



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“CONTROLLORE PID PER L'ANESTESIA”**

**Relatore: Prof. Simone del Favero**

**Laureanda: Nabilah Shyed**

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023**

**Data di laurea 27/09/2023**



## **Abstract**

This thesis aims to study the implementation of a closed-loop control system for intravenous anesthesia. Firstly, it provides a general definition of anesthesia, outlining its effects on the patient and the various phases that characterize it. Subsequently, it defines the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) models used to precisely represent the dynamics of the anesthetic drugs Propofol and Remifentanyl. Furthermore, the discussion proceeds to delve into the structure of the patient simulator, which receives as an input doses of anesthetic drugs and provides as an output anesthetic variables that enable the monitoring of the effects of anesthesia. Following this the difference between open-loop and closed-loop systems are studied and the key components that make up the system are shown, focusing mostly on the PID controller (Proportional, Integral, Derivative). The performance of the two systems is tested on a population of 24 patients to gather more data. The paper concludes by outlining future prospects in the analyzed field.

## **Sommario**

L'elaborato in questione si propone di studiare l'implementazione di un sistema di controllo a circuito chiuso applicato all'anestesia intravenosa. Inizialmente si fornisce una definizione generale di anestesia, delineando gli effetti che essa determina sul paziente e le varie fasi che la caratterizzano. Successivamente, si definiscono il modello farmacocinetico (PK) e quello farmacodinamico (PD) utilizzati per rappresentare accuratamente la dinamica dei farmaci anestetici Propofol e Remifentanil. Si passa poi alla spiegazione della struttura del simulatore del paziente, che riceve in ingresso le dosi di farmaci anestetici e fornisce in uscita variabili anestetiche tramite le quali è possibile monitorare gli effetti dell'anestesia. Si studia la differenza tra il sistema a circuito aperto e quello a circuito chiuso, seguito dall'enumerazione delle componenti chiave che compongono il sistema, in modo particolare il controllore PID (Proporzionale, Integrale, Derivativo). La performance di quest'ultimo viene testata su una popolazione di 24 pazienti, per consentire la raccolta di maggiori dati. L'elaborato si conclude enunciando le prospettive future nell'ambito analizzato.



## **Indice**

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>SOMMARIO</b> .....	<b>4</b>
<b>INDICE</b> .....	<b>6</b>
<b>CAPITOLO 1 - ANESTESIA</b> .....	<b>8</b>
1.1.    IPNOSI .....	8
1.2.    ANALGESIA .....	10
1.3.    FASI DELL'ANESTESIA .....	11
<b>CAPITOLO 2 - MODELLO DEL PAZIENTE</b> .....	<b>14</b>
2.1.    MODELLO COMPARTIMENTALE FARMACOCINETICO E FARMACODINAMICO .....	15
2.1.1. MODELLO FARMACOCINETICO .....	17
2.1.2. MODELLO FARMACODINAMICO .....	19
2.1.3. EFFETTO SINERGETICO DEL PROPOFOL E DEL REMIFENTANIL .....	21
2.2.    DATASET DI PAZIENTI .....	22
<b>CAPITOLO 3 – SIMULATORE</b> .....	<b>26</b>
3.1.    STRUTTURA DEL SIMULATORE .....	26
3.2.    OBIETTIVI DI CONTROLLO .....	27
3.3.    SIMULAZIONE A CIRCUITO APERTO.....	28
<b>CAPITOLO 4 – SISTEMA DI CONTROLLO A CIRCUITO CHIUSO</b> .....	<b>34</b>
4.1.    CONTROLLORE PROPORZIONALE INTEGRALE DERIVATIVO.....	35
4.2.    FASE DI INDUZIONE.....	39
<b>CONCLUSIONE</b> .....	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>48</b>



# Capitolo 1.

## Anestesia

Il termine anestesia si riferisce a uno stato farmacologico reversibile, indotto mediante l'uso di farmaci e caratterizzato da tre principali effetti che si manifestano nel paziente: l'ipnosi, l'analgesia e il blocco neuromuscolare. Ciascuno di questi effetti è regolato mediante l'uso di un farmaco specifico. Nell'elaborato in questione, ci si occupa in modo particolare dell'anestesia totale intravenosa (TIVA, Total IntraVenous Anesthesia), che implica l'utilizzo di un'infusione continua o ripetuta di farmaci quali il Propofol e il Remifentanil [1] per regolare la profondità dell'ipnosi (DoH, Depth of Hypnosis) [2] e per raggiungere il livello di analgesia richiesto.

### 1.1. Ipnosi

L'ipnosi, in ambito anestesiologicalo, è definita come uno stato di incoscienza o amnesia necessario per evitare che il paziente conservi memoria o ricordi della procedura stessa. Per valutare il grado di ipnosi durante un intervento chirurgico vengono utilizzati diversi parametri, determinati con l'analisi dei segnali elettroencefalografici (EEG, ElectroEncephaloGraphy) ottenuti tramite l'apposizione di elettrodi sulla fronte del paziente. In particolare, uno dei criteri più utilizzati è l'Indice Bispettrale (BIS, Bispectral Index) [3].

L'Indice Bispettrale è un indice ampiamente adottato sia dagli anestesisti che dai ricercatori specializzati nello studio dell'ipnosi. Si basa sull'analisi in tempo reale dei segnali EEG: vengono posizionati quattro elettrodi sulla fronte del paziente con lo scopo di rilevare il segnale ECG e convertirlo in segnale digitale. Quest'ultimo viene trasmesso a un monitor che elabora e analizza i dati ottenuti; il segnale EEG al raggiungimento dell'incoscienza varia da piccole e rapide onde ad onde lente e di grande ampiezza (da 50 a 300 microvolt) [4]. Un algoritmo elabora l'EEG in tempo reale e produce l'Indice BIS, un valore numerico adimensionale compreso tra 0 e 100, che indica il livello di coscienza del paziente. Un valore pari a 100 corrisponde a uno stato di completa veglia del paziente, mentre un valore pari a 0 indica uno stato profondo di coma [3].



<b>Valore BIS</b>	<b>Livello di Ipnosi</b>
[100 - 90]	Stato di veglia
[90 - 70]	Sedazione leggera e moderata
[70 - 60]	Sedazione profonda
[60 - 40]	Anestesia generale
[40 - 1]	Stato profondo di ipnosi
0	EEG piatto

*Tabella 1.1 - Valori dell'Indice Bispettrale*

Da un punto di vista clinico, una persona viene generalmente considerata adeguatamente anestetizzata quando il valore del suo Indice BIS è compreso tra 40 e 60. Questo intervallo indica un livello di incoscienza appropriato per garantire il comfort del paziente durante l'intervento chirurgico [5]. Per effettuare l'induzione dell'ipnosi, viene utilizzato il farmaco Propofol, noto per la sua rapida azione e il rapido recupero del soggetto dopo la sua somministrazione.

Il Propofol è uno dei farmaci più comunemente impiegati nell'anestesia totale intravenosa ed è particolarmente adatto per l'utilizzo in sistemi di controllo a circuito chiuso. Dal punto di vista neurofisiologico, il farmaco in questione agisce migliorando l'inibizione neuronale nell'ipotalamo, contribuendo così all'induzione dell'ipnosi. Tuttavia, è importante notare che il Propofol può anche causare effetti indesiderati come depressione cardiovascolare, depressione respiratoria, dolore durante l'iniezione e potenzialmente anche reazioni allergiche [6].

In sintesi, il monitoraggio dell'ipnosi attraverso il BIS e l'utilizzo del Propofol come farmaco anestetico rappresentano importanti strumenti nella gestione sicura ed efficace dell'anestesia intravenosa, contribuendo al comfort e alla sicurezza del paziente durante le procedure chirurgiche.

## 1.2. Analgesia

L'analgesia è definita come una condizione in cui il paziente sperimenta l'assenza di dolore. Durante un intervento anestesiológico, raggiungere questo stato è fondamentale per sopprimere la risposta fisiologica al dolore nocicettivo. Il monitoraggio dell'analgesia rappresenta una sfida, poiché il dolore è un'esperienza altamente soggettiva influenzata da variabili come età, razza e sesso. Non esistono attualmente dispositivi o strumenti in grado di misurare con precisione il dolore in ambito clinico, in quanto quest'ultimo è un processo fisiologico complesso. Nella simulazione in questione, per valutare il livello di dolore di un paziente, viene utilizzata la Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [7]. Questa scala fornisce un'indicazione approssimativa dello stato di sedazione o agitazione del paziente, ma non misura direttamente il dolore.

<b>Valori RASS</b>	<b>Termine</b>	<b>Descrizione</b>
+ 4	Estremamente combattivo	Pericolo per il personale
+3	Molto agitato	Comportamento aggressivo
+2	Agitato	Movimenti non finalizzati
+1	Irrequieto	Ansioso ma non aggressivo
0	Sveglio e calmo	
-1	Assonnato	Non completamente sveglio sostenuto con contatto visivo
-2	Sedazione leggera	Breve risveglio con contatto visivo a seguito di uno stimolo vocale
-3	Sedazione moderata	Movimenti in risposta a stimolazione fisica/ nessun contatto visivo
-4	Sedazione profonda	Nessuna risposta ma movimenti in risposta a stimolazione fisica
-5	Ineccepibile	Nessuna risposta a nessun tipo di stimolazione

*Tabella 1.2 - Scala di sedazione di agitazione di Richmond*

L'analgesia viene ottenuta attraverso l'infusione di farmaci analgesici, tra cui il Remifentanil. Questo farmaco presenta caratteristiche farmacocinetiche uniche che permettono una sua rapida e uniforme eliminazione dal corpo, con conseguente inizio e cessazione dell'azione del medicinale altamente prevedibili. Il Remifentanil ha un rapido declino della concentrazione al sito d'azione (3-5 minuti per il 50%, meno di 15 minuti per l'80%). Queste caratteristiche consentono un rapido inizio e termine dell'effetto, facilitando il controllo preciso durante l'anestesia. Tuttavia, l'effetto rapido del Remifentanil comporta la mancanza di attività analgesica durante il periodo immediatamente successivo alla sua sospensione [8].

Ad ogni modo, è fondamentale sottolineare che il Remifentanil può anche produrre effetti collaterali quali la depressione respiratoria e le alterazioni emodinamiche, soprattutto quando utilizzato in dosi elevate o in combinazione con altri agenti vasodilatatori come il Propofol [9]. Pertanto, la gestione del Remifentanil richiede una valutazione attenta del bilancio rischio-beneficio nel contesto di ciascun paziente e procedura chirurgica.

### **1.3. Fasi dell'anestesia**

L'anestesia durante una procedura chirurgica standard è composta principalmente da tre fasi.

Fase di induzione: è la fase iniziale dell'anestesia, durante la quale le variabili anestetiche (BIS e RASS) vengono portate dai valori di partenza determinati dallo stato di coscienza del paziente ai valori desiderati.

Fase di mantenimento: fase nella quale vengono eseguite le procedure chirurgiche, una volta raggiunti i livelli richiesti delle variabili anestetiche. È importante mantenere un adeguato livello di ipnosi nonostante la comparsa di disturbi, principalmente dovuti a stimoli nocicettivi.

Fase di emergenza: è l'ultima fase dell'anestesia, durante la quale viene interrotta la somministrazione dei farmaci e il paziente tende a risvegliarsi e tornare cosciente dopo 8-10 minuti.

L'elaborato in questione si focalizza sulla fase di induzione dell'anestesia per il raggiungimento dei valori ottimali del BIS e del RASS tramite la somministrazione di Propofol e Remifentanyl.



## Capitolo 2.

### Modello del Paziente

L'utilizzo dell'anestesia durante le procedure chirurgiche ha diversi scopi: in primo luogo consente di indurre rapidamente lo stato di incoscienza, al quale consegue la mancanza di percezione del dolore; inoltre ha il compito di regolare l'analgesia in modo da evitare qualsiasi tipo di risposta alle stimolazioni nocicettive e, infine, è utile a mantenere la stabilità emodinamica e a facilitare una rapida ripresa del paziente in seguito all'operazione. È necessario somministrare dosi farmacologiche differenti in base al target: per indurre rapidamente lo stato di incoscienza e per adeguare il dosaggio al mantenimento dei parametri richiesti si somministrano dosi rapide; mentre per garantire una ripresa veloce post-operazione, la regolazione del dosaggio è impostata in modo differente.

Di conseguenza, per scopi di previsione e controllo dell'anestesia, è fondamentale basarsi su un modello appropriato per catturare i complessi fenomeni fisiologici dell'interazione tra i farmaci e le risposte del paziente. Il modello più efficace è il modello PKPD (farmacocinetico – farmacodinamico), che consiste in una sezione data dal modello compartimentale farmacocinetico (PK) in serie con una sezione data dal modello farmacodinamico (PD), affrontati successivamente [10]. Questo modello può essere descritto attraverso una funzione di trasferimento lineare di quarto ordine [11], ottenuto dalla formula:

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D \quad (1)$$

dove A, B, C, D sono le seguenti matrici

$$A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{1e} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix}; \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; \quad (2)$$

$$C = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1]; \quad D = 0$$

e i termini  $k_{ij}$  sono spiegati in seguito (vedi 2.1.1 e 2.1.2).

## 2.1. Modello compartimentale farmacocinetico e farmacodinamico

Il modello farmacocinetico (PK) è un modello matematico che correla l'andamento nel tempo della dose farmacologica alla sua concentrazione in un compartimento. Il modello farmacodinamico (PD), invece, è un modello matematico che correla l'andamento nel tempo della concentrazione del farmaco al suo effetto nel paziente. I modelli compartimentali in questione sono descrizioni matematiche nelle quali un organismo viene considerato come suddiviso in parti tra di loro comunicanti dette compartimenti. Questi hanno la caratteristica che, al loro interno, le grandezze di interesse si possono considerare uniformi.

I modelli compartimentali PK si basano su distribuzioni normali gaussiane e i loro principi di modellazione si riferiscono alla dipendenza dose-concentrazione attraverso lo studio dei processi di assorbimento, distribuzione ed eliminazione del farmaco nel corpo. Diversamente, la componente farmacodinamica PD correla la concentrazione del farmaco ottenuta dal modello precedente all'effetto osservato presso il sito d'azione [12].

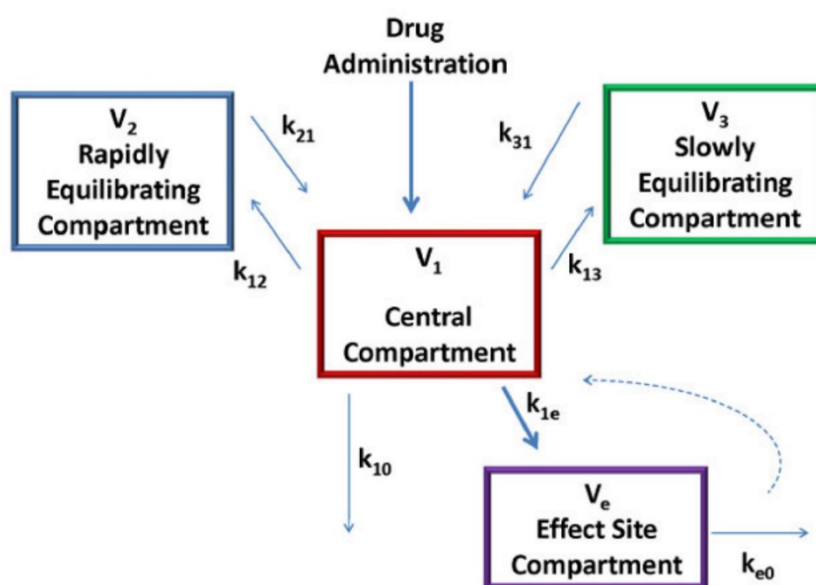


Figura 2.1 Modello compartimentale

Generalmente per descrivere il modello PK del paziente si utilizzano tre compartimenti; il primo, detto anche compartimento centrale, è ad azione rapida, poiché il farmaco è somministrato in esso (sangue) e si distribuisce immediatamente al suo interno.

Il secondo e il terzo compartimento sono definiti anche compartimenti periferici, dove il farmaco si distribuisce in un secondo momento e più lentamente.

Il modello PKPD **Figura 2.1** [11] è utilizzato per il Propofol e per il Remifentanil. I tre compartimenti rappresentano i componenti del modello PK, mentre il compartimento del sito d'azione rappresenta la componente del modello PD. È comune trovare nella letteratura compartimenti individuali associati a tipi di tessuti: nel contesto della TIVA, il compartimento centrale rappresenta il sangue, essendo il sito in cui il farmaco viene somministrato. I compartimenti periferici, uno maggiormente irrorato (es. muscoli) e uno con minore irrorazione (es. grasso), si scambiano tra loro il farmaco indirettamente attraverso il compartimento centrale; inoltre, essi non sono in grado di espellere da soli il medicinale, poiché si suppone che questo venga eliminato solo dal compartimento centrale. A scopo clinico, il modello a tre compartimenti fornisce generalmente un adeguato adattamento per i dati sperimentali farmacocinetici dei farmaci anestetici, mentre il modello farmacodinamico si basa su un compartimento ipotetico definito “sito d'azione” e rappresenta il ritardo tra la concentrazione plasmatica del farmaco e la risposta fisiologica a esso. Difatti la componente PK è lineare e la componente PD è non lineare ed è rappresentata dalla funzione di Hill spiegata in seguito [13].



### 2.1.1. Modello farmacocinetico

Il modello farmacocinetico utilizzato per il Propofol e per il Remifentanyl è rappresentato dalle seguenti equazioni differenziali:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1(t) &= -(k_{10} + k_{12} + k_{13})x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t) \\ \dot{x}_2(t) &= +k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) &= +k_{13}x_1(t) + k_{31}x_3(t)\end{aligned}\tag{3}$$

dove  $x_1$  (mg/ml) indica la concentrazione nel compartimento rapido e  $x_2$  (mg/ml) e  $x_3$  (mg/ml) indicano le concentrazioni nei compartimenti lenti. Le costanti  $k_{ij}$  ( $i, j = 1, 2, 3, i \neq j$ ) rappresentano il flusso di trasferimento della quantità di farmaco dal compartimento  $i$ -esimo al compartimento  $j$ -esimo e  $k_{10}$  rappresenta il tasso di metabolizzazione (eliminazione del farmaco) all'interno del compartimento principale.

I parametri del modello possono essere ottenuti come suggerito in [14], [15] per il Propofol:

$$\begin{aligned}k_{10} &= \frac{C_{l1}}{v_1} \left[ \frac{1}{min} \right] & k_{12} &= \frac{C_{l1}}{v_1} \left[ \frac{1}{min} \right] & k_{13} &= \frac{C_{l3}}{v_1} \left[ \frac{1}{min} \right] \\ k_{21} &= \frac{C_{l2}}{v_2} \left[ \frac{1}{min} \right] & k_{31} &= \frac{C_{l3}}{v_3} \left[ \frac{1}{min} \right] \\ V_1 &= 4.27 [l]; V_2 = 18.9 - 0.39(et\grave{a} - 53) [l]; V_3 = 238 [l]\end{aligned}\tag{4}$$

$$C_{l1} = 1.89 + 0.0456(\text{peso} - 77) - 0.0681(\text{LBM} - 59) + 0.0264(\text{altezza} - 177) \left[ \frac{1}{min} \right]$$

$$C_{l2} = 1.29 + 0.024(\text{et\grave{a}} - 53) \left[ \frac{1}{min} \right]; C_{l3} = 0.836 \left[ \frac{1}{min} \right]$$

$$\text{LBM}_{uomo} = 1.1 * \text{peso} - 128 * (\text{peso}/\text{altezza})^2$$

$$\text{LBM}_{donna} = 1.1 * \text{peso} - 148 * (\text{peso}/\text{altezza})^2$$

dove  $V_i$  ( $i = 1,2,3$ ) rappresenta il volume del  $i$ -esimo compartimento,  $C_{li}$  ( $i = 1,2,3$ ) rappresenta il tasso di clearance del  $i$ -esimo compartimento e LMB indica la massa magra corporea, dalla quale dipende la rapidità di metabolizzazione dei farmaci.

Analogamente i parametri per il Remifentanyl sono ottenuti da [16], [17]:

$$\begin{aligned}k_{10} &= \frac{C_{l1}}{v_1} \left[ \frac{1}{min} \right] & k_{12} &= \frac{C_{l1}}{v_1} \left[ \frac{1}{min} \right] & k_{13} &= \frac{C_{l3}}{v_1} \left[ \frac{1}{min} \right] \\ k_{21} &= \frac{C_{l2}}{v_2} \left[ \frac{1}{min} \right] & k_{31} &= \frac{C_{l3}}{v_3} \left[ \frac{1}{min} \right]\end{aligned}$$

$$V_1 = 5.1 - 0.0201(\text{età} - 40) \text{ [l]}; V_2 = 9.82 - 0.0811(\text{età} - 40) \text{ [l]}; V_3 = 5.42 \text{ [l]}$$

$$C_{l1} = 2.6 + 0.0162(\text{età} - 40) + 0.0191(\text{IBM} - 55) \left[ \frac{1}{\text{min}} \right] \quad (5)$$

$$C_{l2} = 2.05 - 0.0301(\text{età} - 40) \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; C_{l3} = 0.076 - 0.00113(\text{età} - 40) \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]$$

$$\text{LBM}_{\text{uomo}} = 1.1 * \text{peso} - 128 * (\text{peso}/\text{altezza})^2$$

$$\text{LBM}_{\text{donna}} = 1.1 * \text{peso} - 148 * (\text{peso}/\text{altezza})^2$$

dove  $V_i$  ( $i = 1,2,3$ ) rappresenta il volume del  $i$ -esimo compartimento,  $C_{li}$  ( $i = 1,2,3$ ) rappresenta il tasso di clearance del  $i$ -esimo compartimento e LMB indica la massa magra corporea, dalla quale dipende la rapidità di metabolizzazione dei farmaci. Attraverso queste equazioni, il modello PK include la variabilità inter-paziente; infatti, i parametri età, peso, altezza e LBM sono specifici del soggetto stesso.

### 2.1.2. Modello farmacodinamico

Il modello farmacodinamico PD è caratterizzato dalla seguente equazione differenziale di primo ordine, la quale correla la concentrazione del farmaco nel compartimento primario a quella nel compartimento fittizio, definito come compartimento del sito di effetto:

$$\dot{x}_e(t) = +k_{e0}x_e(t) + k_{1e}x_1(t) \quad (6)$$

dove  $k_{e0}$  rappresenta il tasso di metabolismo del farmaco.

La risposta dose-effetto nel modello farmacodinamico del Propofol è rappresentata da un'equazione di Hill non lineare spiegata in seguito, che correla i valori dei profili di concentrazione del farmaco con i valori del suo effetto. Per il Propofol la relazione è data dalla seguente formula [11]:

$$BIS = E_0 - \frac{E_{max} \cdot x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma} \quad (7)$$

dove BIS (spesso definito anche con E) [%] rappresenta l'effetto (previsto) del farmaco,  $E_0$  rappresenta il valore nello stato iniziale senza infusione del medicinale nel paziente e  $x_e$  è la concentrazione nel sito di effetto del farmaco al tempo  $t$ .  $C_{50}$  è la concentrazione necessaria per ottenere il 50% dell'effetto massimo  $E_{max}$  [%] e  $\gamma$  [-] è il coefficiente della funzione di Hill per la sigmoidalità, che ne rappresenta la non linearità.

La funzione di Hill considerata è un modello matematico utilizzato per descrivere la relazione tra il farmaco e la risposta biologica del paziente. Questa funzione illustra alcune caratteristiche osservate nella pratica clinica: presenta una regione lineare intorno a  $C_{50}$  dove piccole variazioni nella concentrazione del medicinale comportano variazioni proporzionali e lineari nella risposta biologica; presenta, inoltre, una regione di saturazione quando  $x_e$  tende a 0 e  $x_e$  tende a  $\infty$  [18].

La **Figura 2.2** [11] rappresenta la curva dose-effetto (di Hill) per i pazienti elencati in seguito (paragrafo 2.2) e dimostra la grande variabilità inter-paziente nella risposta all'ipnosi.

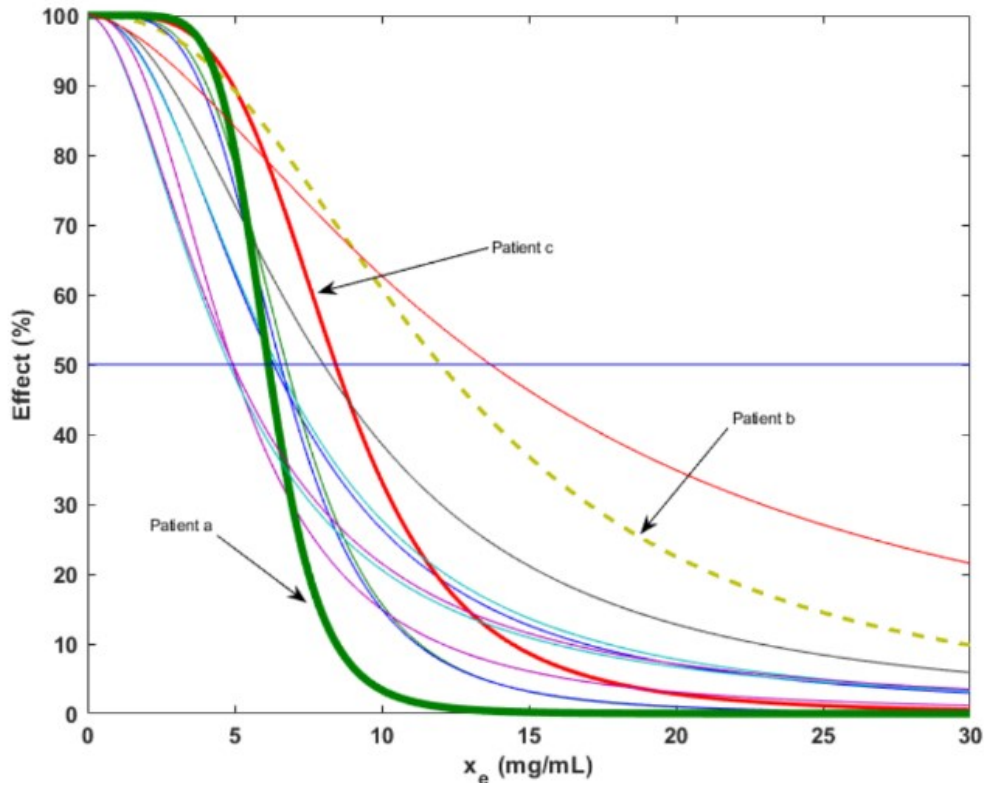


Figura 2.2 Dose-Effetto della curva di Hill

La risposta dose-effetto analgesico nel modello farmacodinamico del Remifentanyl è invece rappresentata dalla seguente formula, dove i tassi di trasferimento del farmaco sono  $k_{e0} = 0.357$  [ $\text{min}^{-1}$ ] e  $k_{1e} = 0.456$  [ $\text{min}^{-1}$ ] [11]

$$RASS = \frac{1}{k_1 \cdot x_e + k_0} \cdot \frac{-2}{s+2} \quad (8)$$

Tuttavia, il Remifentanyl ha anche un'azione ipnotica non indifferente, per la quale si calcola l'Indice Bispettrale imponendo  $C_{50} = 11.4$  [ $\text{ng/ml}$ ] e  $\gamma = 2.5$  per tutti i pazienti.

$$BIS = E_0 - \frac{E_{\max} \cdot x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma} \quad (9)$$

### 2.1.3. Effetto sinergico del Propofol e del Remifentanil

Nella pratica clinica, quando il Remifentanil viene somministrato in combinazione con il Propofol, si verifica una sinergia che riduce del 25% la concentrazione di quest'ultimo necessaria per indurre il livello richiesto di ipnosi e quindi minimizza il rischio di sovradosaggio [19].

Il modello farmacocinetico PK del Propofol non è influenzato dalla co-somministrazione del Remifentanil e, analogamente, il modello farmacocinetico PK del Remifentanil non è influenzato dalla somministrazione del Propofol.

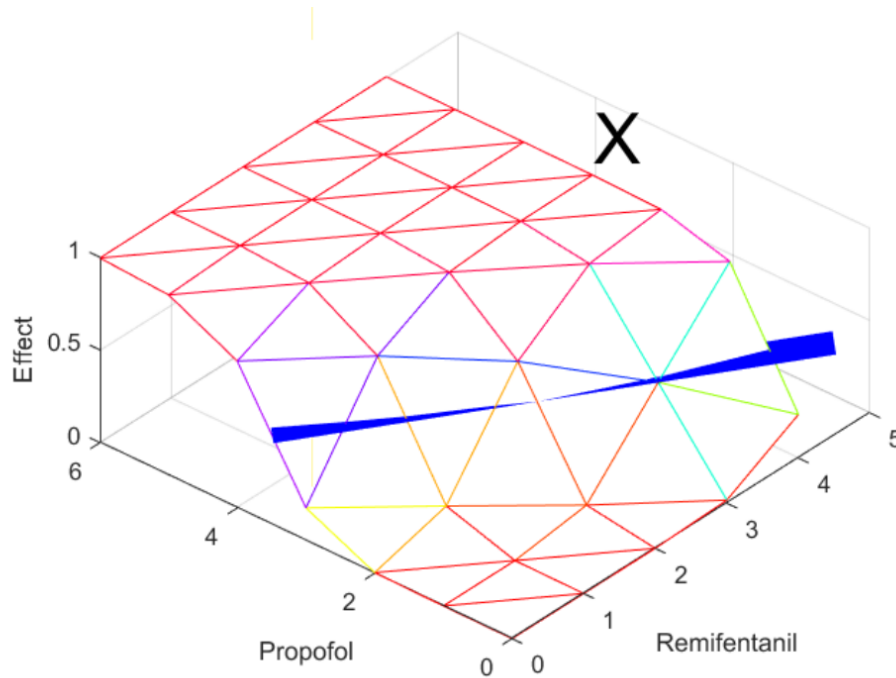
Di conseguenza, la sinergia è attribuita al modello farmacodinamico PD ed è comunemente modellata utilizzando una generalizzazione della curva di Hill a una superficie tridimensionale non lineare illustrata in **Figura 2.3**. Nel modello di superficie vengono utilizzate le concentrazioni dei farmaci effettive  $x_e$  normalizzate in base a  $C_{50}$  per caratterizzare gli effetti sinergici tra i farmaci.

Generalmente, l'effetto combinato  $E$  dei due farmaci è considerato come un nuovo farmaco ed è espresso come una relazione dose-risposta a curva di Hill, in funzione delle concentrazioni normalizzate di Propofol e Remifentanil nei siti d'azione, enunciata in seguito

$$E = \frac{I^Y}{1+I^Y}$$
$$\bar{U}_P = \frac{x_{eP}}{C_{50P}} ; \bar{U}_R = \frac{x_{eR}}{C_{50R}} \quad (10)$$
$$I = \bar{U}_P + \bar{U}_R + \sigma \bar{U}_P \cdot \bar{U}_R$$

con  $I$  indicante il termine di interazione dei due farmaci  $x_{eP}$  e  $x_{eR}$ ,  $\bar{U}_P$  e  $\bar{U}_R$  l'effetto della dose di farmaco normalizzata e  $\sigma$  la quantità di sinergia presente tra i due farmaci.

In **Figura 2.3** si rappresenta la sopracitata superficie tridimensionale ponendo i seguenti parametri:  $\sigma = 0.2$  ,  $\gamma = 10$ ,  $C_{50} = 3.5$  [mg/ml] per il Propofol e  $C_{50} = 4.5$  [ $\mu$ g/ml] per il Remifentanil.



*Figura 2.3 BIS modello tridimensionale: interazione tra Propofol e Remifentanil*

## 2.2. Dataset di pazienti

Considerando i modelli farmacodinamici e farmacocinetici per i due medicinali presentati precedentemente, è ora possibile descrivere il controllore e le simulazioni svolte nella somministrazione dei farmaci anestetici.

Queste simulazioni sono state eseguite su un dataset di 24 pazienti, i cui valori biometrici sono riportati nella **Tabella 2.1**. I profili dei pazienti sono stati creati artificialmente per imitare il più possibile la realtà, riflettendo la variabilità tra i pazienti [11].

<b>Paziente</b>	<b>Età (anni)</b>	<b>Altezza (cm)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Sesso</b>	<b>BMI</b>	<b>IBM</b>	<b>E<sub>0</sub></b>	<b>E<sub>max</sub></b>	<b>C<sub>50</sub> (mg/ml)</b>	<b>γ</b>
1	74	164	88	M	32.7	60	98	2	2.5	3
2	67	161	69	M	26.6	53	96	1	4.6	2
3	75	176	101	M	32.6	69	100	4	5	1.6
4	69	173	97	M	32.4	67	91	3	1.8	2.5
5	45	171	64	M	21.9	52	94	2	6.8	1.78
6	57	182	80	M	24.2	62	89	1	2.7	2.8
7	74	155	55	M	22.9	44	95	2	1.7	3.5
8	71	172	78	M	26.4	60	86	1	7.8	2.9
9	65	176	77	M	24.9	60	100	6	2.9	1.88
10	72	192	73	M	19.8	62	98	3	3.9	3.1
11	69	168	84	M	29.8	60	90	2	2.3	3.1
12	60	190	92	M	25.5	71	94	3	4.8	2.1
13	61	177	81	M	25.9	62	96	4	2.5	3
14	54	173	86	M	27.5	63	93	4	2.5	3
15	71	172	83	M	28.1	62	87	2	4.3	1.9
16	53	186	114	M	33	77	97	3	2.7	1.6
17	72	162	87	M	33.2	59	85	1	4.5	2.9
18	61	182	93	M	28.1	69	100	5	2.7	1.78
19	70	167	77	M	27.6	58	97	2	6.8	3.1
20	69	168	82	M	29.1	60	92	1	9.8	1.6
21	69	158	81	M	32.4	55	98	4	3.2	2.1
22	60	165	85	M	31.2	60	99	4	5.1	2.51
23	70	173	69	M	23.1	56	88	1	3.67	3.1
24	56	186	99	M	28.6	73	95	2	5.8	2.3

*Tabella 2.1 Dataset di Pazienti*







## Capitolo 3.

### Simulatore

Il simulatore utilizzato nell'elaborato prende spunto dal simulatore Open Source programmato in Matlab & Simulink attraverso la piattaforma software MathWorks(R) [11].

#### 3.1. Struttura del simulatore

Come mostrato in **Figura 3.1**, il simulatore include due ingressi e due uscite, per questo motivo è un simulatore multi-input e multi-output (MIMO).

In prossimità degli ingressi sono rappresentati i tassi di infusione dei farmaci Propofol e Remifentanil, mentre le uscite prendono il nome di variabili anestetiche BIS e RASS. Il tasso di infusione del Propofol è espresso in  $[\text{mg}/(\text{kg min})]$ , invece il tasso di infusione del Remifentanil in  $[\mu\text{g}/(\text{kg min})]$ .



*Figure 3.1 Struttura del simulatore*

I modelli utilizzati sono quelli descritti nella Sezione 2.1, implementati attraverso una combinazione di strumenti Matlab e blocchi Simulink.

All'interno del simulatore sono stati inclusi un valore minimo di infusione del farmaco pari a 0, poiché non è possibile somministrare dosi negative di medicinale e rimuovere il farmaco una volta iniettato, e i valori massimi di saturazione di Propofol e Remifentanil, dipendenti dal volume del compartimento centrale  $V_1$  del modello PK (vedi Sezione 2.1.1) e dal peso del paziente.

Il simulatore in questione è stato implementato a tempo discreto con tempo di campionamento  $T_s$  pari a 20 s e quantizzato utilizzando la funzione round (arrotondamento all'intero più vicino) per le variabili anestetiche, poiché nella loro stima non possono essere considerati valori decimali.

La **Tabella 3.1** descrive le interazioni tra gli ingressi e le uscite del simulatore. Il Propofol ha un effetto diretto (rappresentato con due frecce) sull'Indice Bispettrale, mentre il Remifentanil ha un effetto diretto sulla scala RASS. I modelli di interazione considerano anche l'effetto sinergico (rappresentato con una freccia) tra il Propofol e il Remifentanil sull'Indice BIS. La freccia rivolta verso il basso indica che aumentando il tasso di infusione del farmaco, l'indice della variabile corrispondente diminuisce in valore.

FARMACO	BIS	RASS
Propofol	↓ ↓	×
Remifentanil	↓	↓ ↓

*Tabella 3.1 Effetto farmaci*

Il simulatore in questione è progettato senza includere disturbi, più comunemente causati dalle stimolazioni chirurgiche o da altre stimolazioni nocicettive che agiscono come ingressi nel modello; e anche da azioni dell'anestesista, causati da eventi come incisioni o altre procedure chirurgiche durante la fase di mantenimento. Questa scelta è fatta in quanto in questo elaborato viene analizzata principalmente la fase di induzione, come spiegato nella Sezione 1.3

### 3.2. Obiettivi di controllo

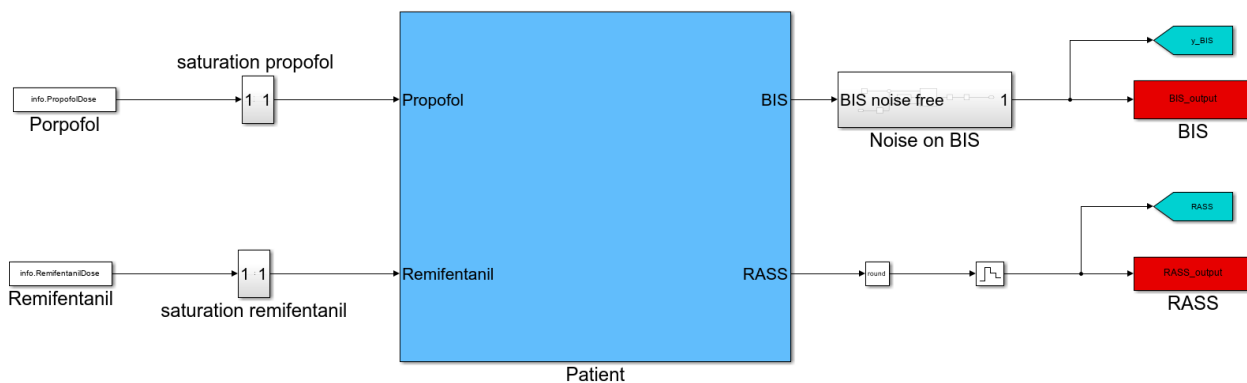
Come già trattato nell'Introduzione e nella Sezione 1.1, durante una procedura chirurgica standard ci sono tre fasi di anestesia; tuttavia, in questa tesi viene analizzata principalmente la fase di induzione. Dal punto di vista di un sistema di controllo, la fase in questione può essere considerata come un compito di inseguimento e di raggiungimento del valore desiderato (definito anche come set -point).

In riferimento agli obiettivi del controllo dell'anestesia, nella **Tabella 3.2** sono riportati i valori di base, i valori target e gli intervalli di sicurezza delle variabili anestetiche.

Variabile di controllo	Valore Basale	Valore Target	Range sicuro
BIS	100	50	[60 – 40]
RASS	0	-4	[+4 – (-5)]

*Tabella 3.2 Variabili di controllo e valori target*

### 3.3. Simulazione a circuito aperto



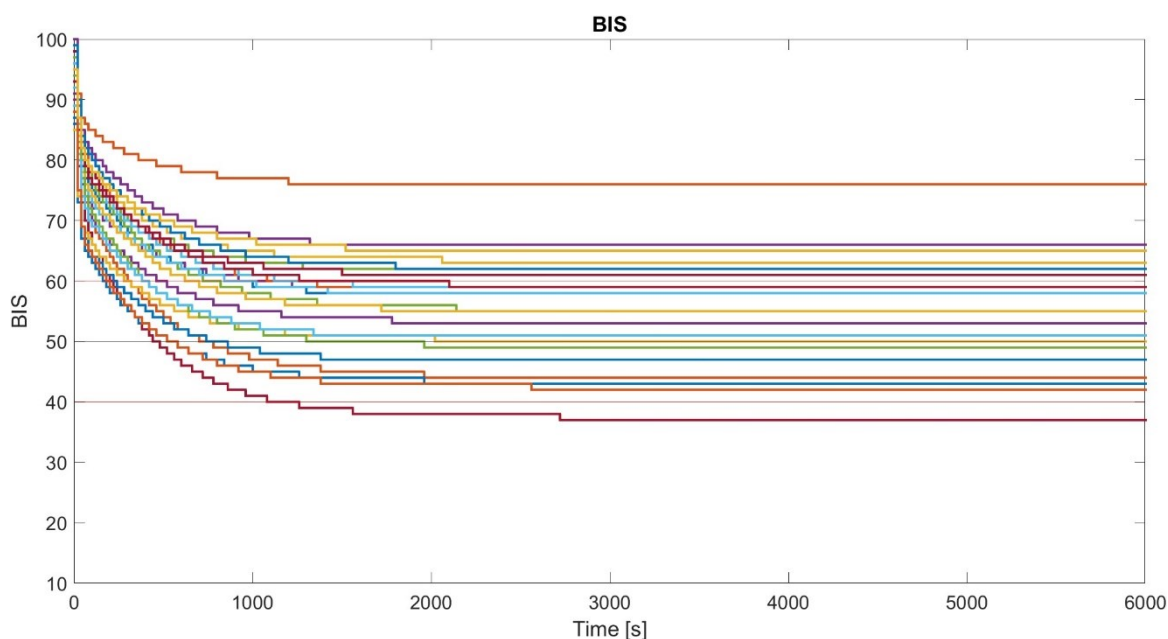
*Figura 3.2 Simulatore a circuito aperto*

In questa sezione vengono presentati i risultati ottenuti dalla simulazione a circuito aperto **Figura 3.2** di durata pari a 6000 secondi, nello specifico inerenti alla fase di induzione dell'anestesia. Le velocità di infusione dei farmaci sono state modellate come gradini, le cui ampiezze sono state impostate ai valori riportati nella **Tabella 3.3**.

Farmaco	Dosaggio di infusione
Propofol [mg/ ml]	0.5
Remifentanil [ $\mu$ g/ml]	1

*Tabella 3.3 Dosaggio di infusione*

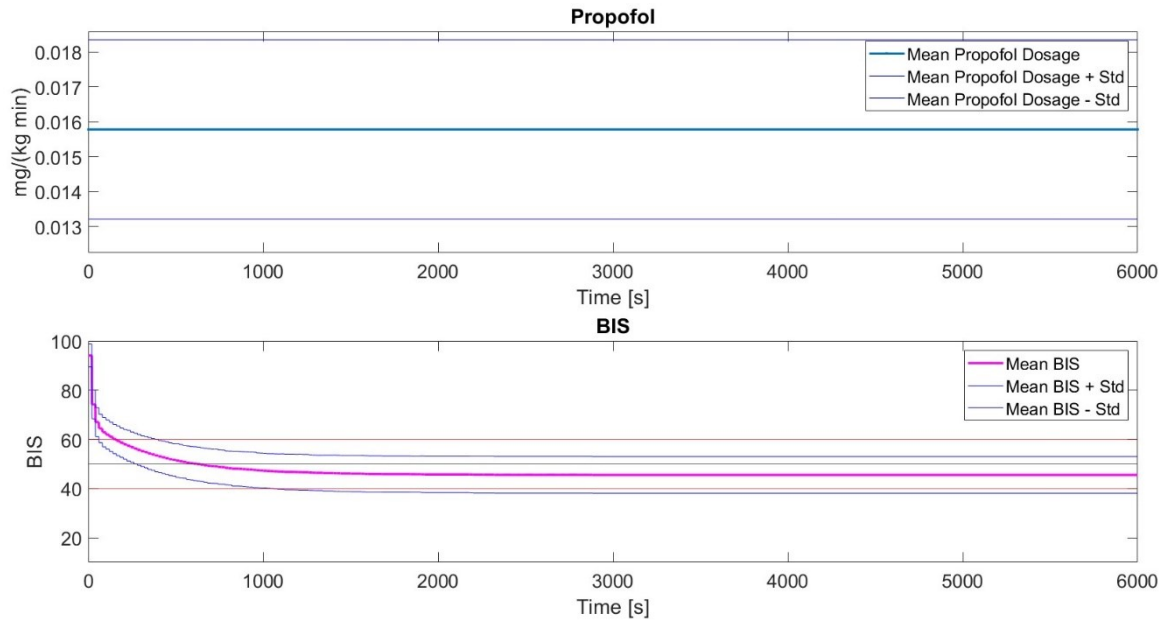
Osservando la **Figura 3.3**, si può notare che le prestazioni della somministrazione a circuito aperto del Propofol non sono accettabili, poiché solo 11 dei 24 pazienti presentano un Indice Bispettrale nell'intervallo desiderato (40 – 60). Il valore massimo di BIS ottenuto in questa fase di induzione è pari a 76 e il valore minimo corrisponde a 37; entrambi i valori, dunque, non sono accettabili per una procedura di anestesia generale. Inoltre, il tempo necessario per raggiungere il valore target è troppo elevato, circa pari a 3000 secondi, rispetto ai 60 secondi richiesti.



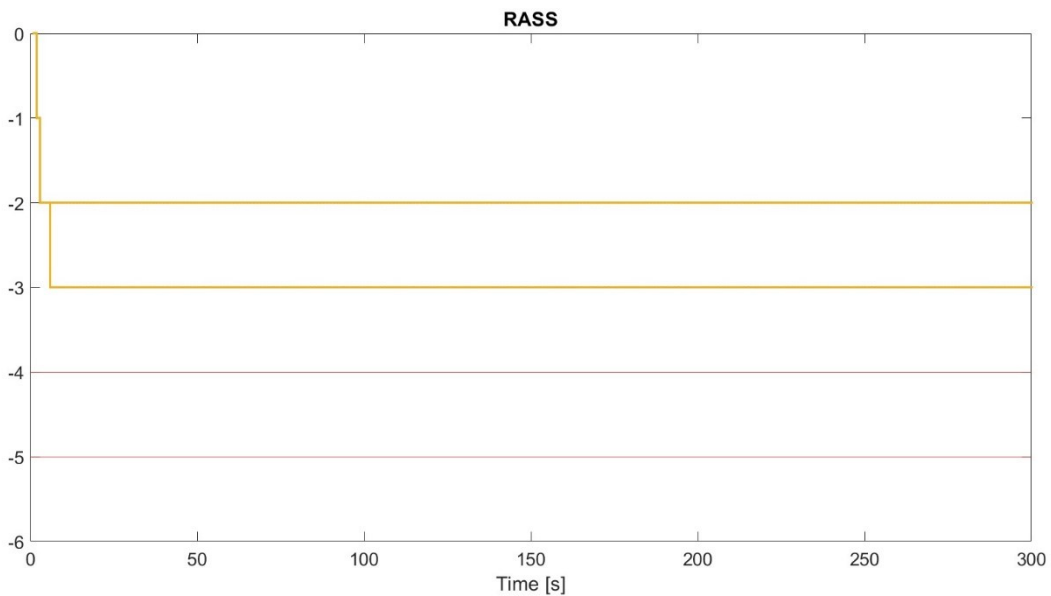
*Figura 3.3 Valore BIS infusione circuito aperto*

Dalla **Figura 3.4**, indicante il valore medio di Propofol somministrato a tutti i pazienti e il valore medio di BIS ottenuto per tutti i pazienti, si nota che la somministrazione a circuito aperto non dà risultati soddisfacenti.

Di conseguenza si conferma la necessità di un controllo a circuito chiuso, dal momento che l'amministrazione a circuito aperto del Propofol non può gestire adeguatamente la variabilità tra i pazienti.



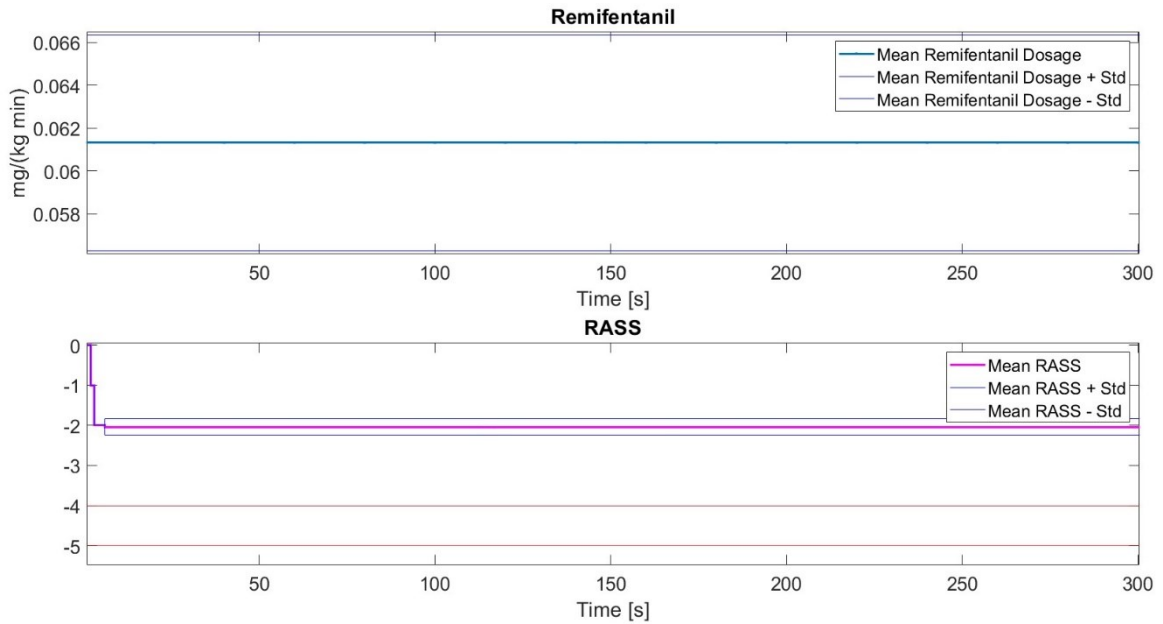
*Figura 3.4 Valori medi di Propofol e BIS*



*Figura 3.5 Valore RASS infusione circuito aperto*

La **Figura 3.5** mostra il punteggio RASS in risposta alla somministrazione a circuito aperto del Remifentanil: anche in questo caso non si è raggiunto il set-point. In modo particolare nessuno dei pazienti ha un indice RASS all'interno dell'intervallo richiesto (vedi Tabella 1.8), in quanto tutti i punteggi corrispondono al valore -2 o -3. Il tempo di stabilizzazione del RASS è analogo per tutti i soggetti, con un valore di circa 10 secondi.

Come si può notare dalla **Figura 3.6**, con al suo interno il valore medio di Remifentanil somministrato e il valore medio di RASS ottenuto, la somministrazione a circuito aperto non dà risultati adeguati per un'anestesia generale. Per questo motivo si riconferma la necessità di un controllo a circuito chiuso anche per questo farmaco.



*Figura 3.6 Valore medio di Remifentanil e di RASS*







## Capitolo 4.

### Sistema di controllo a circuito chiuso

I sistemi a circuito chiuso sono composti dai seguenti componenti: il sistema controllato (in questa simulazione, il paziente sottoposto a TIVA), le variabili di controllo (gli output, ovvero BIS e RASS), i valori target desiderati (vedi 1.1 e 1.2), le variabili da controllare (gli input, ovvero i flussi di infusione dei farmaci) e infine il controllore.

Questo sistema monitora le variabili di controllo (BIS, RASS, ecc.) e apporta regolazioni in risposta alla somministrazione di uno o più agenti, al fine di mantenere le variabili di uscita all'interno dell'intervallo previsto tramite un algoritmo dedicato [20].

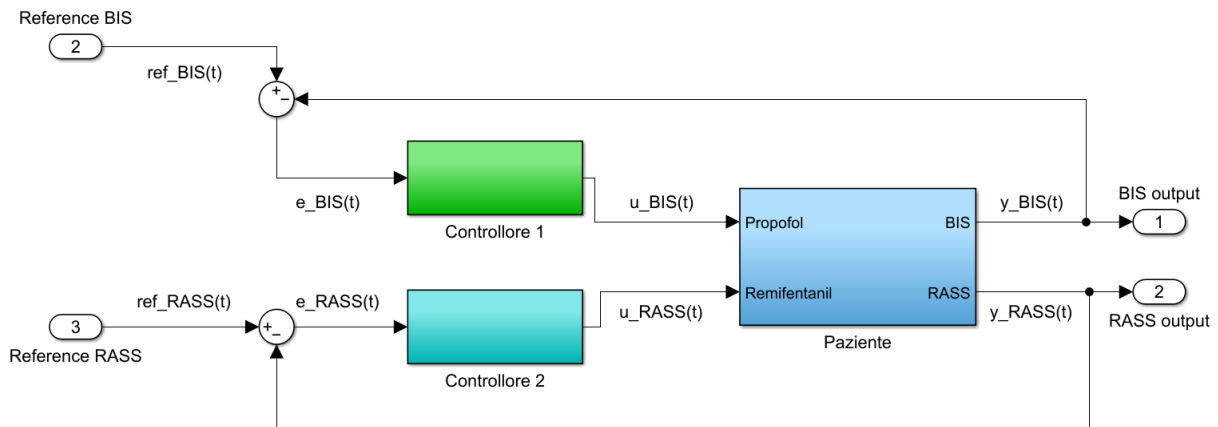
Il controllo a circuito chiuso di un sistema multi-input multi-output MIMO può essere definito in generale come il raggiungimento e il mantenimento dei valori di riferimento, mediante i quali il controllore adatta gli ingressi multipli del sistema (variabili controllate) in base al feedback dalle uscite multiple del sistema (variabili di controllo).

Nell'anestesia, il controllo può essere considerato soddisfacente quando si verifica una rapida risposta transitoria senza un'ampia sottoelongazione nella fase di induzione e quando si mantiene il valore dell'Indice Bispettrale (BIS) e del RASS il più vicino possibile al valore desiderato nella fase di mantenimento. Quando questo si verifica si ha il raggiungimento e il successivo mantenimento a lungo termine dei valori target, oltre alla stabilizzazione del sistema attraverso la reiezione del disturbo (dato dalla stimolazione chirurgica) e la robustezza contro la variabilità intra ed inter-paziente. La presentazione di questo argomento ha tratto principalmente ispirazione dall'approccio proposto in [13].

Il problema di ottimizzazione del controllore deve essere risolto separatamente per il conseguimento e il raggiungimento del valore target (nella fase di induzione) e per la reiezione del disturbo (nella fase di mantenimento).

Questo approccio consente di esaminare separatamente le migliori prestazioni ottenibili dal controllore nelle due fasi del paradigma dell'anestesia; tuttavia, in questo elaborato ci si è focalizzati sull'ottimizzazione del controllore nella fase di induzione per il raggiungimento del valore target all'interno della simulazione.

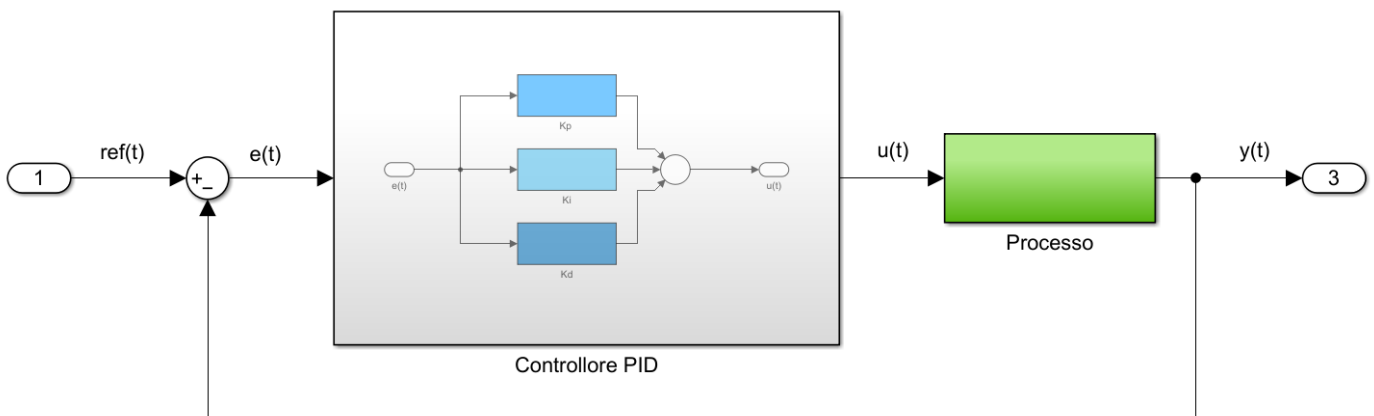
Nella **Figura 4.1**, che mostra lo schema di controllo a ciclo chiuso,  $ref\_BIS(t)$  e  $ref\_RASS(t)$  sono i segnali di riferimento,  $e\_BIS(t)$  e  $e\_RASS(t)$  sono gli errori di controllo,  $u\_BIS(t)$  e  $u\_RASS(t)$  sono i segnali di ingresso del sistema e  $y\_BIS(t)$  e  $y\_RASS(t)$  sono i segnali in uscita dal sistema. Il diagramma a blocchi in questo caso contiene un feedback determinato dal seguente errore  $e(t) = ref(t) - y(t)$ .



*Figura 4.1 Schema di controllo a circuito chiuso*

#### 4.1. Controllore Proporzionale Integrale Derivativo

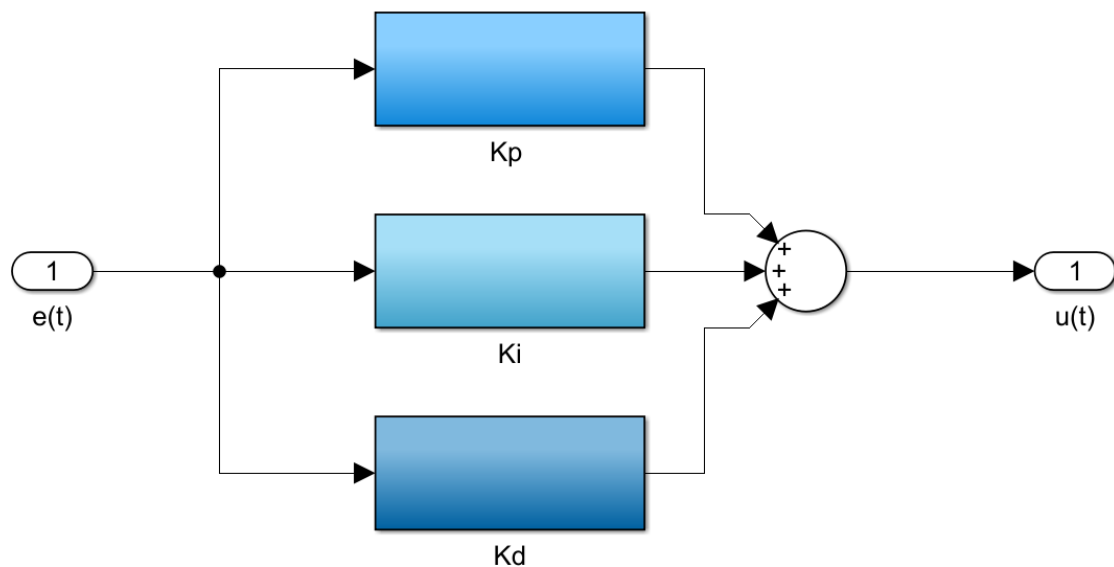
Per eseguire il controllo a circuito chiuso **Figura 4.2** dei flussi di infusione dei farmaci anestetici, è stato progettato un controllore Proporzionale-Integrale-Derivativo (PID).



*Figura 4.2 Schema controllore a circuito chiuso*

Il controllore PID è un algoritmo di controllo classico ampiamente utilizzato nei circuiti di feedback che può essere implementato in forme diverse, come un controllore autonomo o come parte di un sistema di controllo digitale. La sua importanza risiede nella sua capacità di ottenere una rapida risposta transitoria e nella abilità di ridurre l'errore in stato stazionario.

È composto da tre componenti **Figura 4.3**, quindi nella sua forma base è determinato dalla somma di tre termini di controllo determinati dai parametri  $K_P$ ,  $K_I$  e  $K_D$ , ognuno dei quali agisce sul sistema.



*Figura 4.3 Schema controllore PID*

Il termine  $K_P$ , definito anche guadagno proporzionale, è una costante che lega algebricamente l'ingresso  $e(t)$  e l'uscita  $u(t)$  ed è direttamente proporzionale all'errore di controllo, infatti attua una correzione proporzionale pari a:

$$u_p(t) = K_P \cdot e(t) \quad (11)$$

Al crescere di  $K_P$  la velocità di risposta del sistema migliora, ma, ne diminuisce la stabilità, aumentando le oscillazioni e l'instabilità, oltre a causare possibili sovraelongazioni o sottoelongazioni. Inoltre il solo controllore proporzionale potrebbe portare a discostare l'uscita del sistema dal valore target e quindi causerebbe la presenza di un errore anche a regime stazionario.

Si deve quindi scegliere un guadagno proporzionale che dia una risposta ottimale all'uscita senza causare oscillazioni indesiderate.

Per ovviare al possibile errore a regime stazionario interviene il termine  $K_I$ , definito anche guadagno integrale; ovvero è una costante proporzionale all'integrale dell'errore di controllo, la quale attua una correzione proporzionale pari all'integrale nel tempo dell'errore in ingresso:

$$u_I(t) = K_I \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau \quad (12)$$

Questo significa che la costante  $K_I$  mitiga l'influenza del segnale di riferimento  $r(t)$  sul sistema; infatti, l'integrale dell'errore aumenta finché esso è positivo e diminuisce quando  $e(t)$  assume valori negativi. Il termine  $K_I$  può essere definito tramite la costante di tempo integrale  $T_I$  nel modo seguente:

$$K_I = \frac{K_P}{T_I} \quad (13)$$

L'effetto di integrazione, allora, è tanto maggiore quanto più  $T_I$  è ridotta; tuttavia, un'eccessiva riduzione della costante di tempo integrale può causare delle forti oscillazioni che richiedono tempo prima di stabilizzarsi. Viceversa, aumentando  $T_I$  è possibile eliminare completamente l'effetto dell'integrale.

Infine, il termine  $K_D$ , definito anche guadagno derivativo, è una costante che lega la derivata dell'ingresso  $e(t)$  e l'uscita  $u(t)$  ed è direttamente proporzionale alla velocità di variazione dell'errore di controllo, difatti attua una correzione derivativa pari a:

$$u_D(t) = K_D \frac{d[e(t)]}{dt} \quad (14)$$

Il termine  $K_D$  può essere definito tramite la costante di tempo derivativo  $T_D$  nel modo seguente:

$$K_D = K_P \cdot T_D \quad (15)$$

Quest'ultimo parametro tiene conto delle rapide variazioni dell'errore, derivando il segnale che si trova al suo ingresso, e ha la funzione di anticipare la futura azione correttiva, riducendo le oscillazioni del segnale attorno al valore d'uscita.

Quindi nel complesso il controllore PID ha una struttura data dalla somma dei tre componenti  $u_P$ ,  $u_I$  e  $u_D$ :

$$u(t) = u_p + u_I + u_D = K_P \cdot e(t) + K_I \cdot \int_0^t e(\tau) d\tau + K_D \frac{d[e(t)]}{dt} \quad (16)$$

E può essere rappresentato dalla seguente funzione di trasferimento:

$$C(s) = K_P \left( 1 + \frac{1}{sT_I} + sT_D \right) \quad (17)$$

Il controllo PID è una strategia studiata approfonditamente per la regolazione dell'anestesia. Questa tecnica di controllo applica delle correzioni accurate alle variabili manipolate in base all'errore  $e(t)$  ottenuto e, se regolata correttamente, è in grado di portare il livello di ipnosi e di analgesia al valore desiderato.

I vantaggi pratici di questo metodo sono molteplici: consente un approccio più personalizzato, minimizza la possibilità del sovradosaggio o del sottodosaggio accidentale, ma soprattutto permette un'ottimizzazione del regime di dosaggio dei farmaci, rendendo le risposte transitorie rapide fino al raggiungimento del valore stazionario di riferimento delle variabili controllate.

In aggiunta, i vari test di simulazione confermano che i sistemi a circuito chiuso basati su questo tipo di controllore sono anche robusti rispetto alla variabilità inter-pazienti e intra-paziente [11], [13].

In **Figura 4.4** è rappresentato lo schema del circuito chiuso utilizzato per determinare i valori di infusione dei medicinali necessari per ottenere i valori target di Propofol e Remifentanil. In questo caso sono stati implementati due controllori PID, uno attinente all'infusione del Propofol e l'altro attinente all'infusione del Remifentanil.

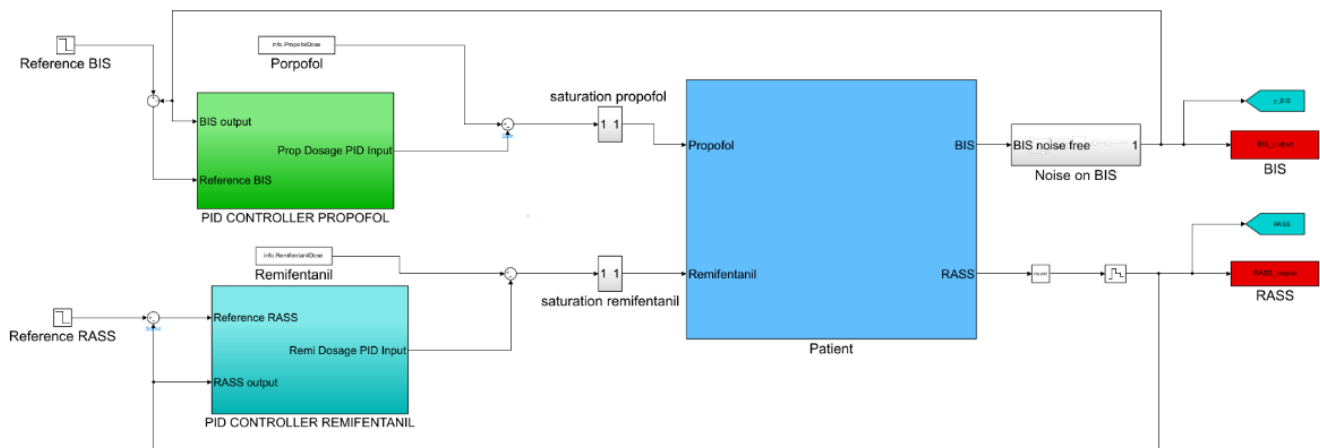


Figura 4.4 Schema a circuito chiuso

## 4.2. Fase di induzione

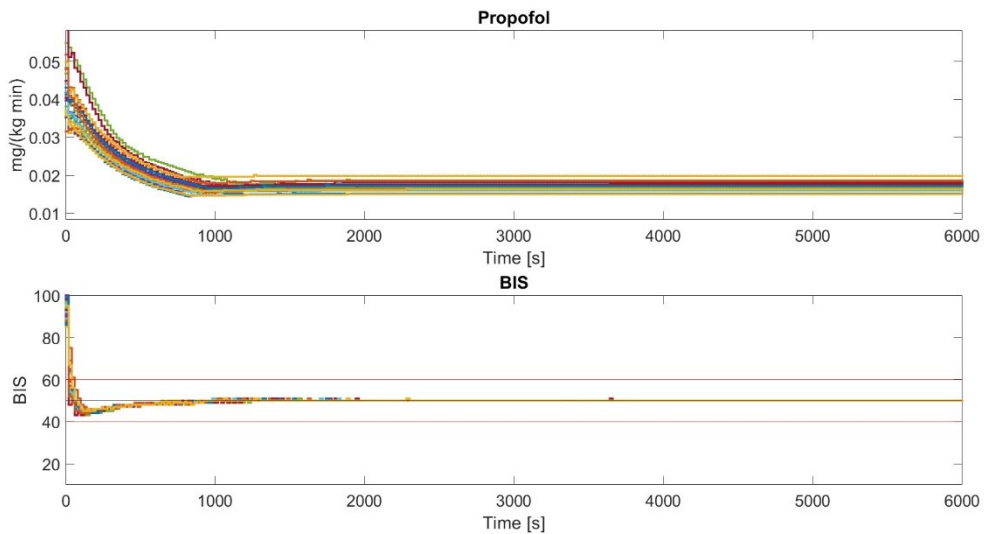
Attraverso l'applicazione dello schema a circuito chiuso mostrato in **Figura 4.4** si è stati in grado di costruire un controllore che ha permesso di ottenere i valori desiderati dell'Indice Bispettrale e del RASS.

La simulazione è stata condotta utilizzando i dosaggi di infusione riportati in **Tabella 3.2** e scegliendo i valori dei parametri  $K_P$ ,  $K_I$  e  $K_D$  (vedi 4.1) riportati in **Tabella 4.1** dei controllori PID per il Propofol e per il Remifentanil. La messa a punto è stata quindi regolata manualmente, considerando in modo specifico la fase di induzione.

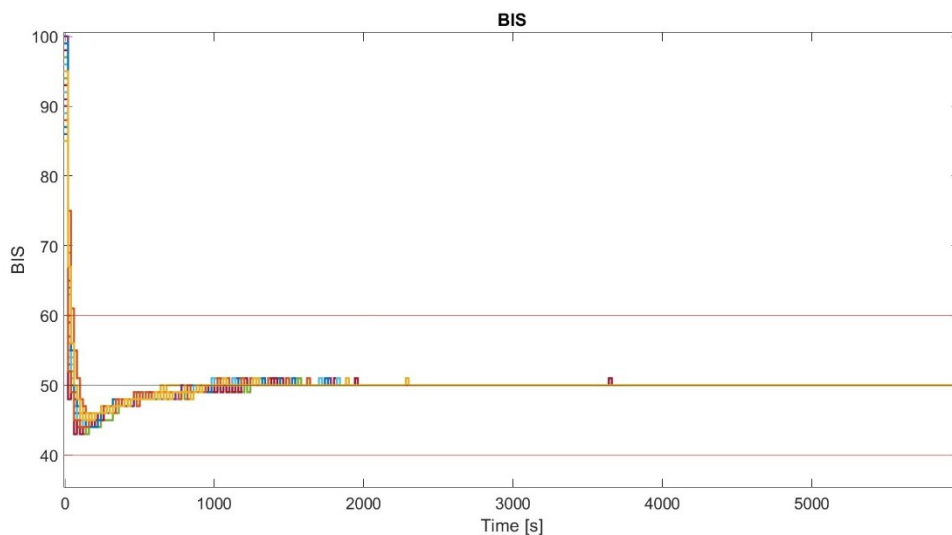
Farmaco	$K_P$	$K_I$	$K_D$
<b>Propofol</b>	0.007 [mg/(kg min)]	0.0002 [mg/(kg min <sup>2</sup> )]	0.003 [mg/kg]
<b>Remifentanil</b>	0.003 [µg/(kg min)]	0.0006 [µg/(kg min <sup>2</sup> )]	0.002 [µg/kg]

Tabella 4.1 Tuning di parametri PID per fase di induzione

Come mostrato in **Figura 4.5**, nel pannello superiore sono riportati gli andamenti delle infusioni di Propofol al variare del tempo per ciascuno dei 24 soggetti e nel pannello inferiore è riportato l'andamento temporale dell'indice bispettrale per ciascun paziente. Quest'ultimo rientra nell'intervallo richiesto in circa 60 secondi per tutti i pazienti: l'indice di 16 dei 24 pazienti si trova nell'intervallo in meno di 45 secondi. Tuttavia, è presente una sottoelongazione che porta il valore dell'indice BIS a 46 per tutti i pazienti; questo è comunque un valore compreso nel range sicuro per l'anestesia generale. In circa 800 secondi gli indici BIS di tutti i pazienti si ritrovano al valore desiderato pari a 50.



*Figura 4.5 Valori di indice BIS e Propofol nella fase di induzione*

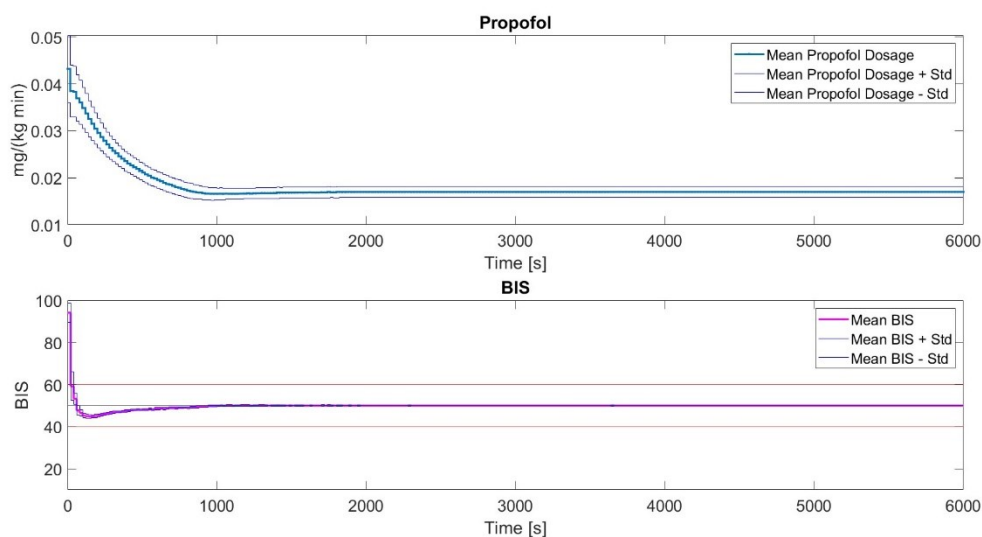


*Figura 4.6 Valori indice BIS*



La **Figura 4.6** rappresenta l'andamento dell'Indice Bispettrale al variare del tempo per ognuno dei 24 pazienti. Come si può notare, il valore iniziale di BIS è diverso tra i vari pazienti e si ritrova nel range tra 85 e 100; dopo circa 60 secondi gli indici di tutti i pazienti rientrano nell'intervallo richiesto, scendendo fino a un valore minimo di 46 per circa 120 secondi. Infine, un primo paziente raggiunge il valore target pari a 50 in circa 650 secondi, seguito poi dagli altri pazienti che lo raggiungono in circa 800 secondi.

In **Figura 4.7**, in modo particolare, nel pannello superiore è riportato l'andamento medio dell'infusione di Propofol al variare del tempo e nel pannello inferiore è riportato l'andamento temporale dell'Indice Bispettrale medio, dato dalla media degli indici bispettrali di tutti i pazienti al variare del tempo.

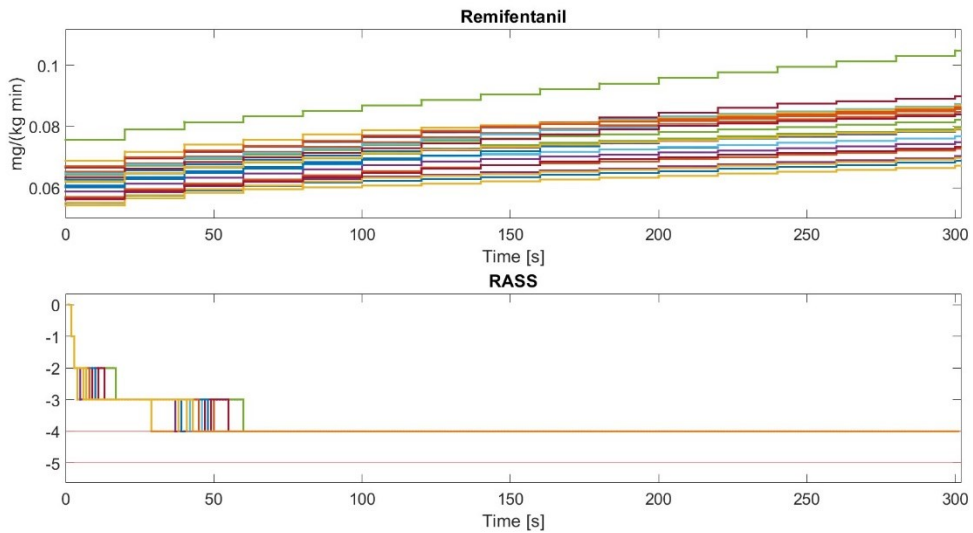


*Figura 4.7 Valori medi di BIS e Propofol*

Quindi, nonostante il controllore PID funzioni in modo adeguato e sia in grado di portare l'indice BIS nel range richiesto in meno di 60 secondi, la sua implementazione potrebbe essere migliorata in modo da non avere una sottoelongazione e soprattutto cercando di raggiungere più velocemente il valore ideale pari a 50, riducendo il tempo di assestamento.

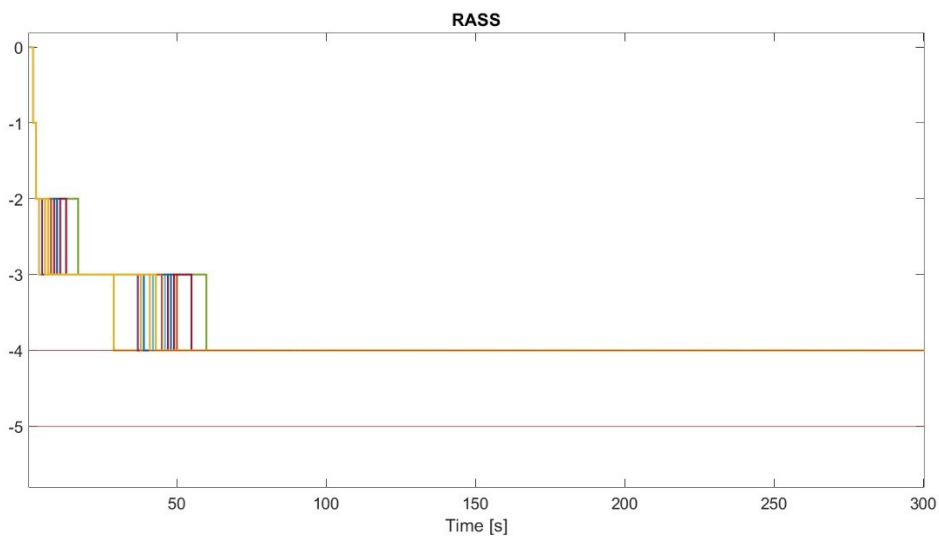
La **Figura 4.8** rappresenta gli andamenti temporali dell'infusione di Remifentanil e dell'indice RASS per ognuno dei pazienti. Nello specifico, nel pannello superiore sono riportati gli andamenti delle infusioni di Remifentanil al variare del tempo per ciascuno dei 24 soggetti e nel pannello inferiore è riportato l'andamento temporale del RASS per ciascun paziente.

Come si può constatare in questo caso il valore iniziale di RASS è pari a 0 per tutti i pazienti, in seguito il tempo necessario a raggiungere l'indice -4 varia a seconda del paziente: il primo paziente a raggiungere il valore target ci impiega 30 secondi.



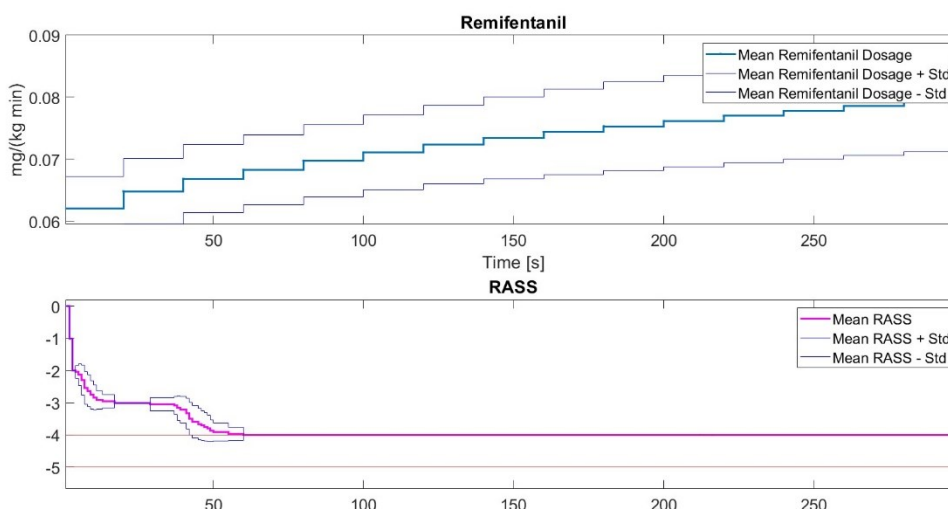
*Figura 4.8 Valori di RASS e Remifentanil nella fase di induzione*

In **Figura 4.9** è rappresentato l'indice della scala di agitazione – sedazione al variare del tempo per ognuno dei pazienti. Come si può notare il valore target della scala di agitazione – sedazione RASS, pari a -4, viene raggiunto in 60 secondi da tutti i pazienti. In modo particolare 22 dei pazienti lo raggiungono in 50 secondi. Inoltre, in questo caso, non si è in presenza di sottoelongazione e di conseguenza il tempo di assestamento è pari a 60 secondi.



*Figura 4.9 Valori di RASS*

In **Figura 4.10** sono rappresentati gli andamenti medi al variare del tempo di Remifentanil e RASS; nel primo pannello è rappresentata l'infusione media di Remifentanil nel tempo, si può vedere come questa continua a crescere nel tempo, nel secondo pannello è rappresentato l'andamento temporale del valore medio di RASS per tutti i pazienti. Come si può constatare la variabilità maggiore del valore RASS avviene tra i 35 e 60 secondi, dove l'indice varia da -3 a -4 e raggiunge il valore target.



*Figura 4.10 Valori di RASS*

Infine, si può verificare che i due controllori PID implementati sono in grado di raggiungere adeguatamente il valore target di BIS e di RASS e la performance del secondo PID è nettamente migliore rispetto a quella del primo PID utilizzato per ottenere il valore desiderato dell'indice. Si dovrebbe riuscire a realizzare un PID per la regolazione del Propofol con dei parametri specifici che permetta di non incorrere in una sottoelongazione e che abbia un minore tempo di assestamento.





## Conclusione

In questo elaborato è stata condotta un'analisi sull'uso e sull'implementazione dei controllori PID per la somministrazione di Propofol e di Remifentanil al fine di controllare la profondità dell'ipnosi e l'analgesia durante la fase di induzione dell'anestesia generale. In particolare, la regolazione dei parametri PID è stata eseguita manualmente, considerando un gruppo di pazienti rappresentativo e sottolineando la necessità di parametri diversi nelle fasi di induzione e di mantenimento.

Analizzando i risultati ottenuti, si può concludere che le prestazioni ottenute con un controllore PID appositamente tarato per questo compito sono pienamente efficaci e migliori rispetto a quelle di un controllo manuale. I controllori PID correttamente regolati sono in grado di fornire un rapido tempo di assestamento con una sottoelongazione accettabile; inoltre in letteratura si è dimostrato che questi garantiscono una soddisfacente capacità di reiezione ai disturbi [11], [21].

Ad oggi la somministrazione controllata di farmaci è, solitamente, effettuata mediante sistemi di infusione controllati da target a circuito aperto (TCI). Essi mantengono un tasso di infusione costante dei medicinali, utilizzando i principi della farmacocinetica e della farmacodinamica per determinare le concentrazioni target nel sito d'azione [22]. L'anestesista è coinvolto nel circuito di controllo selezionando le dosi o le concentrazioni target iniziali e regolandole in base alla valutazione peri-operatoria dello stato del paziente.

Tuttavia, è stato dimostrato che i sistemi di controllo a circuito chiuso nella somministrazione di farmaci durante l'anestesia hanno prestazioni migliori e garantiscono una maggiore sicurezza al paziente. Infatti, questi controllori permettono di ottimizzare efficacemente il dosaggio dei farmaci, consentendo un approccio personalizzato e una terapia che ha una maggiore riproducibilità [23]; hanno prestazioni migliori rispetto al controllo manuale, garantendo una migliore stabilità dei punti di riferimento [24], e sono in grado di minimizzare sovradosaggi o sottodosaggi accidentali, spesso causati da distrazioni o bias degli operatori [21].

Infine, i sistemi di controllo a circuito chiuso riducono il carico di lavoro degli operatori, consentendo loro di concentrarsi su decisioni cliniche di emergenza, e sono nettamente più economici, rendendo quindi questa tecnologia un'opportunità nelle regioni sottosviluppate e con risorse minime.



## Bibliografia

- [1] S. Gazzanelli, G. Cavallaro, M. Miccini, D. Crocetti, M. Tarallo, F. Accarpio, G. Fanello, D. Biacchi, C. Guerra, M.V. Ranieri «Total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol and remifentanyl during operative endoscopy tracheobronchial laser therapy», *Clin Ter*, vol. 174, n. 4, pagg. 331–335, lug. 2023, doi: 10.7417/CT.2023.2446.
- [2] T. A. Bowdle, «Depth of Anesthesia Monitoring», *Anesthesiology Clinics of North America*, vol. 24, n. 4. pagg. 793–822, dicembre 2006. doi: 10.1016/j.atc.2006.08.006.
- [3] C. Rosow e P. J. Manberg, «Bispectral index monitoring», *Anesthesiol Clin North Am*, vol. 19, n. 4, pagg. 947–966, dic. 2001, doi: 10.1016/S0889-8537(01)80018-3.
- [4] M. D. Kertai, E. L. Whitlock, e M. S. Avidan, «Brain Monitoring with Electroencephalography and the Electroencephalogram-Derived Bispectral Index During Cardiac Surgery», *Anesth Analg*, vol. 114, n. 3, pagg. 533–546, 2012, doi: 10.1213/ANE.0b013e31823ee030.
- [5] M. S. Avidan, M.B., B.Ch., Lini Zhang, M.D., Beth A. Burnside, B.A., Kevin J. Finkel, M.D., Adam C. Searleman, B.S., Jacqueline A. Selvidge, B.S., Leif Saager, M.D., Michelle S. Turner, B.S., Srikar Rao, B.A., Michael Bottros, M.D., Charles Hantler, M.D., Eric Jacobsohn, M.B., Ch.B., and Alex S. Evers, M.D. «Anesthesia Awareness and the Bispectral Index», *n engl j med*, vol. 358, pagg. 1097–108, 2008, Consultato: 10 settembre 2023. [Online]. Disponibile su: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- [6] C. E. Short e A. Bufalari, «PROPOFOL ANESTHESIA».
- [7] C. N. Sessler, Mark S. Gosnell, Mary Jo Grap, Gretchen M. Brophy, Pam V. O'Neal, Kimberly A. Keane, Eljim P. Tesoro e R. K. Elswick «The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients», *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 166, n. 10, pagg. 1338–1344, nov. 2002, doi: 10.1164/RCCM.2107138.



- [8] R. Beers e E. Camporesi, «Remifentanil Update Clinical Science and Utility», 2004.
- [9] O. Bagshaw, J. McCormack, | Peter Brooks, D. Marriott, e A. Baxter, «The safety profile and effectiveness of propofol-remifentanil mixtures for total intravenous anesthesia in children», *Pediatric Anesthesia*, vol. 30, pagg. 1331–1339, 2020, doi: 10.1111/pan.14018.
- [10] J. Barrowman e M. Wilson, «Total intravenous anaesthesia».
- [11] C. M. Ionescu, M. Neckebroek, M. Ghita, e D. Copot, «An Open Source Patient Simulator for Design and Evaluation of Computer Based Multiple Drug Dosing Control for Anesthetic and Hemodynamic Variables», *IEEE Access*, vol. 9, pagg. 8680–8694, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3049880.
- [12] H. Derendorf e B. Meibohm, «Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives.», *Pharm Res*, vol. 16, n. 2, pagg. 176–85, feb. 1999, doi: 10.1023/a:1011907920641.
- [13] F. Padula, C. Ionescu, N. Latronico, M. Paltenghi, A. Visioli, e G. Vivacqua, «Optimized PID control of depth of hypnosis in anesthesia», *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 144, pagg. 21–35, giu. 2017, doi: 10.1016/j.cmpb.2017.03.013.
- [14] T. W. Schnider, Charles F. Minto, MB, ChB; Pedro L. Gambus, MD; Corina Andresen, MD; David B. Goodale, DDS, PhD; Steven L. Shafer, MD; Elizabeth J. Youngs, MD «The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers.», *Anesthesiology*, vol. 88, n. 5, pagg. 1170–82, mag. 1998, doi: 10.1097/00000542-199805000-00006.
- [15] T. W. Schnider, Charles F. Minto, MB, ChB; Pedro L. Gambus, MD; Corina Andresen, MD; David B. Goodale, DDS, PhD; Steven L. Shafer, MD; Elizabeth J. Youngs, MD «The influence of age on propofol pharmacodynamics.», *Anesthesiology*, vol. 90, n. 6, pagg. 1502–16, giu. 1999, doi: 10.1097/00000542-199906000-00003.

- [16] C. F. Minto, T. W. Schnider, T. D. Egan, E. Youngs, H. J. Lemmens, P. L. Gambus, V. Billard, J. F. Hoke, K. H. Moore, D. J. Hermann, K. T. Muir, J. W. Mandema, S. L. Shafer «Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development.», *Anesthesiology*, vol. 86, n. 1, pagg. 10–23, gen. 1997, doi: 10.1097/00000542-199701000-00004.
- [17] C. F. Minto, T. W. Schnider, e S. L. Shafer, «Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application.», *Anesthesiology*, vol. 86, n. 1, pagg. 24–33, gen. 1997, doi: 10.1097/00000542-199701000-00005.
- [18] C. M. Ionescu, «A computationally efficient Hill curve adaptation strategy during continuous monitoring of dose–effect relation in anaesthesia», *Nonlinear Dyn*, vol. 92, n. 3, pagg. 843–852, mag. 2018, doi: 10.1007/s11071-018-4095-3.
- [19] S. E. Milne, G. N. C. Kenny, e S. Schraag, «Propofol sparing effect of remifentanyl using closed-loop anaesthesia.», *Br J Anaesth*, vol. 90, n. 5, pagg. 623–9, mag. 2003, doi: 10.1093/bja/aeg115.
- [20] LE Guen M., Liu N., Chazot T., e Fischler M., «Closed-loop anesthesia», *Minerva Anestesiol*, n. 82, mag. 2016.
- [21] M. Ghita, M. Neckebroek, C. Muresan, e D. Copot, «Closed-loop control of anesthesia: Survey on actual trends, challenges and perspectives», *IEEE Access*, vol. 8, pagg. 206264–206279, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3037725.
- [22] B. J. Anderson e O. Bagshaw, «Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children», *Anesthesiology*, vol. 131, n. 1, pagg. 164–185, lug. 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002657.
- [23] C. Zaouter, A. Joosten, J. Rinchart, M. M. R. F. Struys, e T. M. Hemmerling, «Autonomous Systems in Anesthesia: Where Do We Stand in 2020? A Narrative Review.», *Anesth Analg*, vol. 130, n. 5, pagg. 1120–1132, mag. 2020, doi: 10.1213/ANE.0000000000004646.

- [24] L. Pasin, P. Nardelli, M. Pintaudi, M. Greco, M. Zambon, L. Cabrini, A. Zangrillo «Closed-Loop Delivery Systems Versus Manually Controlled Administration of Total IV Anesthesia: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials.», *Anesth Analg*, vol. 124, n. 2, pagg. 456–464, feb. 2017, doi: 10.1213/ANE.0000000000001394.

