέχεια, παρατίθενται ορισμένες συνθήκες, των οποίων η ισχύς διασφαλίζει την πληρότητα των θεωρητικών μας αποτελεσμάτων. Η διατύπωση των μαθηματικών υποθέσεων ακολουθείται από μια μικρή συζήτηση για τη διαισθητική τους ερμηνεία, προκειμένου να γίνει ουσιαστικότερα κατανοητή η λειτουργικότητά τους και να καταδειχθεί η συμβατότητά τους με τις πραγματικές συνθήκες.

Υποθέσεις

1) r_i : αύξουσα και κοίλη

2) $K \geq 0$

3) $\lambda r_1 \geq C_k$

4) $\lambda r_1 + \mu \cdot tr \leq C_k + K$

5) $\delta < \xi$

6) $u_0(i) = 0 \forall i$

7) $R > \frac{K \left(1 + \frac{1}{1-T}\right)}{1 - \lambda \left(1 + \frac{1}{1-T}\right)}$, όπου $T = \Lambda - \lambda - \delta$ και ισχύει $1 - \lambda \left(1 + \frac{1}{1-T}\right) > 0$

Αρχικά, από τον ορισμό του r_k ως αναμενόμενης τιμής του οφέλους $X_{(k)}^* = \max \{X_1, X_2, \dots, X_k\}$, συνάγεται εύλογα ότι πρόκειται για αύξουσα συνάρτηση του k . Μεγαλύτερος αριθμός μοσχευμάτων στη συντήρηση αντιστοιχεί σε υψηλότερες πιθανότητες για ικανοποιητική συμβατότητα με έναν τυχαία αφιχθέντα ασθενή. Η αύξηση, όμως, της συνάρτησης κέρδους έχει φθίνοντα ρυθμό ως προς τις τιμές του k . Για παράδειγμα, είναι, εύλογο να υποθέσουμε ότι η άφιξη ενός ακόμη νεφρού, ενώ στην ουρά υπάρχουν ήδη 10, έχει μικρότερη επίδραση στην r_k , από ότι αν προκύψει άφιξη νεφρού τη στιγμή που συντηρείται μόνο 1. Με μαθηματικούς συμβολισμούς, η διαφορά $r_{11} - r_{10}$ είναι μικρότερη από την $r_2 - r_1$. Γίνεται, λοιπόν, αντιληπτή η ιδιότητα της κοιλότητας της συνάρτησης r_k .

Στη συνέχεια, υποτίθενται τρεις ανισότητες, που έχουν ουσιαστικό ρόλο στη διαδικασία της θεωρητικής απόδειξης των αποτελεσμάτων μας. Η πρώτη εκφράζει την προφανή συνθήκη ότι η σταθερά K είναι μη αρνητικός αριθμός, ότι δηλαδή οι παράμετροι C_L, D , από τις οποίες εξαρτάται, υποδηλώνουν όντως κόστη. Η δεύτερη ανισότητα υπαγορεύει ότι ο ρυθμός άφιξης ασθενών επί το μέσο κέρδος από τη μεταμόσχευση όταν υπάρχει ένα νεφρό στην ουρά υπερσχύει του κόστους για τη συντήρηση του νεφρού αυτού. Η συνθήκη αυτή είναι ικανή για να διασφαλιστεί ότι είναι συμφέρον για το κοινωνικό όφελος να γίνει αποδεκτό το πρώτο μόσχευμα που

θα αφιχθεί σε κενή ουρά, γεγονός απόλυτα λογικό, καθώς σε αντίθετη περίπτωση δεν θα είχε πρακτικό νόημα η μελέτη των θετικών καταστάσεων του συστήματος.

Όσον αφορά την τρίτη ανισότητα, θεωρούμε ότι το άθροισμα των κοστών συντήρησης ενός νεφρού, αναμονής ενός υποψηφίου και reneging ενός ασθενούς επί τους αντίστοιχους ρυθμούς είναι πλέον μεγαλύτερο από το άθροισμα των μέσων κερδών από μεταμόσχευση στις καταστάσεις όπου βρίσκονται στην ουρά ένα νεφρό και ένας υποψήφιος αντίστοιχα. Η συνεισφορά της συνθήκης αυτής αφορά την απόδειξη της κοιλότητας της συνάρτησης u στην ειδική περίπτωση της κατάστασης 0. Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι παρ' όλο που δεν πρόκειται για παράλογη υπόθεση, είναι ελαφρώς περιοριστική, καθώς δεν συντρέχει σημαντικός λόγος που να επιβάλλει την ισχύ της σε κάθε τέτοιο σύστημα. Συνεπώς, στην ενότητα της αριθμητικής ανάλυσης ευαισθησίας, μελετώνται και ορισμένες περιπτώσεις παραβίασής της.

Επιπλέον, θεωρούμε ότι ο ρυθμός αποχώρησης υποψηφίων από το σύστημα είναι μικρότερος από το ρυθμό με τον οποίον καταστρέφονται τα νεφρά που βρίσκονται στη συντήρηση. Πράγματι, οι νέες τεχνολογίες μπορούν να αυξήσουν αξιοσημείωτα τον αναμενόμενο χρόνο ζωής των μοσχευμάτων, πιθανόν και για αρκετές μέρες, όμως η εμπειρία υπαγορεύει ότι ένας ασθενής μπορεί να παραμείνει ζωντανός για μήνες, ακόμα και χρόνια στην ουρά μέχρι να εξυπηρετηθεί. Πρόκειται, επομένως, για μια απόλυτα ρεαλιστική παραδοχή.

Ακολουθεί μια σύμβαση, σχετική με την μοντελοποίηση του προβλήματος μέσω δυναμικού προγραμματισμού με τη χρήση σταδίων. Συγκεκριμένα, αν απομένουν 0 στάδια, έχει δηλαδή λήξει ο χρονικός ορίζοντας προγραμματισμού, το μέγιστο μέσο υπολειπόμενο όφελος είναι 0 για κάθε κατάσταση του συστήματος. Πρόκειται για μια υπόθεση απαραίτητη για την έναρξη της διαδικασίας της επαγωγής. Η τιμή 0 της u θα μπορούσε να αντικατασταθεί από οποιαδήποτε σταθερά χωρίς ουσιαστικές διαφορές στα αποτελέσματα, καθώς το ενδιαφέρον μας επικεντρώνεται στην οριακή περίπτωση όπου ο αριθμός των υπολειπόμενων σταδίων τείνει στο άπειρο.

Τέλος, αναφερόμαστε στις αναγκαίες προϋποθέσεις για το κόστος απόρριψης ασθενούς, προκειμένου να είναι εφικτή η θεωρητική απόδειξη της κοιλότητας της u στην οριακή κατάσταση όπου το σύστημα είναι πλήρες από υποψηφίους. Σε κάθε στάδιο n είναι απαραίτητη μια ποσότητα R , η οποία θα υπερβαίνει τη διαφορά $u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M)$ για το προηγούμενο στάδιο. Αποδεικνύεται ότι μια αρκούντως μεγάλη σταθερά είναι εφικτό να παίζει αυτό το ρόλο για οσοδήποτε μεγάλο αριθμό υπολειπόμενων σταδίων. Συγκεκριμένα απαιτείται να ισχύει η ανισότητα $R > (\lambda R + K) \left(1 + \frac{1}{1-T}\right) > 0$, η οποία είναι ισοδύναμη με την 7^η συνθήκη

που διατυπώθηκε, με δεδομένο ότι $T = \Lambda - \lambda - \delta$ και $1 - \lambda \left(1 + \frac{1}{1-T}\right) > 0$. Η ισχύς

των ανισοτήτων αυτών για το R δεν είναι βέβαια διαισθητικά προφανής, είναι όμως απαραίτητη για τη θεωρητική πληρότητα της απόδειξης. Στο κομμάτι της ανάλυσης ευαισθησίας, επιτρέπουμε την παραβίασή τους, προκειμένου να γίνει σαφές ότι δεν περιορίζονται λόγω αυτών τα χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου συστήματος.

Έχοντας πλέον εξηγήσει τις ικανές συνθήκες τις οποίες επιβάλλουμε για την ύπαρξη βέλτιστης πολιτικής, ολοκληρώνουμε την προκαταρκτική θεωρητική ανάλυση, διασαφηνίζοντας ένα ελαφρώς περίπλοκο σημείο των εξισώσεων στις αρνητικές καταστάσεις του συστήματος. Θεωρούμε ότι λόγω της χρήσης της απόλυτης τιμής για την μοντελοποίηση του αριθμού των υποψηφίων στην αναμονή, είναι πιθανό να δημιουργηθεί σύγχυση στις εκάστοτε καταστάσεις $i+1$ και $i-1$. Επομένως, υπολογίζουμε αναλυτικά τα $u_n(i+1)$ και $u_n(i-1)$, τα οποία είναι απαραίτητα στην απόδειξη.

$$\begin{aligned} u_n(i+1) &= -(|i+1|)K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(i) + (\mu + |i+1|\delta)u_{n-1}(i+2) + \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i+1|\delta)u_{n-1}(i+1) = \\ &= -(|i-1|)K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(i) + [\mu + (|i-1|\delta)]u_{n-1}(i+2) + \\ &+ [\Lambda - \lambda - \mu - (|i-1|\delta)]u_{n-1}(i+1) \end{aligned}$$

Ομοίως:

$$\begin{aligned} u_n(i-1) &= -(|i+1|)K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(i-2) + [\mu + (|i+1|\delta)]u_{n-1}(i) + \\ &+ [\Lambda - \lambda - \mu - (|i-1|\delta)]u_{n-1}(i-1) \end{aligned}$$

Έχει λοιπόν τεθεί το αναγκαίο υπόβαθρο, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η αποδεικτική διαδικασία. Θα αποδειχθούν δύο θεωρήματα, το πρώτο εκ των οποίων εξασφαλίζει ότι η συνάρτηση οφέλους είναι αύξουσα για όλες τις αρνητικές καταστάσεις μέχρι και $i=0$. Το δεύτερο θεώρημα αφορά την κοιλότητα της u σε όλο το εύρος των τιμών της καθώς και την προαναφερθείσα συνθήκη $R \geq u_n(-M+1) - u_n(-M) \quad \forall n$, χρησιμοποιώντας μάλιστα την ιδιότητα που αποδείχθηκε στο πρώτο. Το βασικό εργαλείο της αποδεικτικής μας διαδικασίας είναι η μαθηματική επαγωγή. Αποδεικνύοντας τις ζητούμενες ιδιότητες για κάθε τιμή του n , είναι δεδομένο από τη θεωρία του δυναμικού προγραμματισμού ότι εξασφαλίζεται η ισχύς τους και για την περίπτωση όπου ο αριθμός των υπολειπόμενων σταδίων τείνει στο άπειρο, δηλαδή για την οριακή συνάρτηση οφέλους

Θεώρημα 1

$$u_n(i+1) \geq u_n(i) \quad \forall n, \quad i \leq 0$$

Η απόδειξη θα πραγματοποιηθεί με επαγωγή στο n .

Για $n=1$ (Βάση επαγωγής):

- $i = -M$

$$u_1(-M+1) - u_1(-M) =$$

$$= -(M-1)K + \mu \cdot tr + \lambda R - \mu \cdot tr + M \cdot K = \lambda R + K \geq 0$$

- $i = -M+1, \dots, 1$

$$u_1(i+1) - u_1(i) =$$

$$= -(|i|-1)K + \mu \cdot tr + |i|K - \mu \cdot tr = K \geq 0$$

- $i=0$

$$u_1(1) - u_1(0) = \lambda r_1 - C_K - 0 = \lambda r_1 - C_K \geq 0$$

από υπόθεση

Επαγωγική υπόθεση:

Έστω ότι ισχύει:

$$u_{n-1}(i+1) - u_{n-1}(i) \geq 0 \quad i \leq 0$$

Επαγωγικό βήμα

- $i = -M$

$$u_n(-M+1) - u_n(-M) =$$

$$\begin{aligned} &= -(M-1)K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(-M) + [\mu + (M-1)\delta] u_{n-1}(-M+2) \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - (M-1)\delta) u_{n-1}(-M+1) + \\ &+ \lambda R + MK - \mu \cdot tr - (\mu + M\delta) u_{n-1}(-M+1) - (\Lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \lambda R + K + [\mu + (M-1)\delta] u_{n-1}(-M+2) - (\mu + M\delta) u_{n-1}(-M+1) \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - (M-1)\delta) u_{n-1}(-M+1) - \\ &- (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \lambda R + K + (\mu + M\delta) [u_{n-1}(-M+2) - u_{n-1}(-M+1)] - \delta u_{n-1}(-M+2) + \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M+1) - (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M) + \delta u_{n-1}(-M+1) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \lambda R + K + (\mu + M\delta) [u_{n-1}(-M+2) - u_{n-1}(-M+1)] - \delta [u_{n-1}(-M+2) - u_{n-1}(-M+1)] + \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M+1) - (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M) + \delta u_{n-1}(-M+1) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \lambda R + K + \\ &+ [\mu + (M-1)\delta] [u_{n-1}(-M+2) - u_{n-1}(-M+1)] + \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) [u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M)] \geq 0 \end{aligned}$$

χρησιμοποιώντας την επαγωγική υπόθεση και τη θετικότητα των ποσοτήτων:

$$\mu + (M-1)\delta \text{ και } \Lambda - \lambda - \mu - M\delta$$

- $i = -M+1, \dots, 1$

$$u_n(i+1) - u_n(i) =$$

$$\begin{aligned} &= -(|i|-1)K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(i) + [\mu + (|i|-1)\delta] u_{n-1}(i+2) + [\Lambda - \lambda - \mu - (|i|-1)\delta] u_{n-1}(i+1) \\ &+ |i|K - \mu \cdot tr - \lambda u_{n-1}(i-1) - (\mu + |i|\delta) u_{n-1}(i+1) - (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= K + \lambda u_{n-1}(i) - \lambda u_{n-1}(i-1) + (\mu + |i|\delta) \delta u_{n-1}(i+2) - \delta u_{n-1}(i+2) - (\mu + |i|\delta) u_{n-1}(i+1) + \\ &+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i+1) + \delta u_{n-1}(i+1) - (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= K + \lambda [u_{n-1}(i) - u_{n-1}(i-1)] + (\mu + |i|\delta) [u_{n-1}(i+2) - u_{n-1}(i+1)] + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) [u_{n-1}(i+1) - u_{n-1}(i)] - \delta [u_{n-1}(i+2) - u_{n-1}(i+1)] = \\
&= K + \lambda [u_{n-1}(i) - u_{n-1}(i-1)] + \\
&+ [\mu + (|i|-1)] \delta [u_{n-1}(i+2) - u_{n-1}(i+1)] + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) [u_{n-1}(i+1) - u_{n-1}(i)] \geq 0
\end{aligned}$$

- $i=0$

$$\begin{aligned}
u_n(1) - u_n(0) &= \\
&= \lambda r_1 - C_K + (\lambda + \delta) u_{n-1}(0) + \mu \max \{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} + (\Lambda - \lambda - \mu - \delta) u_{n-1}(1) - \\
&- \lambda u_{n-1}(-1) - \mu \max \{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} - (\Lambda - \lambda - \mu) u_{n-1}(0) =
\end{aligned}$$

Λόγω επαγωγικής υπόθεσης, η u_{n-1} είναι αύξουσα μεταξύ 0 και 1 άρα ισχύει ότι:

$$\max \{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} = u_{n-1}(1), \text{ συνεπώς έχουμε:}$$

$$\begin{aligned}
u_n(1) - u_n(0) &= \\
&= \lambda r_1 - C_K + \lambda [u_{n-1}(0) - u_{n-1}(-1)] + \delta u_{n-1}(0) + \mu [\max \{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - u_{n-1}(1)] + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu) [u_{n-1}(1) - u_{n-1}(0)] - \delta u_{n-1}(1) = \\
&= \lambda r_1 - C_K + \\
&+ \lambda [u_{n-1}(0) - u_{n-1}(-1)] + \\
&+ \mu [\max \{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - u_{n-1}(1)] + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - \delta) [u_{n-1}(1) - u_{n-1}(0)] \geq 0
\end{aligned}$$

Η διαδικασία της επαγωγής έχει ολοκληρωθεί. Ερμηνεύοντας πρακτικά το αποδειχθέν αποτέλεσμα, συμπεραίνουμε ότι είναι ωφέλιμη για το κοινωνικό όφελος η αναμονή όσο το δυνατόν λιγότερων ασθενών. Η ιδιότητα αυτή συνάδει με την κοινή διαισθητική αντίληψη για οποιοδήποτε σύστημα μεταμοσχεύσεων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι είναι πάντοτε συμφέρον να γίνει αποδεκτό το πρώτο νεφρό που θα αφιχθεί σε άδειο σύστημα. Η συνθήκη αυτή είναι επίσης απόλυτα φυσιολογική, καθώς σε αντίθετη περίπτωση δεν θα είχαν ουσιαστικό νόημα οι θετικές καταστάσεις του συστήματος. Η θεωρητική ανάλυση συνεχίζεται με την απόδειξη του δεύτερου σημαντικού αποτελέσματός μας:

Θεώρημα 2

u_n κοίλη για $-M \leq i \leq M$

Θα αποδειχθεί ταυτόχρονα ότι για κάθε n:

a) $u_n(i+1) - u_n(i) \leq u_n(i) - u_n(i-1)$ για $-M \leq i \leq M$

b) $u_n(-M+1) - u_n(-M) \leq (\lambda R + K) \sum_{j=0}^{n-1} T^j \leq (\lambda R + K) \left(1 + \frac{1}{1-T}\right) \leq R$

Για την απόδειξη και του 2^ο θεωρήματος θα χρησιμοποιηθεί η μέθοδος της μαθηματικής επαγωγής στο n.

Για n=1 (Βάση επαγωγής):

- $i = -M+1$

$$u_1(-M+2) - 2u_1(-M+1) + u_1(-M) =$$

$$-(M-2)K + \mu \cdot tr - 2[-(M-1)K + \mu \cdot tr] - MK + \mu \cdot tr - \lambda R =$$

$$= -\lambda R < 0$$

- $i = -M+2, \dots, 1$

$$u_1(i+1) - u_1(i) - u_1(i) + u_1(i-1) =$$

$$-(|i|-1)K + \mu \cdot tr - 2(-|i|K + \mu \cdot tr) - (|i|+1)K + \mu \cdot tr = 0 (\leq 0)$$

- $i=0$

$$u_1(1) - 2u_1(0) + u_1(-1) =$$

$$= \lambda r_1 - C_K - 2 \cdot 0 - K + \mu \cdot tr = \lambda r_1 + \mu \cdot tr - (C_K + K) \leq 0$$

από υποθέσεις μοντέλου

- $1 \leq i \leq M-1$

$$\begin{aligned}
& u_1(i+1) - 2u_1(i) + u_1(i-1) = \\
& = \lambda r_{i+1} - (i+1)C_K - 2\lambda r_i + 2iC_K + \lambda r_{i-1} - (i-1)C_K = \\
& = \lambda(r_{i+1} - 2r_i + r_{i-1}) \leq 0
\end{aligned}$$

αφού η r_i έχει υποτεθεί κοίλη, συνεπώς οι διαφορές της θα είναι φθίνουσες.

Επιπλέον, έχουμε:

$$u_1(-M+1) - u_1(-M) = \lambda R + K \leq (\Rightarrow) (\lambda R + K)T^0 \leq R$$

Επαγωγική υπόθεση:

$$\text{Έστω } u_{n-1}(i+1) - u_{n-1}(i) \leq u_{n-1}(i) - u_{n-1}(i-1) \quad \text{για } -M+1 \leq i \leq M-1$$

και

$$u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M) \leq (\lambda R + K)(1 + T + T^2 + \dots + T^{n-2}) \leq (\lambda R + K) \left(1 + \frac{1}{1-T}\right) \leq R$$

Επαγωγικό βήμα:

- $i = -M+1$

$$\begin{aligned}
& u_n(-M+2) - 2u_n(-M+1) + u_n(-M) = \\
& = -(M-2)K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(-M+1) + [\mu + (M-2)\delta]u_{n-1}(-M+3) \\
& + [\Lambda - \lambda - \mu - (M-2)\delta]u_{n-1}(-M+2) - \\
& + 2(M-1)K - 2\mu \cdot tr - 2\lambda u_{n-1}(-M) - 2[\mu + (M-1)\delta]u_{n-1}(-M+2) \\
& - 2[\Lambda - \lambda - \mu - (M-1)\delta]u_{n-1}(-M+1) - \\
& - \lambda R - MK + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(-M) + (\mu + M\delta)u_{n-1}(-M+1) \\
& + (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta)u_{n-1}(-M)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 0 + \lambda u_{n-1}(-M+1) - \lambda u_{n-1}(-M) - \lambda R_n + \\
&+ [\mu + (M-2)\delta] u_{n-1}(-M+3) - 2[\mu + (M-1)\delta] u_{n-1}(-M+2) \\
&+ (\mu + M\delta) u_{n-1}(-M+1) + [\Lambda - \lambda - \mu - (M-2)\delta] u_{n-1}(-M+2) \\
&- 2[\Lambda - \lambda - \mu - (M-1)\delta] u_{n-1}(-M+1) + (\Lambda - \lambda - \mu - M\delta) u_{n-1}(-M)
\end{aligned}$$

$$\text{όπου έχουμε ότι : } \lambda [u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M) - R] \leq 0$$

αφού $R \geq u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M) \forall n$ από επαγωγική υπόθεση και $\lambda > 0$.

και για τους υπόλοιπους όρους συνεχίζουμε όπως στη γενική περίπτωση για $i \leq 0$

- $i = -M+2, \dots, -1$

$$u_n(i+1) - 2u_n(i) + u_n(i-1) =$$

$$\begin{aligned}
&= -(|i|-1)C_L + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(i) + [\mu + (|i|-1)\delta] u_{n-1}(i+2) + [\Lambda - \lambda - \mu - (|i|-1)\delta] u_{n-1}(i+1) + \\
&+ 2|i|K - 2\mu tr - 2\lambda u_{n-1}(i-1) - 2(\mu + |i|\delta) u_{n-1}(i+1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i) - \\
&- (|i|+1)K + \mu tr + \lambda u_{n-1}(i-2) + [\mu + (|i|+1)\delta] u_{n-1}(i) + [\Lambda - \lambda - \mu - (|i|+1)\delta] u_{n-1}(i-1) =
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 0 + \lambda u_{n-1}(i) - 2\lambda u_{n-1}(i-1) + \lambda u_{n-1}(i-2) + \\
&+ [\mu + |i|\delta] u_{n-1}(i+2) - 2(\mu + |i|\delta) u_{n-1}(i+1) + [\mu + |i|\delta] u_{n-1}(i) - \delta u_{n-1}(i+2) + \delta u_{n-1}(i) + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i+1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i) \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) u_{n-1}(i-1) + \delta u_{n-1}(i+1) - \delta u_{n-1}(i-1)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \lambda [u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\
&+ [\mu + |i|\delta] [u_{n-1}(i+2) - 2u_{n-1}(i+1) + u_{n-1}(i)] + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - |i|\delta) [u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] - \\
&- \delta u_{n-1}(i+2) + \delta u_{n-1}(i) + \delta u_{n-1}(i+1) - \delta u_{n-1}(i-1)
\end{aligned}$$

Τα τρία πρώτα γινόμενα είναι προφανώς αρνητικά ή μηδέν, λόγω της επαγωγικής υπόθεσης και της θετικότητας των ρυθμών μετάβασης. Για το τελευταίο άθροισμα, όμως, απαιτείται μια μικρή τροποποίηση:

Προσθαιρώντας τον κατάλληλο όρο λαμβάνουμε:

$$\begin{aligned} & -\delta u_{n-1}(i+2) + \delta u_{n-1}(i) + \delta u_{n-1}(i+1) - \delta u_{n-1}(i-1) = \\ & = -\delta u_{n-1}(i+2) + \delta u_{n-1}(i) + \delta u_{n-1}(i+1) - \delta u_{n-1}(i-1) + \\ & + [\delta u_{n-1}(i) - \delta u_{n-1}(i+1) - \delta u_{n-1}(i) + \delta u_{n-1}(i+1)] \end{aligned}$$

και με ανακατάταξη των όρων έχουμε:

$$\begin{aligned} & = -\delta u_{n-1}(i+2) + \delta u_{n-1}(i+1) + \delta u_{n-1}(i+1) - \delta u_{n-1}(i) - \\ & - \delta u_{n-1}(i+1) + \delta u_{n-1}(i) + \delta u_{n-1}(i) - \delta u_{n-1}(i-1) = \\ & = -\delta [u_{n-1}(i+2) - 2u_{n-1}(i+1) + u_{n-1}(i)] - \delta [u_{n-1}(i+1) - 2\delta u_{n-1}(i) + \delta u_{n-1}(i-1)] \end{aligned}$$

Επομένως, η αρχικά εξεταζόμενη διαφορά γίνεται:

$$\begin{aligned} & u_n(i+1) - 2u_n(i) + u_n(i-1) \\ & = \lambda [u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ & + [\mu + (|i|-1)\delta] [u_{n-1}(i+2) - 2u_{n-1}(i+1) + u_{n-1}(i)] + \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - (|i|+1)\delta] [u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] \leq 0 \end{aligned}$$

λαμβάνοντας υπόψη τόσο την υπόθεση $u_{n-1}(i+1) - u_{n-1}(i) \leq u_{n-1}(i) - u_{n-1}(i-1)$

όσο και το γεγονός ότι $i \in [-M+2, 1]$ συνεπώς $\mu + (|i|-1)\delta \geq 0$ και επιπλέον:

$$\lambda + \mu + (|i|+1)\delta \leq \lambda + \mu + M\delta \leq \Lambda \quad \text{άρα} : \quad \Lambda - \lambda - \mu - (|i|+1)\delta \leq 0$$

- $i=0$

$$\begin{aligned}
& u_n(1) - 2u_n(0) + u_n(-1) = \\
& = \lambda r_1 - C_K + (\lambda + \xi)u_{n-1}(0) + \mu \max\{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} + (\Lambda - \lambda - \mu - \xi)u_{n-1}(1) - \\
& - 2\lambda u_{n-1}(-1) - 2\mu \max\{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} - 2(\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(0) - \\
& - K + \mu \cdot tr + \lambda u_{n-1}(-2) + (\mu + \delta)u_{n-1}(0) + (\Lambda - \lambda - \mu - \delta)u_{n-1}(-1) = \\
& \lambda r_1 + \mu \cdot tr - C_K - K + \\
& + \lambda u_{n-1}(0) - 2\lambda u_{n-1}(-1) + \lambda u_{n-1}(-2) + \xi u_{n-1}(0) + \\
& + \mu \max\{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2\mu \max\{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} + \mu u_{n-1}(0) + \delta u_{n-1}(0) + \\
& + (\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(1) - \xi u_{n-1}(1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(0) + \\
& + (\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(-1) - \delta u_{n-1}(-1)
\end{aligned}$$

Από τις υποθέσεις του μοντέλου έχουμε ότι $\lambda r_1 + \mu \cdot tr - C_K - K \leq 0$.

Επιπλέον, έχουμε αποδείξει ότι η συνάρτηση u είναι αύξουσα μέχρι και το 0 για κάθε n , συνεπώς $\max\{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} = u_{n-1}(1)$. Με βάση την παρατήρηση αυτή, το κομμάτι της παραπάνω παράστασης που συνδέεται με την παράμετρο μ τροποποιείται ως εξής :

$$\begin{aligned}
& \mu \max\{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2\mu \max\{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} + \mu u_{n-1}(0) = \\
& = \mu \max\{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2\mu u_{n-1}(1) + \mu u_{n-1}(0)
\end{aligned}$$

και λαμβάνουμε περιπτώσεις:

- $u_{n-1}(1) \geq u_{n-1}(2)$ τότε:

$$\begin{aligned}
& \mu \max\{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2\mu u_{n-1}(1) + \mu u_{n-1}(0) = \\
& = \mu u_{n-1}(1) - 2\mu u_{n-1}(1) + \mu u_{n-1}(0) = \mu u_{n-1}(0) - u_{n-1}(1) \leq 0
\end{aligned}$$

από το Θεώρημα 1

b. $u_{n-1}(1) > u_{n-1}(2)$ τότε έχουμε:

$$\begin{aligned} & \mu \max \{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2\mu u_{n-1}(1) + \mu u_{n-1}(0) = \\ & = u_{n-1}(2) - 2\mu u_{n-1}(1) + \mu u_{n-1}(0) = \mu [u_{n-1}(2) - 2u_{n-1}(1) + u_{n-1}(0)] \leq 0 \end{aligned}$$

λόγω της επαγωγικής υπόθεσης.

Επομένως, σε κάθε περίπτωση:

$$\mu \max \{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2\mu \max \{u_{n-1}(0), u_{n-1}(1)\} + \mu u_{n-1}(0) \leq 0$$

Εστιάζουμε πλέον στους υπόλοιπους όρους της διαφοράς.

$$\begin{aligned} & \lambda u_{n-1}(0) - 2\lambda u_{n-1}(-1) + \lambda u_{n-1}(-2) + \xi u_{n-1}(0) + \delta u_{n-1}(0) + \\ & + (\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(1) - \xi u_{n-1}(1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(0) + \\ & + (\Lambda - \lambda - \mu)u_{n-1}(-1) - \delta u_{n-1}(-1) = \\ & = \lambda [u_{n-1}(0) - 2u_{n-1}(-1) + u_{n-1}(-2)] + \\ & + (\Lambda - \lambda - \mu)[u_{n-1}(1) - 2u_{n-1}(0) + u_{n-1}(-1)] + \\ & + \xi u_{n-1}(0) + \delta u_{n-1}(0) - \xi u_{n-1}(1) - \delta u_{n-1}(-1) \end{aligned}$$

Το τελευταίο κομμάτι του αθροίσματος δεν μπορεί να θεωρηθεί μη θετικό, συνεπώς απαιτείται κατάλληλη προσθαφαίρεση για τη δημιουργία διαφορών που θα συνδυαστούν με τους παραπάνω όρους ώστε να αποδειχθεί το ζητούμενο.

$$\begin{aligned} & \xi u_{n-1}(0) + \delta u_{n-1}(0) - \xi u_{n-1}(1) - \delta u_{n-1}(-1) = \\ & = \xi u_{n-1}(0) + \delta u_{n-1}(0) - \xi u_{n-1}(1) - \delta u_{n-1}(-1) + \\ & + [\xi u_{n-1}(0) - \xi u_{n-1}(-1)] - [\xi u_{n-1}(0) + \xi u_{n-1}(-1)] = \\ & = -\xi u_{n-1}(1) + 2\xi u_{n-1}(0) - \xi u_{n-1}(-1) + \delta [u_{n-1}(0) - u_{n-1}(-1)] - \xi [u_{n-1}(0) + u_{n-1}(-1)] = \\ & = -\xi [u_{n-1}(1) + 2u_{n-1}(0) - u_{n-1}(-1)] + (\delta - \xi)[u_{n-1}(0) - u_{n-1}(-1)] \end{aligned}$$

Κατά συνέπεια η αρχική διαφορά έχει λάβει την εξής μορφή:

$$\begin{aligned}
& u_n(1) - 2u_n(0) + u_n(-1) \\
&= \lambda r_1 + \mu \cdot tr - (C_K + K) + \lambda [u_{n-1}(0) - 2u_{n-1}(-1) + u_{n-1}(-2)] + \\
&+ \mu [\max \{u_{n-1}(1), u_{n-1}(2)\} - 2u_{n-1}(1) + u_{n-1}(0)] + \\
&+ (\Lambda - \lambda - \mu - \xi) [u_{n-1}(1) - 2u_{n-1}(0) + u_{n-1}(-1)] \\
&+ (\delta - \xi) [u_{n-1}(0) - u_{n-1}(-1)]
\end{aligned}$$

Για τον τελευταίο όρο του αθροίσματος, υπενθυμίζεται η συνθήκη $\delta < \xi$, που έχει υποτεθεί, αποτυπώνοντας μια ρεαλιστική κατάσταση, ότι δηλαδή οι ασθενείς παραμένουν κατά μέσο όρο στην αναμονή περισσότερο χρόνο από ότι τα νεφρά στη συντήρηση. Για τους υπόλοιπους όρους, η μη θετικότητα τους είτε έχει ήδη εξηγηθεί είτε προκύπτει άμεσα από την επαγωγική υπόθεση σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι συντελεστές λ , μ , $\Lambda - \lambda - \mu - \xi$ είναι μεγαλύτεροι του μηδενός.

Συμπερασματικά :

$$u_n(1) - 2u_n(0) + u_n(-1) \leq 0$$

- $1 \leq i < M - 1$

$$\begin{aligned}
& u_n(i+1) - 2u_n(i) + u_n(i-1) = \\
&= \lambda r_{i+1} - (i+1)C_K + [\lambda + (i+1)\xi]u_{n-1}(i) + \mu \max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - (i+1)\xi]u_{n-1}(i+1) - \\
&- 2\lambda r_i + 2iC_K - 2(\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-1) - 2\mu \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} \\
&- 2(\Lambda - \lambda - \mu - i\xi)u_{n-1}(i) + \\
&+ \lambda r_{i-1} - (i-1)C_K + [\lambda + (i-1)\xi]u_{n-1}(i-2) + \mu \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - (i-1)\xi]u_{n-1}(i-1) = \\
&= \lambda r_{i+1} - 2\lambda r + \lambda r_{i-1} - (i+1)C + 2iC_K - (i-1)C_K + \\
&+ \mu \max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2\mu \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} \\
&+ \mu \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} + \\
&+ [\lambda + (i+1)\xi]u_{n-1}(i) - 2(\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-1) + [\lambda + (i-1)\xi]u_{n-1}(i-2) + \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - (i+1)\xi]u_{n-1}(i+1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu - i\xi)u_{n-1}(i) \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - (i-1)\xi]u_{n-1}(i-1) =
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \lambda r_{i+1} - 2\lambda r_i + \lambda r_{i-1} + \\
&+ \mu \max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2\mu \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} \\
&+ \mu \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} + \\
&+ (\lambda + i\xi)u_{n-1}(i) + \xi u_{n-1}(i) - 2(\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-1) + (\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-2) - \xi u_{n-1}(i-2) \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi]u_{n-1}(i+1) - \xi u_{n-1}(i+1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu - i\xi)u_{n-1}(i) \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi]u_{n-1}(i-1) + \xi u_{n-1}(i-1)
\end{aligned}$$

Εξετάζουμε ομαδοποιημένα τους όρους του παραπάνω αθροίσματος:

$$\lambda r_{i+1} - 2\lambda r_i + \lambda r_{i-1} = \lambda (r_{i+1} - 2r_i + r_{i-1}) \leq 0$$

αφού $\lambda > 0$ και η r_i έχει υποτεθεί κοίλη, συνεπώς οι διαφορές της θα είναι φθίνουσες.

$$\begin{aligned}
&\mu \max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2\mu \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \mu \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} = \\
&= \mu \left[\max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2 \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \right]
\end{aligned}$$

Ορίζουμε $i^* = \sup \{i : u_{n-1}(i+1) \geq u_{n-1}(i)\}$, το μέγιστο αριθμό μοσχευμάτων στη συντήρηση, για τον οποίο συμφέρει να αποδεχθούμε την άφιξη ενός ακόμα νεφρού όταν απομένουν $n-1$ στάδια για την ολοκλήρωση του χρονικού ορίζοντα παραγωγής.

Διακρίνουμε 4 πιθανές περιπτώσεις:

$$\text{a) } i^* < i-1$$

Τότε $u_{n-1}(i-1) > u_{n-1}(i)$, $u_{n-1}(i) > u_{n-1}(i+1)$ και $u_{n-1}(i+1) > u_{n-1}(i+2)$ συνεπώς:

$$\begin{aligned}
&\mu \left[\max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2 \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \right] = \\
&= \mu \left[u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1) \right] \leq 0
\end{aligned}$$

λόγω της επαγωγικής υπόθεσης.

$$\text{b) } i^* = i - 1$$

Τότε $u_{n-1}(i) \geq u_{n-1}(i-1)$, αλλά $u_{n-1}(i+1) < u_{n-1}(i)$ και $u_{n-1}(i+2) < u_{n-1}(i+1)$ συνεπώς:

$$\begin{aligned} & \mu \left[\max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2 \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \right] = \\ & = \mu \left[u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i) \right] = \mu \left[u_{n-1}(i+1) - u_{n-1}(i) \right] \leq 0 \end{aligned}$$

λόγω ακριβώς της υπόθεσης b) που, όπως προαναφέρθηκε, υπαγορεύει ότι $u_{n-1}(i+1) \leq u_{n-1}(i)$

$$\text{c) } i^* = i$$

Τότε $u_{n-1}(i) \geq u_{n-1}(i-1)$, $u_{n-1}(i+1) \geq u_{n-1}(i)$ αλλά $u_{n-1}(i+2) < u_{n-1}(i+1)$ επομένως:

$$\begin{aligned} & \mu \left[\max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2 \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \right] = \\ & = \mu \left[u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i+1) + u_{n-1}(i) \right] = \mu \left[u_{n-1}(i) - u_{n-1}(i+1) \right] \leq 0 \end{aligned}$$

αυτή τη φορά λόγω της υπόθεσης c) που, υπαγορεύει ότι $u_{n-1}(i) \leq u_{n-1}(i+1)$ την αντίστροφη δηλαδή ανισότητα με προηγούμενως

$$\text{d) } i^* \geq i + 1$$

Τότε $u_{n-1}(i) > u_{n-1}(i-1)$, $u_{n-1}(i+1) > u_{n-1}(i)$ και $u_{n-1}(i+2) > u_{n-1}(i+1)$ άρα:

$$\begin{aligned} & \mu \left[\max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2 \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \right] = \\ & = \mu \left[u_{n-1}(i+2) - 2u_{n-1}(i+1) + u_{n-1}(i) \right] \leq 0 \end{aligned}$$

λόγω της επαγωγικής υπόθεσης $u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1) \leq 0$, όπου στη θέση του i αντικαθιστούμε το $i+1$.

Συμπεραίνουμε ότι πάντοτε εξασφαλίζεται η μη θετικότητα της παράστασης:
 $\mu \left[\max \{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2 \max \{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max \{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\} \right],$

χρησιμοποιώντας είτε την επαγωγική υπόθεση είτε την υπόθεση που χαρακτηρίζει καθεμιά από τις 4 περιπτώσεις που εξετάζουμε.

Απομένει πλέον να εξετάσουμε τους υπόλοιπους όρους του αθροίσματος, πραγματοποιώντας τους απαραίτητους μετασχηματισμούς και συνδυασμούς μεταξύ τους, προκειμένου να προκύψει η ζητούμενη ανισότητα:

$$\begin{aligned} & (\lambda + i\xi)u_{n-1}(i) + \xi u_{n-1}(i) - 2(\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-1) + (\lambda + i\xi)u_{n-1}(i-2) - \xi u_{n-1}(i-2) \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi]u_{n-1}(i+1) - \xi u_{n-1}(i+1) - 2(\Lambda - \lambda - \mu - i\xi)u_{n-1}(i) \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi]u_{n-1}(i-1) + \xi u_{n-1}(i-1) = \\ & = (\lambda + i\xi)[u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi][u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] + \\ & + \xi u_{n-1}(i) - \xi u_{n-1}(i-2) - \xi u_{n-1}(i+1) + \xi u_{n-1}(i-1) \end{aligned}$$

Τροποποιούμε τους όρους $\xi u_{n-1}(i)$ και $\xi u_{n-1}(i-1)$ προκειμένου να δημιουργηθούν οι διαφορές που μας εξυπηρετούν και έτσι λαμβάνουμε:

$$\begin{aligned} & = (\lambda + i\xi)[u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi][u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] + \\ & + [2\xi u_{n-1}(i) - \xi u_{n-1}(i)] - \xi u_{n-1}(i-2) - \xi u_{n-1}(i+1) + [2\xi u_{n-1}(i-1) - \xi u_{n-1}(i-1)] \end{aligned}$$

και με ανακατάταξη των όρων στην τελευταία γραμμή:

$$\begin{aligned} & = (\lambda + i\xi)[u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi][u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] + \\ & - \xi u_{n-1}(i) + 2\xi u_{n-1}(i-1) - \xi u_{n-1}(i-2) - \xi u_{n-1}(i+1) + 2\xi u_{n-1}(i) - \xi u_{n-1}(i-1) = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & = (\lambda + i\xi)[u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - i\xi][u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] + \\ & - \xi [u_{n-1}(i) + 2u_{n-1}(i-1) - u_{n-1}(i-2)] - \xi [u_{n-1}(i+1) + 2u_{n-1}(i) - u_{n-1}(i-1)] = \end{aligned}$$

$$= [\lambda + (i-1)\xi][u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ + [\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (i+1)\xi][u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] \leq 0$$

λόγω της επαγωγικής υπόθεσης ως προς i και ως προς $i+1$ και του γεγονότος ότι οι ποσότητες $\lambda + (i-1)\xi$ και $\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (i+1)\xi$ είναι μη αρνητικές, αφού $1 \leq i \leq M-1$.

Επιστρέφοντας στην αρχική διαφορά, έχουμε συγκεντρωτικά:

$$u_n(i+1) - 2u_n(i) + u_n(i-1) = \\ = \lambda r_{i+1} - 2\lambda r_i + \lambda r_{i-1} + \\ + \mu [\max\{u_{n-1}(i+1), u_{n-1}(i+2)\} - 2\max\{u_{n-1}(i), u_{n-1}(i+1)\} + \max\{u_{n-1}(i-1), u_{n-1}(i)\}] + \\ + [\lambda + (i-1)\xi][u_{n-1}(i) - 2u_{n-1}(i-1) + u_{n-1}(i-2)] + \\ + [\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (i+1)\xi][u_{n-1}(i+1) - 2u_{n-1}(i) + u_{n-1}(i-1)] \leq 0$$

- $i = M-1$

$$u_n(M) - 2u_n(M-1) + u_n(M-2) = \\ = \lambda r_M - MC_K + (\lambda + M\xi)u_{n-1}(M-1) + (\Lambda + \alpha - \lambda - M\xi)u_{n-1}(M) - \\ - 2\lambda r_{M-1} + 2(M-1)C_K - 2[\lambda + (M-1)\xi]u_{n-1}(M-2) - 2\mu \max\{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} - \\ - 2[\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (M-1)\xi]u_{n-1}(M-1) + \\ + \lambda r_{M-2} - 2(M-2)C_K + [\lambda + (M-2)\xi]u_{n-1}(M-3) + \mu \max\{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\} + \\ + [\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (M-2)\xi]u_{n-1}(M-2) = \\ = \lambda r_M - 2\lambda r_{M-1} + \lambda r_{M-2} + 0 - \\ - 2\mu \max\{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} + \mu \max\{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\} + \\ + (\lambda + M\xi)u_{n-1}(M-1) - 2[\lambda + (M-1)\xi]u_{n-1}(M-2) + [\lambda + (M-2)\xi]u_{n-1}(M-3) \\ + (\Lambda + \alpha - \lambda - M\xi)u_{n-1}(M) - 2[\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (M-1)\xi]u_{n-1}(M-1) + \\ + [\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (M-2)\xi]u_{n-1}(M-2)$$

Παρατηρούμε ότι με κατάλληλη προσθαφαίρεση του όρου $\mu \cdot u_{n-1}(M)$ η παράσταση έρχεται σε μορφή ανάλογη με τις προηγούμενες περιπτώσεις:

$$\begin{aligned}
&= \lambda r_M - 2\lambda r_{M-1} + \lambda r_{M-2} + \\
&+ \mu u_{n-1}(M) - 2\mu \max \{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} + \mu \max \{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\} + \\
&+ (\lambda + M\xi)u_{n-1}(M-1) - 2[\lambda + (M-1)\xi]u_{n-1}(M-2) + [\lambda + (M-2)\xi]u_{n-1}(M-3) \\
&+ (\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - M\xi)u_{n-1}(M) - 2[\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (M-1)\xi]u_{n-1}(M-1) + \\
&+ [\Lambda + \alpha - \lambda - \mu - (M-2)\xi]u_{n-1}(M-2) \\
&+ \mu u_{n-1}(M) - 2\mu \max \{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} + \mu \max \{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\} = \\
&= \mu [u_{n-1}(M) - 2 \max \{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} + \max \{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\}]
\end{aligned}$$

και λόγω της ύπαρξης μόνο 2 όρων max, διακρίνουμε 3 περιπτώσεις αντί για 4, όπως έγινε στη γενική περίπτωση:

a) $i^* < M-2$

Τότε $u_{n-1}(M-2) > u_{n-1}(M-1)$ και $u_{n-1}(M-1) > u_{n-1}(M)$, επομένως:

$$\begin{aligned}
&\mu [u_{n-1}(M) - 2 \max \{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} + \max \{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\}] = \\
&= \mu [u_{n-1}(M) - 2u_{n-1}(M-1) + u_{n-1}(M-2)] \leq 0
\end{aligned}$$

λόγω της επαγωγικής υπόθεσης για $i=M$

b) $i^* = M-2$

Τότε $u_{n-1}(M-1) \geq u_{n-1}(M-2)$ και $u_{n-1}(M-1) > u_{n-1}(M)$, επομένως:

$$\begin{aligned}
&\mu [u_{n-1}(M) - 2 \max \{u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M)\} + \max \{u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1)\}] = \\
&= \mu [u_{n-1}(M) - 2u_{n-1}(M-1) + u_{n-1}(M-1)] = \mu [u_{n-1}(M) - u_{n-1}(M-1)] \leq 0
\end{aligned}$$

λόγω της υπόθεσης b) που υπαγορεύει ότι $u_{n-1}(M) < u_{n-1}(M-1)$

$$c) \quad i^* = M-1$$

Τότε $u_{n-1}(M-1) \geq u_{n-1}(M-2)$ και $u_{n-1}(M) \geq u_{n-1}(M-1)$, επομένως:

$$\begin{aligned} & \mu \left[u_{n-1}(M) - 2 \max \{ u_{n-1}(M-1), u_{n-1}(M) \} + \max \{ u_{n-1}(M-2), u_{n-1}(M-1) \} \right] = \\ & = \mu \left[u_{n-1}(M) - 2u_{n-1}(M) + u_{n-1}(M-1) \right] = \mu \left[u_{n-1}(M-1) - u_{n-1}(M) \right] \leq 0 \end{aligned}$$

λόγω της υπόθεσης c) που υπαγορεύει ότι $u_{n-1}(M-1) \leq u_{n-1}(M)$

Άρα, σε καθεμιά από τις τρεις περιπτώσεις αποδεικνύεται η μη θετικότητα του αθροίσματος των όρων που συνδέονται με την παράμετρο μ .

Επιπλέον, είναι προφανές ότι $\lambda(r_M - 2r_{M-1} + r_{M-2}) \leq 0$ λαμβάνοντας υπ όψιν την ιδιότητα κοιλότητας της r_i . Για τους εναπομείναντες όρους του αθροίσματος, η διαδικασία που ακολουθείται είναι εντελώς όμοια με τη γενική περίπτωση για $1 \leq i \leq M-1$, συνεπώς δεν κρίνεται αναγκαία η ξεχωριστή παρουσίασή της.

Καταλήγουμε λοιπόν ότι $u_n(M) - 2u_n(M-1) + u_n(M-2) \leq 0$

Αρκεί, τέλος, να δειχθεί η ανισότητα για το κόστος απόρριψης $u_n(-M+1) - u_n(-M) \leq (\lambda R + K)(1 + T + T^2 + \dots + T^{n-1})$, που αποτελεί το δεύτερο κομμάτι του ισχυρισμού μας. Έχουμε λοιπόν:

$$\begin{aligned} & u_n(-M+1) - u_n(-M) = \\ & = -(M-1)K + \mu tr + \lambda u_{n-1}(-M) + [\mu + (M-1)\delta] u_{n-1}(-M+2) + [\Lambda - \lambda - \mu - (M-1)\delta] u_{n-1}(-M+1) - \\ & - \mu tr + MK + \lambda R - [\mu + M\delta] u_{n-1}(-M+1) - [\Lambda - \mu - M\delta] u_{n-1}(-M) = \\ & = \lambda R + K + [\mu + (M-1)\delta] [u_{n-1}(-M+2) - u_{n-1}(-M+1)] + \\ & + [\Lambda - \lambda - \mu - M\delta] [u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M)] \end{aligned}$$

αφού όμως έχει υποτεθεί η κοιλότητα για τη u_{n-1} :

$$\begin{aligned}
u_n(-M+1) - u_n(-M) &\leq \lambda R + K + [\mu + (M-1)\delta][u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M)] + \\
&+ [\Lambda - \lambda - \mu - M\delta][u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M)] = \\
&= \lambda R + K + (\Lambda - \lambda - \delta)[u_{n-1}(-M+1) - u_{n-1}(-M)] \leq \\
&\leq \lambda R + K + T(\lambda R + K)(1 + T + T^2 + \dots + T^{n-2}) = (\lambda R + K)[1 + T(1 + T + T^2 + \dots + T^{n-2})] \\
&= (\lambda R + K)(1 + T + T^2 + \dots + T^{n-1})
\end{aligned}$$

Με το βήμα αυτό ολοκληρώνεται η επαγωγική διαδικασία και επικυρώνεται η ισχύς του Θεωρήματος 2, η κοιλότητα δηλαδή της u_n για κάθε τιμή του σταδίου n . Γενικεύοντας τα αποτελέσματά μας με n να τείνει στο άπειρο, συμπεραίνουμε ότι η οριακή συνάρτηση οφέλους u είναι κοίλη και επιτυγχάνει το μέγιστό της, αν αυτό υπάρχει, στις θετικές καταστάσεις της διπλής ουράς, καθώς είναι αύξουσα μέχρι και για $i=0$. Η συγκεκριμένη ιδιότητα είναι ικανή να εξασφαλίσει την ύπαρξη βέλτιστης πολιτικής κατωφλίου για την αποδοχή ή όχι αφιχθέντων μοσχευμάτων από τον κοινωνικό διαχειριστή του συστήματος.

3.3

Αριθμητικά αποτελέσματα

Έχοντας πλέον αποδείξει θεωρητικά τη μορφή της βέλτιστης πολιτικής κάτω από ορισμένες ρεαλιστικές συνθήκες, στην ενότητα αυτή προσεγγίζουμε το ζήτημα του προτεινόμενου κατωφλίου μέσω αριθμητικών μεθόδων. Αναλυτικότερα, ορίζονται συγκεκριμένες τιμές για τις παραμέτρους του συστήματος και με βάση αυτές υπολογίζονται οι τιμές και οι ιδιότητες της συνάρτησης οφέλους u , ενώ παράλληλα καθορίζεται και η πολιτική που συνιστάται να ακολουθηθεί ο κοινωνικός διαχειριστής. Κατόπιν, πραγματοποιείται ανάλυση ευαισθησίας για την πλειοψηφία των παραμέτρων του συστήματος, με στόχο να διαπιστωθεί με ποιον τρόπο επιδρά κάθε μία από αυτές τόσο στην τιμή του κατωφλίου όσο και γενικότερα στις τιμές της συνάρτησης οφέλους.

Η διαδικασία υπολογισμού πραγματοποιείται με τη χρήση του αλγορίθμου value iteration μέσω του λογισμικού GNU Octave, έκδοση 5.1.0. Συγκεκριμένα, προγραμματίζουμε μια συνάρτηση u_n , όπως περιγράφηκε σε προηγούμενες ενότητες, με πεδίο ορισμού το σύνολο των καταστάσεων του συστήματος. Θέτουμε $u_0=0$ για κάθε κατάσταση και στη συνέχεια υπολογίζουμε αναδρομικά τους τύπους της u_n , μέσω των τιμών της u_{n-1} , οι οποίες έχουν ήδη υπολογιστεί. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι η διαφορά των u_n και u_{n-1} να εκμηδενιστεί για κάθε κατάσταση του πεδίου ορισμού, οπότε λαμβάνουμε την οριακή συνάρτηση u , στην οποία επικεντρώνεται το ενδιαφέρον μας. Στη συνέχεια τροποποιούμε συστηματικά τις αρχικές τιμές των παραμέτρων και επαναλαμβάνοντας την ίδια μέθοδο, προκύπτουν εναλλακτικά αποτελέσματα, τα οποία επιχειρούμε να ερμηνεύσουμε.

Προκειμένου να επικυρώσουμε αριθμητικά τα θεωρήματα που αποδείχθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, ορίζουμε δύο διάνυσμα A και B , με διάσταση $M+1$ το καθένα. Το πρώτο αφορά τις θετικές καταστάσεις του συστήματος ξεκινώντας από την κατάσταση 0 , ενώ το δεύτερο τις αρνητικές καταλήγοντας στην κατάσταση κενού συστήματος. Επομένως, το κάθε στοιχείο των διανυσμάτων αντιστοιχεί σε μια κατάσταση i και θεωρούμε ότι λαμβάνει την τιμή 1 αν $u(i+1) > u(i)$, ειδάλως λαμβάνει την τιμή 0 . Σύμφωνα με τις αποδεδειγμένες ιδιότητες της συνάρτησης οφέλους, θα πρέπει το διάνυσμα B να αποτελείται αποκλειστικά από 1 , δεδομένου ότι η u είναι αύξουσα στις αρνητικές καταστάσεις, ενώ το διάνυσμα A , λόγω κοιλότητας, θα πρέπει να αρχίζει με συνεχόμενα 1 και από ένα συγκεκριμένο σημείο και έπειτα, όλες οι τιμές του να είναι 0 . Συνεπώς, εξετάζοντας τη μορφή των δύο διανυσμάτων, ελέγχουμε την ισχύ των θεωρητικών μας αποτελεσμάτων για τις διάφορες τιμές των παραμέτρων. Για την εύρεση του βέλτιστου κατωφλίου αρκεί να αθροίσουμε των πλήθος των τιμών 1 που εμφανίζονται στο διάνυσμα A .

Ιδιαίτερη εξήγηση χρειάζεται για την επιλογή της συνάρτησης που επιλέξαμε για να μοντελοποιήσει το r_k , το αναμενόμενο δηλαδή κέρδος από μεταμόσχευση, όταν στο σύστημα υπάρχουν k αποθηκευμένα νεφρά και πραγματοποιείται άφιξη

ασθενούς. Υπενθυμίζουμε ότι οι τυχαίες μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_k συμβολίζουν το όφελος από πραγματοποίηση επέμβασης με χρήση του νεφρού 1,2,...,k αντίστοιχα και προκύπτουν από την HLA συμβατότητα των οργάνων με τον εκάστοτε υποψήφιο. Θεωρούμε ότι οι μεταβλητές αυτές είναι ανεξάρτητες και ισόνομες και ακολουθούν ομοιόμορφη κατανομή σε ένα διάστημα $[0, C]$, όπου η σταθερά C επιλέγεται καταλλήλως. Δεδομένου ότι στόχος είναι η μεγιστοποίηση του οφέλους, λαμβάνεται η $X_{(k)}^* = \max \{X_1, X_2, \dots, X_k\}$ και η ζητούμενη συνάρτηση για την r_k είναι ακριβώς η μέση τιμή αυτής της ποσότητας

Συμβολίζουμε με $F_M(x)$ τη συνάρτηση κατανομής για το μέγιστο των X_1, X_2, \dots, X_k και για τον υπολογισμό της ακολουθούμε την εξής διαδικασία:

$$F_M(x) = P(X_{(k)}^* \leq x) = P(X_1 \leq x, X_2 \leq x, \dots, X_k \leq x) = P(X_1 \leq x) \cdot P(X_2 \leq x) \cdot \dots \cdot P(X_k \leq x)$$

και εφ' όσον έχει υποτεθεί ότι οι X_1, X_2, \dots, X_k ακολουθούν $U(0, C)$, έχουμε:

$$F_M(x) = \left(\frac{x}{C}\right) \cdot \left(\frac{x}{C}\right) \cdot \dots \cdot \left(\frac{x}{C}\right) = \left(\frac{x}{C}\right)^k. \text{ Παραγωγίζοντας, λαμβάνουμε τον τύπο της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας } f_M(x) = k \cdot x^{k-1} \cdot C^{-k} \text{ και στη συνέχεια, μέσω ολοκλήρωσης, προκύπτει η μέση τιμή, η οποία ισούται με } C \frac{k}{k+1}.$$

Από τη μορφή της συγκεκριμένης συνάρτησης, είναι πρόδηλες οι δύο βασικές ιδιότητες της r_k , που είχαν υποτεθεί και στο θεωρητικό κομμάτι της μελέτης μας. Η ποσότητα $\frac{k}{k+1}$ είναι σαφέστατα αύξουσα ως προς k , με φθίνοντα όμως ρυθμό, ώστε συμπεραίνεται ότι είναι επιπλέον κοίλη. Η σταθερά C φυσικά δεν επηρεάζει τα παραπάνω χαρακτηριστικά και η λειτουργία της έγκειται στον προσδιορισμό του εύρους τιμών του οφέλους μεταμόσχευσης. Επομένως, η επιλεχθείσα μοντελοποίηση για τις μεταβλητές X_1, X_2, \dots, X_k είναι κατάλληλη, δεδομένου ότι καταλήγει σε αποδεκτή μορφή της συνάρτησης r_k .

Η εκτεταμένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε κρίθηκε αναγκαία για την ουσιαστικότερη κατανόηση των παραγόντων, στους οποίους στηρίζονται οι ιδιότητες του συνολικού συστήματος. Στον παρακάτω πίνακα υπενθυμίζεται ο ρόλος και ο συμβολισμός των βασικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται στο προτεινόμενο μοντέλο και καθορίζονται οι αρχικές τιμές που αυτές λαμβάνουν για την εκκίνηση της διαδικασίας υπολογισμού της u .

Πίνακας 1 : Αρχικό σκετ τιμών παραμέτρων

Ρυθμός άφιξης ασθενών	λ	10
Ρυθμός άφιξης μοσχευμάτων	μ	1
Ρυθμός καταστροφής μοσχευμάτων	ξ	2
Ρυθμός reneging ασθενών	δ	1
Κόστος αναμονής ασθενών	C_L	40
Κόστος συντήρησης μοσχευμάτων	C_K	30
Σταθερά οφέλους μεταμόσχευσης για $i > 0$	C	20
Μέσο όφελος μεταμόσχευσης για $i < 0$	TR	15
Κόστος reneging	D	50
Χωρητικότητα συστήματος	M	100
Κόστος απόρριψης ασθενούς	R	0
Σταθερά discounting	α	2

Κρίνεται αναγκαίο να αιτιολογηθεί η επιλογή των συγκεκριμένων τιμών για την αρχικοποίηση των παραμέτρων του συστήματος. Σημειώνεται ότι εστιάζουμε στις αναλογίες μεταξύ των μεταβλητών, ενώ οι ακριβείς τιμές που τους αποδίδονται έχουν μικρότερη βαρύτητα. Άλλωστε, οι κλίμακες του χρόνου ενδέχεται να ποικίλουν, όπως συμβαίνει στον υπολογισμό ενός ρυθμού άφιξης ή αναχώρησης. Παράλληλα, η μοντελοποίηση ενός κόστους δεν αφορά μόνο οικονομικά μεγέθη

μετρήσιμα με ακρίβεια. Υπό αυτό το πρίσμα επιχειρήσαμε να ξεκινήσουμε την ανάλυσή μας με ένα σετ τιμών, το οποίο αποδίδει κατά το δυνατόν τους συσχετισμούς των μεταβλητών υπό ρεαλιστικές συνθήκες.

Η πρακτική εμπειρία καταδεικνύει ένα αξιοσημείωτο χάσμα μεταξύ του πλήθους των υποψηφίων με νεφρικές ασθένειες, που εγγράφονται στις λίστες αναμονής, και του ανεπαρκούς αριθμού των προσφορών μοσχευμάτων από ζωντανούς ή νεκρούς δότες. Συνεπώς, θεωρώντας ως βάση το ρυθμό μ άφιξης μοσχευμάτων στο σύστημα, στον οποίον αποδίδεται ως τιμή η μονάδα, υποθέτουμε δεκαπλάσιο ρυθμό λ αφίξεων ασθενών. Με τον τρόπο αυτόν, στοχεύουμε να μοντελοποιήσουμε προσεγγιστικά την προαναφερθείσα ανισορροπία.

Παρατηρείται, επίσης, ότι η πλειοψηφία των ασθενών παραμένουν για αρκετά μεγάλο διάστημα στο σύστημα, οι αποχωρήσεις τους, δηλαδή, είτε εκούσιες είτε λόγω θανάτου, πραγματοποιούνται πολύ αραιότερα από τις αφίξεις τους. Επομένως, ο ρυθμός δ που αφορά τη διαδικασία *renewing*, λαμβάνει την τιμή 1, υποδεκαπλάσια από την τιμή του ρυθμού λ . Όσον αφορά τα μοσχεύματα στη συντήρηση, έχουμε ρεαλιστικά υποθέσει ότι ο αναμενόμενος χρόνος ζωής τους είναι μικρότερος από τον αντίστοιχο των ασθενών στην αναμονή. Η παράμετρος ξ , λοιπόν, που εκφράζει το ρυθμό καταστροφής ενός συντηρούμενου νεφρού, τίθεται εύλογα ίση με 2.

Για τα κόστη C_K και C_L έχουν υποτεθεί σχετικά υψηλές τιμές, με την αναμονή των υποψηφίων να θεωρείται ελαφρώς ακριβότερη. Σημειώνουμε ότι στο σημείο αυτό, η παρούσα εργασία έρχεται σε αντίθεση με τη δημοσίευση των Yechiali e.a., όπου η συντήρηση των μοσχευμάτων θεωρείται σαφώς πιο δαπανηρή, λόγω της χρήσης νέων τεχνολογικών μεθόδων. Παρ' όλα αυτά, αφενός οι εναλλακτικές θεραπείες στους εγγεγραμμένους ασθενείς, όπως η αιμοκάθαρση, είναι επίσης πολυέξοδες και αφετέρου εστιάζουμε σε μια περισσότερο ανθρωποκεντρική προσέγγιση, όπου στο κόστος υπεισέρχεται και το ρίσκο για την απώλεια ζωής. Άλλωστε, η διαφορά που υποθέτουμε ανάμεσα στα C_K και C_L είναι σχετικά μικρή, ενώ στην ανάλυση ευαισθησίας επανορίζονται οι τιμές τους. προκειμένου να προκύψουν εναλλακτικές αναλογίες μεταξύ τους.

Όσον αφορά το κόστος *renewing* D , σε πρώτη φάση λαμβάνει σχετικά υψηλή τιμή ίση με 50. Όπως έχει προαναφερθεί, η αποχώρηση ενός υποψηφίου, στην περίπτωση είτε θανάτου, είτε αποτυχίας εξυπηρέτησης του για μεγάλο χρονικό διάστημα, λογίζεται ως ιδιαίτερα αρνητική εξέλιξη. Πάντως, η μελέτη της συμπεριφοράς του συστήματος, εναλλάσσοντας τις τιμές της παραμέτρου D σε ευρεία κλίμακα, παρουσιάζει ορισμένα αξιοσημείωτα αποτελέσματα.

Η απόδοση στη σταθερά C τιμής 20 υποδεικνύει ότι το αναμενόμενο όφελος από τη μεταμόσχευση που θα προκύψει, αν αφιχθεί ασθενής σε ουρά οργάνων, κυμαίνεται από 10, όταν συντηρείται μόλις 1 νεφρό, μέχρι περίπου 20, στην περίπτωση που προσεγγίζεται η μέγιστη χωρητικότητα της ουράς. Από την άλλη, στο μέσο όφελος Tr , από τη μεταμόσχευση λόγω άφιξης νεφρού σε ουρά ασθενών,

αποδίδεται μια ενδιάμεση τιμή, ίση με 15. Παρατηρείται ότι τα αναμενόμενα οφέλη θεωρούνται υποδεέστερα των κοστών που περιγράφηκαν προηγουμένως, εξ αιτίας της αναπόφευκτης αβεβαιότητας για το βαθμό επιτυχίας των επεμβάσεων και για τη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών.

Κρίνεται εδώ απαραίτητη μια σημαντική επισήμανση. Η αυστηρή τήρηση της FCFS θα υπαγόρευε ότι το όφελος Tr θα έπρεπε να ισούται με 10, τη μέση τιμή δηλαδή της X_1 για $C=20$, που προκύπτει από την αναγκαστική αντιστοίχιση ενός υποψηφίου στο ένα υπάρχον μόσχευμα. Λαμβάνουμε, όμως, υπ όψιν την πιθανότητα απόρριψης μοσχεύματος με πολύ μικρή συμβατότητα. Συγκεκριμένα, αν διαπιστωθεί ότι το αφιχθέν νεφρό θα επιφέρει αμελητέο κέρδος στον υποψήφιο που έχει προτεραιότητα, είναι επιτρεπτό, με την συνεννόηση ασθενούς και ιατρού, να προσφερθεί σε κάποιον αργότερα εγγεγραμμένο, με τον οποίον παρουσιάζει μεγαλύτερη συμβατότητα. Με τη μέθοδο αυτή, αποφεύγονται κατά το δυνατόν οι πολύ μικρές τιμές οφέλους μεταμόσχευσης, με αποτέλεσμα το μέσο κέρδος Tr να λαμβάνει μια ελαφρώς αυξημένη τιμή. Θα ήταν εφικτό να μοντελοποιηθεί η συγκεκριμένη διαδικασία συναρτήσει του εκάστοτε αριθμού υποψηφίων σε αναμονή, στην ανάλυσή μας όμως το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στο κομμάτι της ουράς των μοσχευμάτων, συνεπώς περιοριζόμαστε στη συζήτηση για μια προσεγγιστική τιμή.

Στο θεωρητικό μέρος της εργασίας, η χωρητικότητα υποτέθηκε αρκούντως μεγάλη, προκειμένου να μην επηρεάζει τις τιμές του κατώφλιου και να είναι ουσιαστικά απίθανη η υπερχειλίση του συστήματος. Στο αριθμητικό κομμάτι, θεωρούμε ότι η σταθερά 100 είναι κατάλληλη για το ρόλο αυτόν, καθώς στη συντριπτική πλειοψηφία των αναλύσεων μας, το κατώφλι οριοθετείται αισθητά χαμηλότερα. Άλλωστε, η χρήση ακόμα μεγαλύτερης χωρητικότητας θα ήταν ασύμφορη, καθώς οι υπολογισμοί για το σύνολο των $2M+1$ καταστάσεων θα ήταν εξαιρετικά χρονοβόροι.

Όσον αφορά το κόστος απόρριψης υποψηφίου R , δεν κρίθηκε απαραίτητο να του αποδοθεί κάποια θετική τιμή. Η πιθανότητα να αφιχθεί ένας ακόμη ασθενής, ενώ η αντίστοιχη ουρά έχει συμπληρωθεί, είναι πρακτικά ελάχιστη, συνεπώς όχι ικανή να επηρεάσει την ανάλυση ευαισθησίας. Πράγματι, ορισμένες αριθμητικές δοκιμές επιβεβαίωσαν ότι η επίδραση των μεταβολών του R στα αποτελέσματα είναι ουσιαστικά αμελητέες.

Τέλος, για τον παράγοντα ελάττωσης (discount factor) επιλέχθηκε η τιμή 2. Με δεδομένο ότι η σταθερά κανονικοποίησης Λ υπολογίζεται 311, η σύγκλιση της u είναι σχετικά αργή, τα αποτελέσματα όμως που προκύπτουν είναι ικανοποιητικά. Διαπιστώνεται ότι η επιλογή του a , η οποία πραγματοποιείται σχετικά αυθαίρετα, επηρεάζει τόσο τη συνάρτηση u , όσο και το βέλτιστο κατώφλι. Τονίζεται, συνεπώς, ότι το ενδιαφέρον της ανάλυσής μας εστιάζεται όχι στις ακριβείς τιμές που προκύπτουν στα αριθμητικά μας αποτελέσματα, αλλά στις ιδιότητες της συνάρτησης οφέλους και στην εξάρτηση των τιμών της από τις μεταβολές και συμμεταβολές των παραμέτρων του συστήματος.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν με βάση το αρχικό σετ παραμέτρων συνάδουν απόλυτα με τη θεωρητική μας ανάλυση. Συγκεκριμένα, ο πίνακας B αποτελείται από 1 και στις 101 θέσεις του, επιβεβαιώνοντας ότι η συνάρτηση u είναι αύξουσα για τις καταστάσεις $-M$ έως 0 , ή, με μια εναλλακτική ανάγνωση, φθίνουσα ως προς τον αριθμό των υποψηφίων στην αναμονή. Όσον αφορά τον πίνακα A, οι πρώτες 9 θέσεις του καταλαμβάνονται από 1 και οι υπόλοιπες από 0. Από τον ορισμό του, συμπεραίνουμε ότι $u(i) \leq u(i+1)$ για κάθε $i \in \{0, \dots, 8\}$, ενώ $u(i) > u(i+1) \forall i \geq 9$. Πρακτικά, στην περίπτωση που στη συντήρηση βρίσκονται μέχρι 8 μοσχεύματα, είναι συμφέρον να γίνεται αποδεκτή μια νέα άφιξη, ενώ αν υπάρχουν ήδη 9 και φθάνει ακόμα ένα, συνίσταται να μην εισέρχεται στο σύστημα και να διανέμεται πιθανόν σε μια άλλη μονάδα. Επομένως, με βάση τη μορφή του A επαληθεύεται η ύπαρξη βέλτιστης πολιτικής τύπου κατώφλιου.

Σημειώνουμε στο σημείο αυτό ότι με τις επιλεχθείσες τιμές για τις παραμέτρους, παραβιάζεται εν γνώσει μας μια από τις ικανές υποθέσεις που διατυπώθηκαν στο θεωρητικό κομμάτι της μελέτης μας και συγκεκριμένα η

$$R > \frac{K \left(1 + \frac{1}{1-T}\right)}{1 - \lambda \left(1 + \frac{1}{1-T}\right)}$$

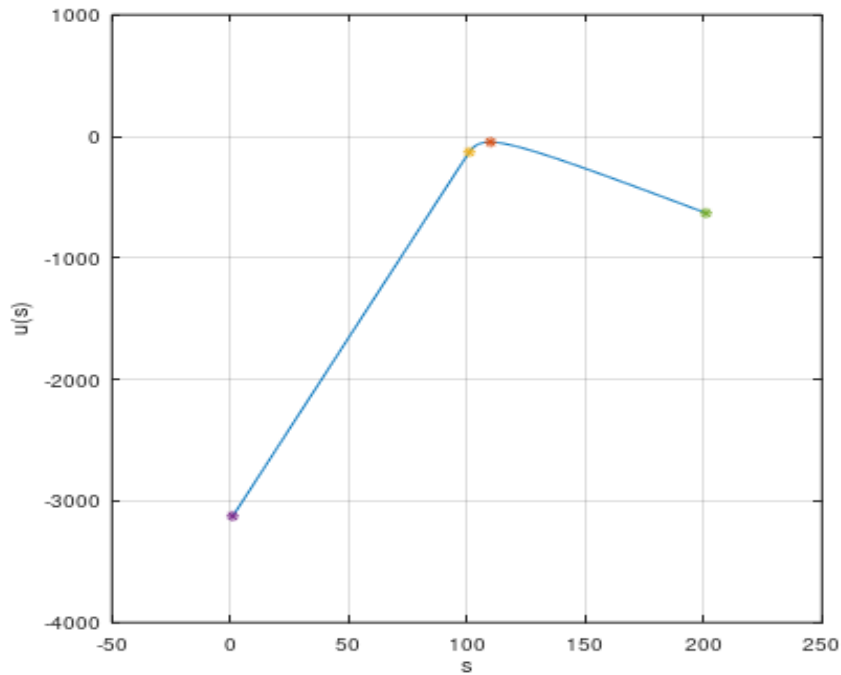
συγκεκριμένο πηλίκιο, που είναι θετικό, καθώς έχει οριστεί $1 - \lambda \left(1 + \frac{1}{1-T}\right) > 0$. Είχε επισημανθεί, βέβαια, ότι η συνθήκη αυτή είναι καθαρά τυπική, λόγω της αμελητέας επίδρασης της παραμέτρου R , και είναι εύλογο να εξεταστεί η μορφή της βέλτιστης πολιτικής και χωρίς την ισχύ της. Παρατηρούμε ότι η ιδιότητα του κατώφλιου στην προκειμένη περίπτωση δεν επηρεάζεται από την παραβίαση αυτή.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται ορισμένες από τις βασικές τιμές της συνάρτησης οφέλους u , που έχει υπολογισθεί. Προσδιορίζεται αρχικά το κατώφλι απόρριψης, που ορίζεται ως η κατάσταση στην οποία η u επιτυγχάνει τη μέγιστη τιμή της. Παρουσιάζονται ακόμη η $\max(u)$, που αντιστοιχεί σε αυτό, το μέσο ελαττωμένο όφελος $u(0)$ για την προσωρινή κατάσταση ενός άδειου συστήματος, καθώς και οι ακραίες τιμές $u(M)$ και $u(-M)$, προκειμένου να γίνουν αντιληπτά τα όρια, μέσα στα οποία κυμαίνεται η συνάρτηση.

Πίνακας 2 : Βασικές τιμές συνάρτησης οφέλους

Threshold	9
$u(0)$	-129.47
Max(u)	-47.751
$u(-M)$	-3124.3
$u(M)$	-631.30

Η μορφή της συνάρτησης u απεικονίζεται στο επόμενο διάγραμμα. Τα σημεία που εξετάζονται στον Πίνακα 1 παριστάνονται πάνω στη γραφική της παράσταση. Υπενθυμίζουμε εδώ ότι ο τρόπος προγραμματισμού που επιλέχθηκε δεν επιτρέπει τη χρήση αρνητικών ορισμάτων για τη συνάρτηση u . Συνεπώς, η κατάσταση $-M$ αντιστοιχεί στο 0 του οριζόντιου άξονα, η κατάσταση 0 αντιστοιχεί στο 101 και ούτω καθεξής. Η ιδιαιτερότητα αυτή είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη στη μελέτη του διαγράμματος.



Σχήμα 3 : Γραφική παράσταση συνάρτησης οφέλους

Η ύπαρξη της βέλτιστης πολιτικής κατωφλίου επιβεβαιώνεται και γραφικά. Ξεκινώντας από ιδιαίτερα χαμηλές τιμές, που αντιστοιχούν σε καταστάσεις αναμονής πολλών ασθενών, η συνάρτηση u αυξάνεται γνησίως. Επιτυγχάνει το μέγιστό της λίγο μετά από την κατάσταση άδειου συστήματος, και συγκεκριμένα στη θέση 110, η οποία αντιστοιχεί στην κατάσταση 9. Κατόπιν, μετατρέπεται σε γνησίως φθίνουσα μέχρι την κατάσταση πλήρους από μοσχεύματα συστήματος. Συνεπώς, καταδεικνύεται ότι είναι βέλτιστο οι αφίξεις νεφρών να γίνονται αποδεκτές, αν βρίσκονται στη συντήρηση το πολύ 8 από αυτά. Αν έχουμε ήδη αποθηκευμένα 9 ή περισσότερα όργανα και αφιχθεί ένα νέο, είναι προτιμότερο να μην εισαχθεί σε διαδικασία συντήρησης.

Μια επιπλέον σημαντική παρατήρηση αφορά την κυρτότητα της γραφικής παράστασης. Στις αρνητικές καταστάσεις του συστήματος, η u είναι πρακτικά γραμμική (εκφυλισμένα κοίλη και κυρτή), ενώ στις θετικές μετατρέπεται σε αυστηρά κοίλη. Η μεταβολή αυτή οφείλεται στις συναρτήσεις οφέλους από μεταμόσχευση στις δύο περιπτώσεις ουράς στο σύστημα. Αναλυτικότερα, στην περίπτωση ουράς αναμονής ασθενών, το μέσο κέρδος εκφράζεται από τη σταθερά T_i , ενώ αντίστοιχα για το αναμενόμενο όφελος στις καταστάσεις όπου συντηρούνται i μοσχεύματα, χρησιμοποιείται η κοίλη συνάρτηση $C \cdot \frac{i}{i+1}$, με την ιδιότητά της να μεταφέρεται και στη u . Κατά συνέπεια, η διαφορά αυτή μεταξύ των δύο δομικών μερών του συστήματος αντικατοπτρίζεται στη μορφή του γραφήματος.

Το επόμενο βήμα της μελέτης μας αφορά την ανάλυση ευαισθησίας των αποτελεσμάτων μας. Επιλέγουμε μία προς μία τις παραμέτρους του συστήματος και προκαλούμε συστηματικά μεταβολές στην τιμή τους. Εξετάζουμε την επίδραση που έχουν οι συγκεκριμένες μεταβολές στο βέλτιστο κατώφλι απόρριψης, στη μέγιστη τιμή της u , η οποία επιτυγχάνεται σε αυτό, καθώς και στην τιμή $u(0)$ της ενδιάμεσης κατάστασης κενού συστήματος.

Αρχικά, αναλύεται η επίδραση της παραμέτρου λ , δηλαδή του ρυθμού άφιξης υποψήφιων στο σύστημα. Οι εναλλακτικές τιμές που λαμβάνει κυμαίνονται μεταξύ του 1, όπου ισούται με το ρυθμό άφιξης μοσχευμάτων μ , και του 20, τιμής διπλάσιας από την αρχική της. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 3 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου λ

λ	1	5	10	15	20
Threshold	1	4	9	13	18
$u(0)$	-10.1	-57.7	-129.5	-203.6	-278.2
Max (u)	-10	-27.9	-47.7	-66.5	-84.6

Όπως υπαγορεύει η διαίσθηση, αύξηση του ρυθμού λ επιφέρει περίπου ανάλογη αύξηση στην τιμή του κατωφλίου. Πράγματι, όταν οι υποψήφιοι προσέρχονται συχνότερα, είναι συνετό να αποθηκεύονται περισσότερα μοσχεύματα, προκειμένου να ανταποκριθεί το σύστημα στις αυξημένες ανάγκες ζήτησης. Παράλληλα, μεγαλύτερες τιμές του λ αντιστοιχούν σε σημαντική μείωση των τιμών της συνάρτησης οφέλους. Η συγκεκριμένη επίδραση είναι αναμενόμενη, καθώς

συχνότερες αφίξεις δημιουργούν μια τάση προς τις καταστάσεις αναμονής ασθενών, στις οποίες η u λαμβάνει χαμηλότερες τιμές. Παρατηρείται, βέβαια, ότι η μέγιστη τιμή της u ελαττώνεται με μικρότερο ρυθμό από την τιμή $u(0)$. Η διαφορά αυτή οφείλεται στην ταυτόχρονη αύξηση του κατωφλίου απόρριψης, με συνέπεια το σημείο όπου επιτυγχάνεται το μέγιστο της u να απομακρύνεται από τις αρνητικές καταστάσεις του συστήματος και έτσι να επηρεάζεται λιγότερο.

Υπολογίζεται, επιπλέον, ότι με ορισμένες από τις εναλλακτικές τιμές, οι συνθήκες $\lambda r_1 \geq C_K$ και $\lambda r_1 + \mu \cdot tr \leq C_K + C_L + D$ δεν επαληθεύονται. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση όπου $\lambda=1$, παραβιάζεται η πρώτη ανισότητα, ενώ για $\lambda=15$ και $\lambda=20$ η δεύτερη. Παρ' όλα αυτά, ο τύπος της βέλτιστης πολιτικής δεν μεταβάλλεται σε καμία από αυτές, όπως γίνεται φανερό από τη μορφή του εκάστοτε πίνακα Α. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι η συγκεκριμένη ανισότητα, αν και ανήκει στο σετ των ικανών συνθηκών, αναμφίβολα δεν είναι αναγκαία για την ύπαρξη βέλτιστης πολιτικής κατωφλίου.

Ο ρυθμός άφιξης μοσχευμάτων αναμένεται να επιδρά στο σύστημα αντίθετα από το ρυθμό άφιξης ασθενών λ . Οι εναλλακτικές τιμές που εξετάζονται για το μ ξεκινούν από 0.5, υποδιπλάσια από την αρχική του, και καταλήγουν στο 5, σε ένα υποθετικό ευνοϊκό σενάριο όπου οι αφίξεις υποψηφίων είναι μόλις διπλάσιες από τις αφίξεις νεφρών. Τα παρακάτω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τη διαίσθησή μας:

Πίνακας 4 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου μ

μ	0.5	1	2	5
Threshold	9	9	8	6
$u(0)$	-139.7	-129.5	-109.7	-56.5
Max(u)	-52.7	-47.8	-38	-12.1

Μεγαλύτερες τιμές του ρυθμού μ επιφέρουν ελάττωση στο προτεινόμενο κατώφλι απόρριψης. Δεδομένου ότι τα μοσχεύματα προσέρχονται συχνότερα, είναι εφικτό οι ανάγκες του συστήματος να ικανοποιούνται χωρίς την ανάγκη να δαπανηθεί κόστος για την συντήρηση μεγάλου αριθμού από αυτά. Από την άλλη, η συνάρτηση οφέλους είναι φυσιολογικά αύξουσα ως προς το ρυθμό μ . Πυκνότερες αφίξεις οδηγούν κατά μέσο όρο την ουρά σε καταστάσεις πλησιέστερα σε αυτήν όπου επιτυγχάνεται το μέγιστο, με αποτέλεσμα οι αναμενόμενες τιμές της u να είναι εν γένει υψηλότερες σε κάθε κατάσταση. Στην προκειμένη περίπτωση, οι τιμές των $u(0)$ και $\max(u)$ μεταβάλλονται με περίπου ανάλογο τρόπο, αντίθετα με την ανάλυση για το λ , όπου η μείωση του $u(0)$ ήταν εντονότερη. Η εξήγηση έγκειται πιθανόν στο γεγονός ότι η παράμετρος μ εμφανίζεται σε όλες τις εξισώσεις για την u στις καταστάσεις ανάμεσα στο κενό σύστημα και στο κατώφλι, με αποτέλεσμα να προκαλεί ομοιόμορφες μεταβολές.

Προχωρώντας στη μελέτη της παραμέτρου ξ , δηλαδή του ρυθμού καταστροφής των μοσχευμάτων στη συντήρηση, διαπιστώνουμε ότι ο ρόλος του στην επιλογή του βέλτιστου κατωφλίου δεν είναι διαισθητικά προφανής. Μεγαλύτερες τιμές του ξ θα μπορούσαν από τη μία να ενθαρρύνουν την αύξηση του κατωφλίου, με στόχο να ισοσταθμιστούν οι συχνότερες καταστροφές με περισσότερες αποθηκεύσεις, ώστε το πλήθος των νεφρών στη συντήρηση να παραμένει περίπου σταθερό. Από την άλλη, με την επιλογή μιας μεγαλύτερης τιμής για το κατώφλι ελλοχεύει ο κίνδυνος η πλειοψηφία των αποθηκευμένων νεφρών να απολέσουν γρήγορα τη λειτουργικότητά τους, χωρίς να χρησιμοποιηθούν σε μεταμόσχευση, με αποτέλεσμα το κόστος συντήρησης να δαπανηθεί χωρίς πρακτικό αντίκρισμα. Τα αποτελέσματα του Πίνακα 5 διασαφηνίζουν την κατάσταση:

Οι τιμές που εξετάστηκαν για το ξ κυμαίνονται από 1, όπου ισούται με τον εν γένει χαμηλότερο ρυθμό $\text{renewing } \delta$, μέχρι 10, όπου υποτίθεται ένα σενάριο σχετικά ανεπαρκών μεθόδων συντήρησης. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι γρηγορότερη φθορά των συντηρούμενων μοσχευμάτων επιφέρει ελαφρά αύξηση του κατωφλίου, υπερσχύει επομένως στην προκειμένη περίπτωση η ανάγκη αντικατάστασης των ακατάλληλων πλέον νεφρών μέσω αποθήκευσης νέων.

Πίνακας 5 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου ξ

ξ	1	2	4	10
Threshold	8	9	10	11
$u(0)$	-129.3	-129.5	-129.8	-130
Max(u)	-38.5	-47.8	-61.3	-83.9

Η αυξημένη πιθανότητα καταστροφής μεγάλου ποσοστού των μοσχευμάτων πριν χρησιμοποιηθούν για επέμβαση αντικατοπτρίζεται στη συμπεριφορά της συνάρτησης οφέλους. Οι τιμές της $u(0)$ παραμένουν σχεδόν σταθερές, η μέγιστη όμως τιμή που επιτυγχάνει η συνάρτηση u παρουσιάζει αξιοσημείωτη ελάττωση. Δεδομένης μάλιστα και της αύξησης του κατωφλίου, στην κατάσταση όπου παρατηρείται το μέγιστο της συνάρτησης είναι σαφώς πιθανότερο η διαδικασία να κινηθεί προς τα αριστερά μέσω της καταστροφής ενός συντηρούμενου νεφρού παρά μέσω της άφιξης ασθενούς και πραγματοποίησης επέμβασης. Συνεπώς, γίνεται εν τέλει εμφανής η αρνητική επίδραση της αύξησης του ρυθμού ξ στο συνολικό κοινωνικό όφελος.

Στη συνέχεια, εξετάζουμε την επίδραση της παραμέτρου δ , του ρυθμού εκούσιας ή ακούσιας αποχώρησης των υποψηφίων από την ουρά αναμονής. Το δ λαμβάνει εναλλακτικές τιμές από 0.5 μέχρι 2, δηλαδή μέχρι το υποθετικό οριακό σενάριο όπου ισούται με το ρυθμό ξ . Με μια πρώτη ανάγνωση, ο ρόλος της συγκεκριμένης παραμέτρου είναι ιδιαίτερα διφορούμενος. Είναι εύλογο να υποτεθεί ότι εφ' όσον οι ασθενείς αποχωρούν συχνότερα από μόνοι τους, το σύστημα έχει μεγαλύτερη τάση κίνησης προς τις θετικές καταστάσεις, συνεπώς η τιμή του

βέλτιστου κατωφλίου απόρριψης μπορεί να ελαττωθεί, προκειμένου να αποφευχθούν περιττές δαπάνες. Μια διαφορετική προσέγγιση υπαγορεύει πως θα πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγονται οι αρνητικές καταστάσεις του συστήματος, στις οποίες η διαδικασία reneging πραγματοποιείται με μεγαλύτερο ρυθμό, δεδομένου ότι έχει μοντελοποιηθεί ως αρνητική εξέλιξη για το κοινωνικό όφελος. Η επίτευξη του συγκεκριμένου σκοπού μπορεί να πραγματοποιηθεί με αύξηση του κατωφλίου.

Η ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιούμε στην προκειμένη περίπτωση βασίζεται στη διαισθητική αντίληψη ότι ο ρόλος του δ θα εξαρτάται από το πόσο επιζήμια για το κοινωνικό όφελος θεωρείται η διαδικασία reneging. Υπό αυτό το πρίσμα, κρίνεται αναγκαίο να μελετηθεί η παράλληλη μεταβολή του δ με την παράμετρο D , η οποία μοντελοποιεί το κόστος για την αποχώρηση υποψηφίου από το σύστημα. Μελετάται ένα ευρύ φάσμα τιμών, με τη διαδικασία reneging να υποτίθεται από ουδέτερη ($D=0$) μέχρι και καταστροφική ($D=100$). Τα αποτελέσματα που συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα επικυρώνουν την αλληλεξάρτηση των δύο παραμέτρων και παρουσιάζουν αυξημένο ενδιαφέρον για αναλυτικότερη ερμηνεία.

Πίνακας 6 : Ανάλυση ευαισθησίας με συμμεταβολές των δ , D

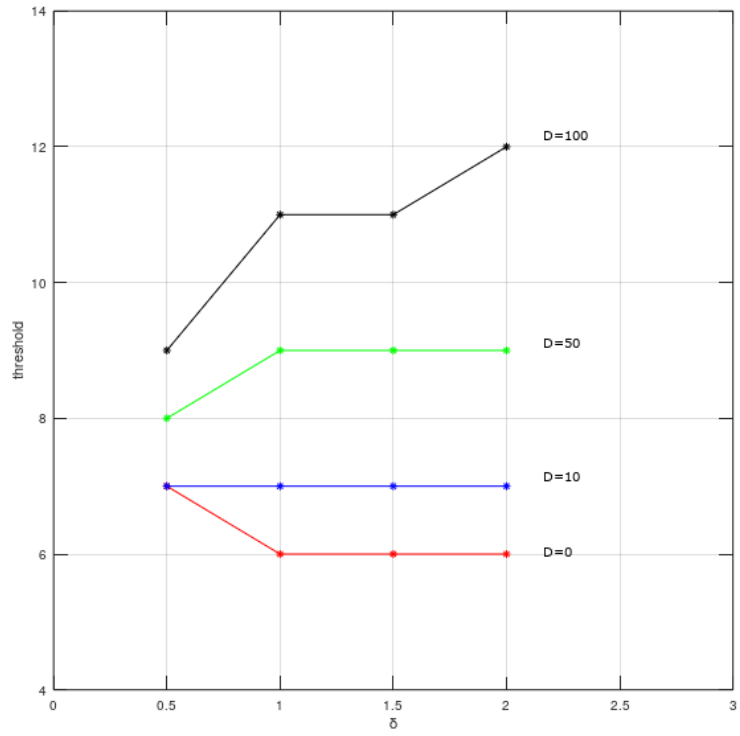
δ D		0.5	1	1.5	2
0	Threshold	7	6	6	6
	$u(0)$	-66	-54	-45.4	-39
	Max(u)	-21	-15.6	-11.3	-8.2
10	Threshold	7	7	7	7
	$u(0)$	-75	-69	-64.9	-61.7
	Max(u)	-25	-22.3	-20.5	-19.1

50	Threshold	8	9	9	9
	$u(0)$	-111.3	-129.5	-142.5	-152.4
	Max(u)	-40.4	-47.6	-52.8	-56.6
100	Threshold	9	11	11	12
	$u(0)$	-156.6	-205	-239.7	-265.7
	Max(u)	-58.1	-75.5	-87.2	-95.6

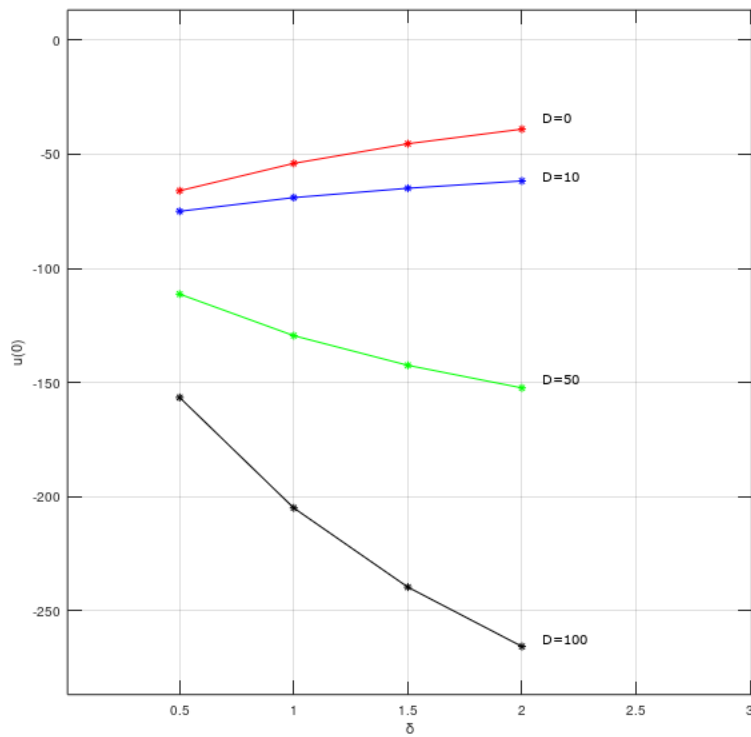
Διαπιστώνεται, αρχικά, ότι αύξηση της παραμέτρου D αντιστοιχεί σταθερά σε μεγαλύτερες τιμές κατωφλίου απόρριψης, καθώς και σε ελάττωση των τιμών της u . Το συμπέρασμα αυτό είναι απόλυτα αναμενόμενο, καθώς το D συμβολίζει κόστος, το οποίο φυσιολογικά επιδρά αρνητικά τόσο στην $u(0)$ που αφορά την κατάσταση κενού συστήματος όσο και στη μέγιστη τιμή της συνάρτησης οφέλους. Κατά συνέπεια, η αύξηση του κατωφλίου είναι ενδεδειγμένη λύση, με στόχο να αποφεύγονται κατά το δυνατόν, οι αρνητικές καταστάσεις του συστήματος.

Η πραγματικά ενδιαφέρουσα παρατήρηση εντοπίζεται στην εξάρτηση του ρόλου της παραμέτρου δ από τις τιμές του κόστους *reneging*. Συγκεκριμένα, για χαμηλές τιμές του D , το βέλτιστο κατώφλι είναι φθίνον και η u αύξουσα ως προς τον ρυθμό αποχώρησης ασθενών. Όσο όμως το κόστος αποχώρησης αυξάνεται, η κατάσταση σταδιακά αντιστρέφεται. Όταν οι τιμές του D φτάσουν σε υψηλά επίπεδα, γίνεται σαφές ότι η αύξηση του ρυθμού *reneging* επιφέρει πλέον αύξηση και στο κατώφλι απόρριψης και παράλληλα αξιοσημείωτη μείωση στις τιμές της συνάρτησης οφέλους $u(0)$ και $\max(u)$.

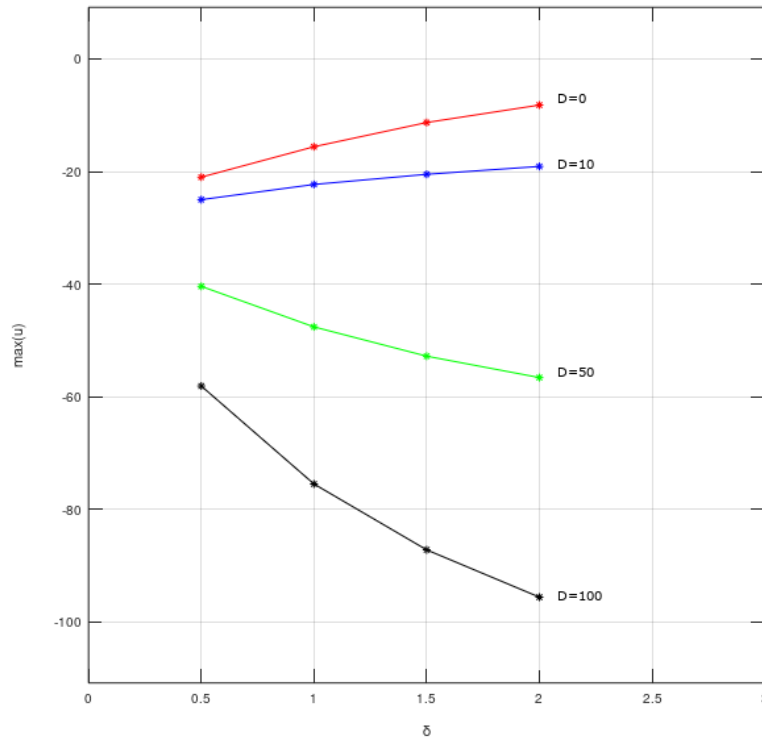
Οι παραπάνω ιδιότητες μπορούν να γίνουν αποτελεσματικότερα κατανοητές μέσω της οπτικοποίησής του στα εξής διαγράμματα:



Σχήμα 4.1 : Συμπεριφορά κατωφλίου ως προς τα δ, D



Σχήμα 4.2 : Συμπεριφορά $u(0)$ ως προς τα δ, D



Σχήμα 4.3 : Συμπεριφορά $\max(u)$ ως προς τα δ, D

Η μεταβολή στο ρόλο του ρυθμού δ ανάλογα με το κόστος renewing διαθέτει ικανοποιητική διαισθητική ερμηνεία. Όταν το D είναι χαμηλό, η αποχώρηση υποψηφίων από το σύστημα δεν αποτελεί αρνητική εξέλιξη, τουναντίον οδηγεί σε καταστάσεις πλησιέστερα στο 0, όπου η συνάρτηση u λαμβάνει, όπως έχει αποδειχθεί, υψηλότερες τιμές. Κατά συνέπεια, η αύξηση του ρυθμού της διαδικασίας αυτής επιδρά θετικά στη συνάρτηση οφέλους, οι αναμενόμενες τιμές της οποίας τόσο στο κενό σύστημα όσο και στο σημείο του μεγίστου γίνονται υψηλότερες. Επιπλέον, οι συχνότερες αποχωρήσεις δεν επιτρέπουν στο σύστημα να φτάσει εύκολα σε καταστάσεις πολυπληθούς ουράς ασθενών, με αποτέλεσμα η συνολική ζήτηση να μειώνεται ελαφρώς. Ως εκ τούτου, συνίσταται η μικρή ελάττωση του κατώφλιου απόρριψης μωσχευμάτων.

Αντίθετα, στην περίπτωση υψηλών τιμών για το D , η διαδικασία renewing μοντελοποιείται ως ιδιαίτερα επιζήμια. Υπενθυμίζουμε ότι στην προσέγγισή μας το αναφερόμενο ως κόστος δεν είναι αποκλειστικά οικονομικό, αλλά αντικατοπτρίζει και άλλες παραμέτρους, για παράδειγμα την πιθανή απώλεια μιας ανθρώπινης ζωής. Όταν, λοιπόν, αυξάνεται ο ρυθμός που προκύπτει μια τέτοια εξέλιξη, είναι προφανές ότι οι αναμενόμενες τιμές της συνάρτησης οφέλους θα παρουσιάσουν σημαντική μείωση. Επίσης, το βέλτιστο κατώφλι απόρριψης θα αυξηθεί, ώστε παρά το επιπλέον κόστος αποθήκευσης, να περιοριστούν οι πιθανότητες η αλυσίδα να φτάσει σε καταστάσεις με υψηλό ρυθμό renewing . Συμπερασματικά, η επίδραση της

παραμέτρου δ στα χαρακτηριστικά του συστήματος, εξαρτάται από το πόσο ανθρωποκεντρική προσέγγιση επιλέγει να ακολουθήσει ο κοινωνικός διαχειριστής.

Ακολουθεί η ανάλυση ευαισθησίας ως προς τις παραμέτρους που εκφράζουν οφέλη από μεταμόσχευση. Υπενθυμίζεται ότι, με βάση την προτεινόμενη σε αυτή την ενότητα μέθοδο αντιστοίχισης ασθενών σε μοσχεύματα και αντίστροφα, η αναμενόμενη τιμή Tt για το κέρδος επέμβασης στην περίπτωση της ουράς υποψηφίων βρίσκεται στο ενδιάμεσο της μέγιστης C και της ελάχιστης ($C/2$) τιμής του αντίστοιχου κέρδους, όταν βρίσκονται αποθηκευμένα νεφρά στη συντήρηση. Παράλληλα, τα δύο αυτά οφέλη έχουν υποτεθεί χαμηλότερα από τα κόστη αναμονής ασθενών και διατήρησης μοσχευμάτων. Στο παρόν κομμάτι της μελέτης μας, εξετάζονται διαφορετικές τιμές για τις παραμέτρους αυτές, δημιουργώντας νέους συσχετισμούς μεταξύ τους αλλά και με τα αντίστοιχα κόστη.

Οι εναλλακτικές τιμές που λαμβάνει η σταθερά C αρχίζουν από 15, στο υποθετικό οριακό σενάριο όπου ισούται με το μέσο κέρδος Tt , από το οποίο είναι εν γένει υψηλότερη. Το άνω όριο είναι η τιμή 40, όπου το μέγιστο κέρδος μεταμόσχευσης ισοσταθμίζει το κόστος αποθήκευσης ενός μοσχεύματος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 7 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου C

C	15	20	30	40
Threshold	8	9	10	12
$u(0)$	-129.7	-129.5	-129.1	-128.7
Max(u)	-59.4	-47.7	-22.7	3.9

Όσον αφορά την παράμετρο Tr , είναι εύλογο οι τιμές της να κυμαίνονται μεταξύ της σταθεράς C και του μισού της, στο διάστημα δηλαδή $[10,20]$. Σημειώνουμε ότι η ελάχιστη τιμή 10 για το κέρδος tr αντιστοιχεί στην περίπτωση της αυστηρής τήρησης της προτεραιότητας FCFS στο κομμάτι της ουράς ασθενών.

Πίνακας 8 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου Tr

Tr	10	13	15	20
Threshold	9	9	9	9
$u(0)$	-131.5	-130.7	-129.5	-127.5
$Max(u)$	-48.5	-48.1	-47.8	-47

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τα παραπάνω δεδομένα είναι σαφή. Η αύξηση της σταθεράς C επιδρά θετικά στα μελετώμενα χαρακτηριστικά του συστήματος. Συνίσταται υψηλότερη τιμή για το βέλτιστο κατώφλι, καθώς το αυξημένο αναμενόμενο κέρδος από μεταμόσχευση υπερσχύει πλέον σε περισσότερες καταστάσεις έναντι του κόστους αποθήκευσης νεφρών. Όσον αφορά τη συνάρτηση u , η αύξηση της είναι εμφανής όχι τόσο στην ενδιάμεση $u(0)$ για κενό σύστημα όσο στη μέγιστη τιμή της. Η θετική τιμή που λαμβάνει η $max(u)$ για $C=40$ δεν έχει άμεση πρακτική ερμηνεία, καταδεικνύει όμως την αξιοσημείωτη αύξηση της συνάρτησης οφέλους σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με τις μεταβολές άλλων παραμέτρων. Η αναντιστοιχία στο ρυθμό αύξησης των $u(0)$ και $max(u)$ οφείλεται πιθανότατα στην παρουσία της σταθεράς C μόνο στις θετικές καταστάσεις του συστήματος.

Αντίθετα, η παράμετρος Tr δεν έχει ιδιαίτερη επιρροή στους τομείς που αφορά η ανάλυσή μας. Το κατώφλι απόρριψης παραμένει αμετάβλητο σε όλο το εύρος των τιμών που εξετάζονται. Παράλληλα, για μεγαλύτερες τιμές του

αναμενόμενου κέρδους T_r , παρατηρείται μια φυσιολογική ελαφρά αύξηση στη συνάρτηση u , αμελητέα όμως σε σχέση με τις αντίστοιχες μεταβολές για άλλες παραμέτρους. Ο δευτερεύων ρόλος του συγκεκριμένου οφέλους μεταμόσχευσης γίνεται κατανοητός δεδομένου ότι παρουσιάζεται μόνο σε καταστάσεις αναμονής ασθενών, οι οποίες απέχουν από το κομμάτι του συστήματος, όπου εστιάζεται το ενδιαφέρον μας.

Για την ολοκλήρωση της ανάλυσης ευαισθησίας, απομένει η μελέτη της επίδρασης των κοστών C_L και C_K στο κατώφλι απόρριψης και στη συνάρτηση u . Υπενθυμίζεται ότι στο αρχικό σετ παραμέτρων η αναμονή ασθενών υποτέθηκε ελαφρώς πιο δαπανηρή από την συντήρηση νεφρών, ενώ τα δύο κόστη θεωρήθηκαν υψηλότερα από τα αναμενόμενα οφέλη μεταμόσχευσης σε καθεμιά από τις δύο πλευρές της ουράς. Στη συνέχεια, εξετάζονται διάφορα εναλλακτικά σενάρια, με μεταβολές στους παραπάνω συσχετισμούς, καθώς οι παράμετροι C_L και C_K κινούνται σε ένα ευρύ φάσμα τιμών. Συγκεκριμένα, το κόστος αναμονής κυμαίνεται από 20, τιμή χαμηλότερη από του κόστους συντήρησης, μέχρι 80, τιμή διπλάσια της αρχικής. Αντίστοιχα, το C_K ξεκινάει από 10, όπου υπολείπεται των αναμενόμενων οφελών επέμβασης, και φτάνει μέχρι 50, όπου υπερβαίνει το αρχικά υψηλότερο C_L .

Τα παρατηρούμενα αποτελέσματα εν γένει συνάδουν με τη διαισθητική αντίληψη για το ρόλο των συγκεκριμένων παραμέτρων. Η συνοπτική τους παρουσίαση γίνεται στους παρακάτω πίνακες:

Πίνακας 9.1 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου C_L

C_L	20	30	40	60	80
Threshold	8	8	9	10	10
$u(0)$	-99.3	-114.4	-129.5	-159.7	-189.9
Max(u)	-35.5	-41.7	-47.8	-59.3	-70.2

Πίνακας 9.2 : Ανάλυση ευαισθησίας παραμέτρου C_K

C_K	10	20	30	40	50
Threshold	19	12	9	7	6
$u(0)$	-129.3	-129.4	-129.5	-129.6	-129.6
Max(u)	-1.4	-29.9	-47.6	-60.5	-70.3

Παρατηρείται ότι αύξηση του κόστους αναμονής υποψηφίων αντιστοιχεί σε ελαφρώς υψηλότερες τιμές του βέλτιστου κατωφλίου απόρριψης. Μια τέτοια εξέλιξη είναι αναμενόμενη, καθώς οι καταστάσεις του συστήματος, οι οποίες μοντελοποιούν ουρά ασθενών, γίνονται περισσότερο κοστοβόρες. Συνεπώς, συνίσταται η αποδοχή μεγαλύτερου αριθμού μοσχευμάτων, προκειμένου αυτές να αποφεύγονται κατά το δυνατόν. Βέβαια, οι μεταβολές του κατωφλίου λόγω του C_L είναι αναλογικά μικρές, καθώς η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μεγεθών είναι έμμεση, όπως γίνεται σαφές και από τις εξισώσεις βελτιστοποίησης της συνάρτησης u .

Αντίθετα, η αύξηση της παραμέτρου C_K επιφέρει αξιοσημείωτη ελάττωση στο προτεινόμενο κατώφλι. Είναι εύλογο η επιρροή της να είναι εντονότερη από του C_L , καθώς το κόστος συντήρησης κατέχει βασικό ρόλο στους μαθηματικούς τύπους που καθορίζουν αν ένα αφιχθέν νεφρό θα γίνει αποδεκτό ή θα αποσταλεί προς άλλη ιατρική μονάδα. Φυσιολογικά, υψηλότερες τιμές του καθιστούν σε περισσότερες περιπτώσεις ασύμφορη την αποθήκευση μοσχευμάτων, αφού οι αυξημένες δαπάνες δεν είναι εφικτό να αντισταθμιστούν από τα αναμενόμενα οφέλη μέσω επεμβάσεων.

Η συνάρτηση οφέλους u μεταβάλλεται, όπως είναι φυσικό, αντίστροφα από τις παραμέτρους που δηλώνουν κόστος. Εντούτοις, εντοπίζονται ορισμένες διαφοροποιήσεις μεταξύ των επιδράσεων των C_L και C_K στις τιμές $u(0)$ και $\max(u)$.

Συγκεκριμένα, οι μεταβολές του αναμενόμενου οφέλους στην κατάσταση κενού συστήματος και σε αυτή που επιτυγχάνεται το μέγιστο, πραγματοποιούνται σχετικά ομοιόμορφα μεταξύ τους συναρτήσει του κόστους αναμονής ασθενών. Στην περίπτωση όμως αύξησης του κόστους συντήρησης νεφρών, η μείωση της τιμής $u(0)$ είναι πρακτικά αμελητέα, ενώ ο ρυθμός που ελαττώνεται η $\max(u)$ είναι αναμφισβήτητα φθίνων. Μια πιθανή εξήγηση έγκειται στην σημαντική μείωση του κατωφλίου απόρριψης στη δεύτερη περίπτωση. Αφενός, ο μικρότερος αριθμός αποδεκτών μοσχευμάτων εξισορροπεί τα υψηλά κόστη αποθήκευσης, με συνέπεια το αναμενόμενο όφελος στην κατάσταση άδειου συστήματος να μην επηρεάζεται σημαντικά. Αφετέρου, όσο το C_K αυξάνεται, το σημείο όπου επιτυγχάνεται μέγιστο, δηλαδή το κατώφλι, μετατοπίζεται όλο και περισσότερο κοντά στο 0, με αποτέλεσμα τα περιθώρια για εντυπωσιακές μεταβολές στο $\max(u)$ να περιορίζονται αισθητά. Όπως προαναφέρθηκε, το C_L επιφέρει μεταβολή του κατωφλίου με αργό ρυθμό, συνεπώς δεν μπορεί να ισχύσει αντίστοιχη συλλογιστική για την περίπτωσή του.

Επισημαίνεται, επίσης, ότι για ορισμένες από τις εναλλακτικές τιμές των C_L και C_K , προκύπτουν ακόμη εντονότερες παραβιάσεις των συνθηκών $\lambda_i \geq C_K$ και $\lambda_i + \mu \cdot tr \leq C_K + C_L + D$. Παρ' όλα αυτά η μορφή του πίνακα A σε όλες τις περιπτώσεις επιβεβαιώνει ότι η μορφή της βέλτιστης πολιτικής δεν επηρεάζεται. Υπενθυμίζεται, επομένως, ότι η ισχύς των παραπάνω συνθηκών έχει σημασία κυρίως για την πληρότητα των θεωρητικών μας αποτελεσμάτων και δεν περιορίζει ουσιαστικά τα χαρακτηριστικά του συστήματος.

Τέλος, σημειώνουμε ότι δεν κρίθηκε σκόπιμο να πραγματοποιηθεί ανάλυση ευαισθησίας για τις παραμέτρους R , M και α , καθώς τα αποτελέσματα δεν θα είχαν ενδιαφέρουσα πρακτική ερμηνεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

Συμπεράσματα-Επεκτάσεις

Στην εργασία αυτή παρουσιάστηκε ένα μοντέλο ουράς αναμονής διπλής όψεως για ασθενείς και νεφρά, που φτάνουν στο σύστημα τυχαία μέσω διαδικασιών Poisson. Οι αντιστοιχίσεις μεταξύ τους με σκοπό την επέμβαση πραγματοποιούνται με τον εξής τρόπο: όταν ένας ασθενής αφιχθεί σε ουρά με μοσχεύματα, τότε λαμβάνει το καταλληλότερο για αυτόν μόσχευμα με βάση το κριτήριο συμβατότητας HLA, ενώ όταν ένα όργανο φτάσει σε ουρά υποψηφίων, αποδίδεται στον παλαιότερα εγγεγραμμένο σύμφωνα με την προτεραιότητα FCFS. Μια σημαντική παράμετρος του συστήματος είναι η δυνατότητα συντήρησης μοσχευμάτων, σε σχέση με την οποία εγείρονται ενδιαφέροντα ερωτήματα. Συγκεκριμένα, όταν ένα νεφρό αφιχθεί, ενώ βρίσκονται ήδη αποθηκευμένα μοσχεύματα στο σύστημα, παρέχεται η επιλογή είτε να συντηρηθεί με ορισμένο κόστος είτε να απορριφθεί και πιθανόν να μεταφερθεί σε κάποια άλλη μονάδα. Η σχετική απόφαση λαμβάνεται από έναν κοινωνικό διαχειριστή, ο οποίος επιδιώκει να μεγιστοποιήσει το συνολικό όφελος. Ως εκ τούτου η ανάλυση μας πραγματοποιήθηκε από την οπτική γωνία του κοινωνικού αυτού διαχειριστή.

Για τις ανάγκες της ανάλυσης ορίστηκε μια συνάρτηση u , με πεδίο ορισμού όλες τις καταστάσεις του συστήματος, η οποία εκφράζει το μέγιστο υπολειπόμενο κοινωνικό όφελος που αντιστοιχεί σε καθεμιά από αυτές. Ο τύπος της διαμορφώθηκε με βάση τα άμεσα κέρδη και κόστη, τα οποία επιφέρονται ανάλογα με τον αριθμό των υποψηφίων ή των μοσχευμάτων στο σύστημα, σε συνδυασμό με τους ρυθμούς - πιθανότητες μετάβασης σε άλλες καταστάσεις. Κρίθηκε απαραίτητο η συνάρτηση u να προσεγγιστεί με τη χρήση δυναμικού προγραμματισμού μέσω σταδίων, ενώ στη μοντελοποίηση ελήφθη υπ όψιν και ο παράγοντας ελάττωσης (discount factor). Διατυπώθηκαν ορισμένες ικανές συνθήκες και με τη χρήση του εργαλείου της μαθηματικής επαγωγής θεμελιώθηκαν τα ζητούμενα θεωρητικά αποτελέσματα υπό την ισχύ τους. Ειδικότερα, αποδείχθηκε αφενός ότι το κοινωνικό όφελος αποτελεί φθίνουσα συνάρτηση των ασθενών που βρίσκονται στην αναμονή και αφετέρου ότι η βέλτιστη πολιτική που καλείται να ακολουθήσει ο κοινωνικός διαχειριστής για την αποδοχή ή μη αποδοχή των αφιχθέντων μοσχευμάτων είναι τύπου κατωφλίου.

Στη συνέχεια προσδιορίστηκαν ρεαλιστικές τιμές για τις παραμέτρους του συστήματος και υπολογίστηκε η συνάρτηση οφέλους για όλες τις καταστάσεις μέσω αριθμητικών μεθόδων και συγκεκριμένα με τον αλγόριθμο value iteration. Παρατηρώντας τις ιδιότητές της συνάρτησης, επιβεβαιώθηκαν τα θεωρητικά αποτελέσματα στα οποία είχαμε καταλήξει στην προηγούμενη ενότητα. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας με σκοπό να μελετηθεί η συμπεριφορά του

συστήματος με την πρόκληση συστηματικών μεταβολών σε κάθε μια από τις παραμέτρους του. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν επιδέχονται εν γένει ερμηνεία που συνάδει με τη διαίσθηση, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συμμεταβολές των παραμέτρων δ (ρυθμός reneging) και D (κόστος reneging). Για τις εν λόγω συμμεταβολές έγινε περαιτέρω ανάλυση με πίνακες και διαγράμματα. Τέλος, εξετάστηκαν εναλλακτικοί συσχετισμοί των παραμέτρων, με τους οποίους παύουν να ισχύουν οι ικανές συνθήκες που διατυπώθηκαν στο θεωρητικό κομμάτι, και διαπιστώθηκε ότι η παραβίασή τους δεν επηρεάζει τελικά την ισχύ των αποδειχθέντων αποτελεσμάτων.

Κατά την εκτίμησή μας είναι καίριο στο σημείο αυτό να παραθέσουμε ορισμένες κατευθύνσεις στις οποίες θα μπορούσε να επεκταθεί η μαθηματική έρευνα με αφετηρία την παρούσα διπλωματική εργασία. Αρχικά, έχει αναφερθεί ότι τα μοσχεύματα που αποφασίζεται από τον κοινωνικό διαχειριστή να μη γίνουν αποδεκτά είναι δυνατό, προκειμένου να μην απορρίπτονται, να μεταβιβάζονται σε κάποιο άλλο σύστημα, όπου θα είναι περισσότερο απαραίτητα. Θα ήταν, επομένως, ενδιαφέρον να εξεταστεί ένα πολυπλοκότερο δίκτυο μεταμοσχεύσεων, στο οποίο θα μοντελοποιηθεί η συνεργασία μεταξύ διαφορετικών ιατρικών μονάδων, οι οποίες λειτουργούν ως ουρές αναμονής διπλής όψευς. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας ευρύτερος χώρος καταστάσεων, ο οποίος θα περιλαμβάνει τον αριθμό των υποψηφίων και νεφρών σε καθένα από τα συστήματα. Επίσης, συνιστάται να ληφθούν υπ όψιν επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως ο χρόνος και το κόστος μεταφοράς των οργάνων μεταξύ των μονάδων.

Μια επιπλέον πρόκληση θα μπορούσε να αποτελέσει η διαμόρφωση ενός πιο σύνθετου μοντέλου διπλής ουράς αναμονής, το οποίο θα συμπεριλαμβάνει τη δυνατότητα επιλογής του ασθενούς. Συγκεκριμένα, προτείνεται να δίνεται σε κάθε υποψήφιο το δικαίωμα να απορρίψει την προσφορά ενός οργάνου σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό του, στην περίπτωση που κριθεί ότι το αναμενόμενο όφελος που θα αποκομίσει από ενδεχόμενη επέμβαση δεν είναι ικανοποιητικό. Για να αποτυπωθεί μαθηματικά μια τέτοια επιλογή, είναι αναγκαίο να μοντελοποιηθεί καταλλήλως η υγεία του εκάστοτε ασθενούς καθώς και ο τρόπος με τον οποίον αυτή είναι πιθανό να μεταβληθεί. Επιπλέον, απαιτείται να προσδιοριστεί με σαφήνεια αν προβλέπονται κάποιου είδους ποινές για την απόρριψη ενός μοσχεύματος ή αν ο υποψήφιος παραμένει κανονικά διαθέσιμος ώστε να λάβει άλλες προσφορές οργάνων σύμφωνα με την προτεραιότητα FCFS. Μια πιθανή προσέγγιση σε ένα τέτοιο μοντέλο είναι να αναλυθεί το πρόβλημα από τη σκοπιά των ασθενών και με βάση τα αποτελέσματα από την ανάλυση αυτή να χαραχθεί η βέλτιστη πολιτική που θα εφαρμόσει ο κοινωνικός διαχειριστής. Σημειώνεται ότι επειδή ο κάθε υποψήφιος δρα ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους, προσπαθώντας όμως συγχρόνως να εκτιμήσει τις δικές τους πιθανές αποφάσεις, η ανάλυση γίνεται ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα, καθώς εμπλέκονται σε αυτήν και παιγνιοθεωρητικά στοιχεία.

Ολοκληρώνοντας, επισημαίνεται ότι σε παλαιότερες δημοσιεύσεις δεν βρέθηκαν δεδομένα πραγματικών προβλημάτων που να συμπεριλαμβάνουν τη συντήρηση νεφρών εκτός του ανθρώπινου σώματος, καθώς η μέθοδος αυτή αποτελεί μια νέα παράμετρο στα στοχαστικά μοντέλα συστημάτων μεταμοσχεύσεων. Επομένως, και η παρούσα διπλωματική εργασία κινήθηκε περισσότερο σε θεωρητικό πλαίσιο. Ειδικότερα, οι μαθηματικές αποδείξεις κατέλαβαν ένα σημαντικό της τμήμα και οι τιμές για την αριθμητική μας ανάλυση αποδόθηκαν εμπειρικά με κριτήριο τη μεγαλύτερη δυνατή προσέγγιση της πραγματικότητας. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία γίνεται αντιληπτός ο διττός στόχος του πονήματος, αφενός να θεμελιωθεί το υπόβαθρο για τη διαδικασία εύρεσης της βέλτιστης κοινωνικής πολιτικής και αφετέρου να παρασχεθούν πληροφορίες για τη συμπεριφορά του συστήματος ανάλογα με τις μεταβολές των παραμέτρων του. Η αξιοποίηση της εργασίας σε πρακτικό επίπεδο απαιτεί ως επόμενο βήμα τη συλλογή των ιατρικών δεδομένων που αφορούν τον τομέα ενδιαφέροντος και ακολούθως την ανάλυση των δεδομένων αυτών με την εφαρμογή του προτεινόμενου μοντέλου. Με την επέκταση αυτή εγείρεται η προσδοκία ότι η παρούσα εργασία μπορεί να έχει τη δική της συνεισφορά στη βελτίωση στον ζωτικό τομέα των συστημάτων μεταμοσχεύσεων, υπηρετώντας έτσι το ανθρωποκεντρικό όραμα της επιστήμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ - ΚΩΔΙΚΑΣ

Στο παράρτημα αυτό παρατίθεται αναλυτικά ο προγραμματιστικός κώδικας που χρησιμοποιήθηκε στο λογισμικό Octave, προκειμένου να υπολογισθούν τα ζητούμενα αριθμητικά αποτελέσματα για το αρχικό σετ παραμέτρων του συστήματος. Προφανώς, για την πραγματοποίηση της ανάλυσης ευαισθησίας, χρησιμοποιείται ακριβώς ανάλογη διαδικασία για τις εναλλακτικές τιμές των παραμέτρων.

```
function [u,A,B,sA,sB,n]=f(l,m,x,d,a,C1,Ck,C,tr,D,M,R)

#calculate normalization constant
L=l+m+M*x;

#define transplant benefit function
r=zeros (1, 2*M+1);
for i=1:( M+1)
    r(i)=0;
endfor
for i=(M+2):(2*M+1)
    r(i)=C*(i-M-1)/(i-M);
endfor

#create matrix u with values of current and previous iteration
u=zeros (2, 2*M+1);

#initialize for first 2 iterations
n=1;
```

```

for i=1 :(2*M+1)
    u(1,i)=0;
endfor
u(2,1)=-1*R/(L+a)-M*Cl/(L+a)+m*tr/(L+a);
for i=2:M
    u(2,i)=(i-M-1)*Cl/(L+a)+m*tr/(L+a);
endfor
u(2,M+1)=0;
for i=(M+2):(2*M)
    u(2,i)=1*r(i)/(L+a)-(i-M-1)*Ck/(L+a);
endfor
u(2,2*M+1)=1*r(2*M+1)/(L+a)-M*Ck/(L+a);
#counter for number of iterations
n=2;

#matrix of absolute differences un and un-1
Dif=zeros(1,2*M+1);
for i=1:(2*M+1)
    dif(i)=abs(u(2,i)-u(1,i));
end
maxDif=max(dif);

#repeat the procedure until the differences are very small
while maxDif>0
    for i=1:(2*M+1)
        u(1,i)=u(2,i);
    endfor
endfor

```


$$u(2,1)=-l*R/(L+a)-M*Cl/(L+a)+m*tr/(L+a)+(m+M*d)*u(1,2)/(L+a)-M*d/(L+a)*D+(L-m-M*d)*u(1,1)/(L+a);$$

for i=2:M

$$u(2,i)=(i-M-1)*Cl/(L+a)+l/(L+a)*u(1,i-1)+m*tr/(L+a)+[m+(M+1-i)*d]/(L+a)*u(1,i+1)-(M+1-i)*d/(L+a)*D+[L-l-m-(M+1-i)*d]/(L+a)*u(1,i);$$

endfor

$$u(2,M+1)=l/(L+a)*u(1,M)+m/(L+a)*\max(u(1,M+1),u(1,M+2))+[L-l-m]/(L+a)*u(1,M+1);$$

for i=(M+2):(2*M)

$$u(2,i)=l*r(i)/(L+a)-(i-M-1)*Ck/(L+a)+[l+(i-M-1)*x]/(L+a)*u(1,i-1)+m/(L+a)*(\max(u(1,i+1),u(1,i)))+[L-l-m-(i-M-1)*x]/(L+a)*u(1,i);$$

endfor

$$u(2,2*M+1)=l*r(2*M+1)/(L+a)+M*Ck/(L+a)+[l+M*x]/(L+a)*u(1,2*M)+[L-l-M*x]/(L+a)*u(1,2*M+1);$$

for i=1:(2*M+1)

$$dif(i)=\text{abs}(u(2,i)-u(1,i));$$

end

$$\maxDif=\max(dif);$$

$$n=n+1;$$

endwhile

#matrix that shows the policy for situations M:2M+1, namely 0:M kidneys

$$A=\text{zeros}(1,M+1);$$

```

for i=(M+1):2*M
    if u(2,i)<=u(2,i+1)
        A(i-M)=1;
    else
        A(i-M)=0;
    endif
endfor

sA=sum(A);

#matrix for situations 0:M+1, namely M:0 patients
B=zeros(1,M+1);
for i=1:(M+1)
    if u(2,i)<=u(2,i+1)
        B(i)=1;
    else
        B(i)=0;
    endif
endfor

sB=sum(B);

endfunction

#initialize parameters
l=10;
m=1;
x=2;
d=1;

```

```

a=2;
Cl=40;
Ck=30;
C=20;
tr=15;
D=50;
M=100;
R=0;

[u,A,B,sA,sB,n]=f(l,m,x,d,a,Cl,Ck,C,tr,D,M,R);

sA
sB
u(2,M+1)
max(u(2,:))
u(2,1)
u(2,2*M+1)

plot (u(2,:))
xlabel ("s")
ylabel ("u(s)")
axis([-50,250,-4000,1000],"square")
hold on
scatter(110, u(2,110),'*')
scatter(101, u(2,101),'*')
scatter(1, u(2,1),'*')
scatter (201, u(2,201),'*')

```

Βιβλιογραφικές αναφορές

Σε αρκετά σημεία της παρούσας διπλωματικής εργασίας, γίνονται αναφορές σε βιβλιογραφικές πηγές, οι οποίες αφορούν κατά κύριο λόγο δημοσιεύσεις σχετικές με το μελετώμενο αντικείμενο, καθώς και συγγράμματα η ιατρικά δεδομένα. Οι πηγές αυτές συνοψίζονται στην παρακάτω λίστα:

- 1) Alagoz, O., Maillart, L. M., Schaefer, A. J., & Roberts, M. S. (2007). Determining the acceptance of cadaveric livers using an implicit model of the waiting list. *Operations Research*, 55(1), 24–36. <https://doi.org/10.1287/opre.1060.0329>
- 2) Alagoz, O., Maillart, L. M., Schaefer, A. J., & Roberts, M. S. (2007). Choosing among living-donor and cadaveric livers. *Management Science*, 53(11), 1702–1715. <https://doi.org/10.1287/mnsc.1070.0726>
- 3) Alagoz, O., Maillart, L. M., Schaefer, A. J., & Roberts, M. S. (2004). The optimal timing of living-donor liver transplantation. *Management Science*, 50(10), 1420–1430. <https://doi.org/10.1287/mnsc.1040.0287>
- 4) Alagoz, O., Schaefer, A. J., & Roberts, M. S. (2009). Optimizing organ allocation and acceptance. *Springer Optimization and Its Applications*, 26, 1–24. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09770-1_1
- 5) Bertsimas, D., Farias, V. F., & Trichakis, N. (2013). Fairness, efficiency, and flexibility in organ allocation for kidney transplantation. *Operations Research*, 61(1), 73–87. <https://doi.org/10.1287/opre.1120.1138>
- 6) David, I., & Yechiali, U. (1985). Time-Dependent Stopping Problem With Application To Live Organ Transplants. *Operations Research*, 33(3), 491–504. <https://doi.org/10.1287/opre.33.3.491>

- 7) David, I., & Yechiali, U. (1990). Sequential assignment match processes with arrivals of candidates and offers. *Probability in the Engineering and Informational Sciences*, 4(4), 413–430.
<https://doi.org/10.1017/S0269964800001728>

- 8) Elalouf, A., Perlman, Y., & Yechiali, U. (2018). A double-ended queueing model for dynamic allocation of live organs based on a best-fit criterion. *Applied Mathematical Modelling*, 60, 179–191.
<https://doi.org/10.1016/j.apm.2018.03.022>

- 9) Fausto, N. (2001). Liver regeneration: From laboratory to clinic. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 7, 835–844. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.27865>

- 10) Hayashi, P. H., & Trotter, J. F. (2002). Review article: Adult-to-adult right hepatic lobe living donor liver transplantation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(11), 1833–1841. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01361.x>

- 11) Howard, D. (2002). Why do transplant surgeons turn down organs? *Journal of Health Economics - J HEALTH ECON*, 21, 957–969.
[https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(02\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00077-2)

- 12) Humar, A. (2004). Living donor liver transplants: potential disadvantages. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19, S304–S306.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03692.x>

- 13) Ibrahim, S., Chen, C. L., Wang, C. C., Wang, S. H., Lin, C. C., Liu, Y. W., ... Cheng, Y. F. (2005). Liver regeneration and splenic enlargement in donors after living-donor liver transplantation. *World Journal of Surgery*, 29(12), 1658–1666. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0101-2>

- 14) Kashyap, B. R. K. (1966). The Double-Ended Queue with Bulk Service and Limited Waiting Space. *Operations Research*, 14(5), 822–834.
<https://doi.org/10.1287/opre.14.5.822>
- 15) Lippman, S. (1975). Applying a New Device in the Optimization of Exponential Queuing Systems. *Operations Research*, 23(4), 687-710.
<http://www.jstor.org/stable/169851>
- 16) Lo, C. M. (2003). Complications and long-term outcome of living liver donors: A survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation*, 75(3 SUPPL.), 12–15. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000046534.45645.47>
- 17) Puterman, M. L. (1994). *Markov Decision Processes: Discrete Stochastic Dynamic Programming* (1st ed.). New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- 18) Roth, A. E., Sönmez, T., & Utku Ünver, M. (2005). Pairwise kidney exchange. *Journal of Economic Theory*, 125(2), 151–188.
<https://doi.org/10.1016/j.jet.2005.04.004>
- 19) Roth, A. E., Sönmez, T., & Ünver, M. U. (2004). Kidney Exchange*. *The Quarterly Journal of Economics*, 119(2), 457–488.
<https://doi.org/10.1162/0033553041382157>
- 20) Stahl, J. E., Kong, N., Shechter, S. M., Schaefer, A. J., & Roberts, M. S. (2005). A methodological framework for optimally reorganizing liver transplant regions. *Medical Decision Making*, 25(1), 35–46.
<https://doi.org/10.1177/0272989X04273137>
- 21) Stanford, D. A., Lee, J. M., Chandok, N., & McAlister, V. (2014). A queuing model to address waiting time inconsistency in solid-organ transplantation. *Operations Research for Health Care*, 3(1), 40–45.
<https://doi.org/10.1016/j.orhc.2014.01.001>

- 22) Su, X., & Zenios, S. A. (2005). Patient choice in kidney allocation: A sequential stochastic assignment model. *Operations Research*, 53(3), 443–455. <https://doi.org/10.1287/opre.1040.0180>
- 23) UNOS 2006. View data sources. Retrieved March 14, <http://www.unos.org/data/>
- 24) Zahiri, B., Tavakkoli-Moghaddam, R., Mohammadi, M., & Jula, P. (2014). Multi objective design of an organ transplant network under uncertainty. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 72, 101–124. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2014.09.007>
- 25) Zenios, S. (1999). Modeling the transplant waiting list: A queueing model with renegeing. *Queueing Syst.*, 31, 239–251. <https://doi.org/10.1023/A:1019162331525>