



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“CONTROLLO A CATENA CHIUSA DELL'ANESTESIA”

Relatore: Prof. Simone Del Favero

Laureando: Francesco Donà

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea: 27/09/2023

Indice

Abstract

Introduzione

1 - Anestesia

1.1 Stati e fasi dell'anestesia

1.1.1 Ipnosi

1.1.2 Analgesia

1.1.3 Blocco neuromuscolare

1.1.4 Fasi dell'anestesia

1.2 Modello PKPD del paziente

2 - PID

2.1 Introduzione

2.2 Controllore PID per la co-somministrazione di Propofol e Remifentanil

2.2.1 Schema di controllo

2.2.2 Simulazione e risultati

3 - MPC

3.1 Introduzione

3.2 Controllore MPC per la co-somministrazione di Propofol e Remifentanil

3.2.1 Schema di controllo

3.2.2 Simulazione e risultati

3.2.3 Confronto tra PID e MPC

Conclusioni

Bibliografia

Abstract

L'uso in campo clinico di controlli a catena chiusa per l'anestesia è fondamentale per poter garantire ai pazienti una maggiore sicurezza, puntando sia ad assicurare il dosaggio di farmaci adeguato alla necessità e alla variabilità del paziente stesso sia a cercare di ridurre la possibilità di errori umani accidentali, evitando così sovradosaggi o sottodosaggi.

Questa tesi vuole presentare i vari aspetti che caratterizzano l'intera procedura dell'anestesia e i diversi meccanismi di controllo che entrano in gioco se si vuole realizzare un'anestesia automatizzata a catena chiusa, esponendo inoltre il modello matematico di farmacocinetica-farmacodinamica che è in grado di descrivere l'interazione del paziente con i farmaci anestetici. Verranno presentati ed introdotti due tipi diversi di controllori impiegabili in questo ambito, il controllore Proportional-Integral-Derivative (PID) e il controllore Model Predictive Control (MPC). Essi verranno poi confrontati nel compito della regolazione della profondità dell'ipnosi, uno degli stati richiesti dall'anestesia, quando vengono somministrati due farmaci in contemporanea, nello specifico il Propofol e il Remifentanil.

Introduzione

L'anestesia è una componente indispensabile nel campo della chirurgia, e il suo totale controllo è un passo fondamentale per poter migliorare la sicurezza dei milioni di pazienti che ogni giorno si sottopongono a procedure chirurgiche in tutto il mondo.

La gestione dell'anestesia generale è parecchio complessa perché deve indurre contemporaneamente al paziente tre effetti: stato di incoscienza (ipnosi), stato di insensibilità al dolore (analgesia), prevenire movimenti muscolari involontari (blocco neuromuscolare) [1].

Il controllo dell'anestesia può essere distinto tra controllo a catena aperta e controllo a catena chiusa. Il primo di questi ha come modello di applicazione la TCI (target-controlled infusion), ovvero un sistema che mantiene costante il tasso di infusione del farmaco anestetico usando dei modelli prestabiliti di distribuzione ed effetto del farmaco. Tuttavia, essendo il modello poco preciso riguardo alle variabilità che può presentare il paziente, l'anestesista deve aggiustare manualmente la concentrazione del farmaco, affinché esso produca gli effetti desiderati.

I sistemi a catena chiusa invece si basano sul modello a retroazione, dove il valore dell'output del sistema è confrontato con il valore desiderato, e la differenza tra questi due è usata per manipolare l'input del sistema [2]. La figura 1 mostra lo schema a catena aperta e lo schema a catena chiusa.

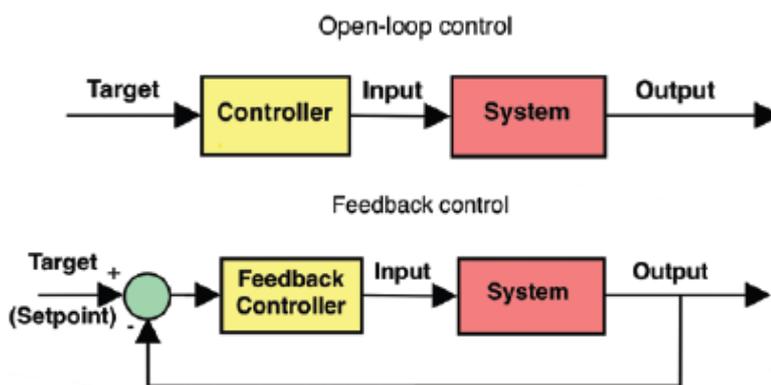


Figura 1 tratta da: Dumont GA, Ansermino JM. "Closed-loop control of anesthesia: a primer for anesthesiologists". Anesth Analg. 2013.

Nonostante la TCI sia il primo passo verso l'automazione del controllo anestetico, essa non potrà essere l'applicazione definitiva poiché il modello non è in grado di gestire la variabilità dei diversi pazienti e neanche la presenza di disturbi (per esempio la stimolazione chirurgica

oppure le azioni dell'anestesista), cosa che invece può fare in maniera migliore un sistema a retroazione [2].

Sviluppare controlli automatici permetterà di avere approcci maggiormente personalizzati e orientati verso le problematiche dei diversi pazienti [5].

È importante che un controllore a catena chiusa induca il paziente nella fase anestetica in maniera rapida (3-4 min è il tempo indicato), garantendo però overshoot minimi (minori del 10-15%); e allo stesso tempo lo mantenga nel modo più costante possibile, mantenendo il BIS entro 10 punti dal valore voluto. (il BIS è un indice che verrà affrontato più avanti in questa tesi) [2].

Diversi studi concordano sul fatto che, rispetto al controllo manuale, il controllo a catena chiusa raggiunga prestazioni superiori. Uno studio di metanalisi ha investigato i risultati di test clinici che comparavano la somministrazione di farmaci anestetici a catena aperta con la somministrazione a catena chiusa. I risultati finali dicono che i sistemi automatici, rispetto a quelli manuali, permettono di mantenere le variabili entro l'intervallo desiderato per il 17,4% di tempo in più, inoltre portano ad una riduzione del 12,3% di undershoot e overshoot [3].

Un altro studio congiunto ha investigato invece il mantenimento dei parametri cardiovascolari durante la somministrazione dell'anestesia, anche qui ponendo in confronto i due sistemi di controllo. In particolare, i parametri analizzati sono la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa media (Mean Arterial Pressure, MAP). I risultati dicono che i controllori a catena chiusa hanno garantito alla frequenza cardiaca e alla pressione arteriosa media di stare entro intervalli ottimali per, rispettivamente, il 4,3% e il 3,1% del tempo in più dei controllori manuali [4].

Un altro aspetto da considerare riguardo i sistemi automatici è la potenziale diminuzione del carico di lavoro degli anestesisti, togliendo loro incarichi ripetitivi, ma lasciando loro la possibilità di poter gestire in maniera più concentrata eventuali stati di emergenza, i quali non possono essere decisamente gestiti da un computer [5]. La riduzione del carico di lavoro potrà anche impedire eventuali errori di dosaggio, indotti da possibili burnouts degli anestesisti; che in uno studio si sono dimostrati probabili nelle sue varie forme [6].

Questa tesi è organizzata come segue. Il capitolo 1 vuole presentare i diversi stati che caratterizzano l'anestesia; la sua suddivisione in fasi diverse; la presentazione dei farmaci utilizzati e la loro formulazione matematica che andrà a descrivere il modello del paziente. Il capitolo 2 descrive i controllori PID ed una loro applicazione nel sistema di controllo dell'anestesia, con messa a punto dello stesso controllore e risultati ottenuti. Il capitolo 3 invece

ha come argomento i controllori MPC, la cui applicazione verrà descritta e poi confrontata con i controllori PID.

Capitolo 1 – Anestesia

1.1 Stati dell'anestesia

In questa tesi la procedura anestetica che viene presa in considerazione è quella della TIVA (total intravenous anesthesia), ovvero un'anestesia dove i farmaci vengono somministrati per via intravenosa.

La complessa procedura dell'anestesia mira a raggiungere tre effetti contemporanei: ipnosi, analgesia e blocco neuromuscolare. Ognuno di questi è regolato attraverso la somministrazione di farmaci specifici [7].

1.1.1 Ipnosi

L'ipnosi è definita come il livello di incoscienza necessario per impedire che il paziente abbia consapevolezza di quello che sta succedendo durante la procedura chirurgica.

L'anestesista ha l'obiettivo di far raggiungere al paziente un'appropriata profondità di ipnosi (DoH) attraverso la somministrazione e regolazione di un farmaco ipnotico. Un'errata profondità di ipnosi è molto pericolosa e va assolutamente evitata, poiché un livello troppo basso può causare un'attivazione dei nervi simpatici o in casi peggiori un risveglio del paziente durante l'operazione stessa. Dall'altra parte una DoH troppo alta porta ad un calo della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, con un conseguente risveglio post-operatorio dall'anestesia più lento.

La profondità di ipnosi può essere stimata e monitorata attraverso il segnale EEG, in particolare dall'indice bispettrale (BIS), il quale è calcolato direttamente dalla misura dell'elettroencefalogramma.

Il BIS è un metodo non invasivo che fornisce un numero adimensionale in un intervallo da 0 a 100, dove 0 indica attività elettroencefalica nulla, mentre 100 un completo stato di veglia. Il BIS durante l'anestesia deve essere mantenuto tra 40 e 60 [8]. La figura 2 riporta i livelli di ipnosi correlati all'indice bispettrale.

Il farmaco ipnotico maggiormente diffuso e utilizzato, e che verrà considerato in questa tesi, è il Propofol. Il Propofol è un farmaco somministrato per via endovenosa, viene utilizzato fin dal 1990 per le sue qualità, ovvero essere assorbito dal corpo rapidamente ed essere metabolizzato velocemente, inoltre, non si accumula nei tessuti [9].

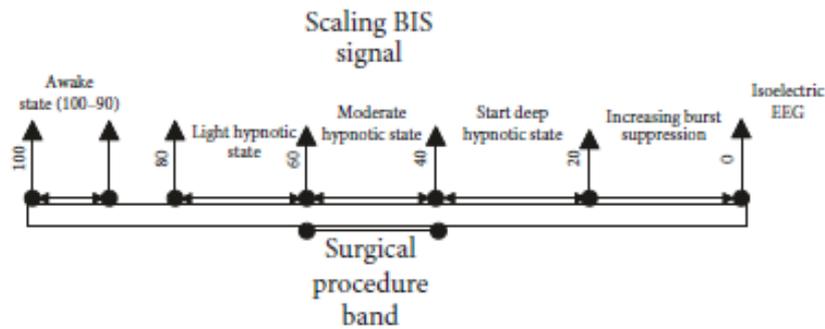


Figura 2 tratta da: Muhammad Ilyas, Muhammad Fasih Uddin Butt, Muhammad Bilal, Khalid Mahmood, Ali Khaqan, Raja Ali Riaz, "A Review of Modern Control Strategies for Clinical Evaluation of Propofol Anesthesia Administration Employing Hypnosis Level Regulation", BioMed Research International, vol. 2017.

1.1.2 Analgesia

L'analgesia è definita come lo stato in cui si presenta un'assenza dal dolore. Nonostante vari studi, manca un affidabile indice per la valutazione dell'analgesia, senza comunicazione diretta col paziente. Alcuni monitor per il controllo dell'analgesia sono stati posti sottovalutazione, ma non sono comunemente accettati nella pratica clinica [10]. Quello che può essere usato invece è il RASS. Il RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) è una scala di 10 valori, con quattro livelli che indicano agitazione (da +1 a +4 [maggiore agitazione]), un livello che indica calma, ma in uno stato di allerta (0), e cinque livelli di sedazione (da -1 a -5 [nessuna risposta]). Il RASS è stato sviluppato da un gruppo clinico multidisciplinare per la valutazione dello stato di sedazione e analgesia dei pazienti. Il punteggio del RASS viene manualmente determinato dai medici e dagli infermieri, attraverso la stimolazione, prima verbale e poi fisica, del paziente e l'osservazione della sua risposta [11]. Nella figura 3 è riportata la scala di RASS.

Nell'anestesia endovenosa il farmaco analgesico più utilizzato è il Remifentanil. Il Remifentanil è un potente oppioide caratterizzato da un'alta velocità di reazione; quindi, è ideale per controllare l'analgesia in risposta a stimoli chirurgici diversi. Ha inoltre un rapido tempo di scomparsa, permettendo un veloce recupero post-operatorio. Tuttavia, alcuni pazienti possono manifestare effetti collaterali, quali ipotensione, bradicardia e iperalgesia secondaria [12].

Score	Term	Description
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitation	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent nonpurposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Figura 3 tratta da: Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. "The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients". *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15.

1.1.3 Blocco neuromuscolare

Il blocco neuromuscolare (NMB) crea nel paziente una mancanza di movimento dei muscoli, ovvero una paralisi muscolare. Nel controllo del NMB la variabile manipolata è la dose del rilassante muscolare. Il grado di blocco neuromuscolare può essere valutato e misurato attraverso la risposta evocata di uno stimolo elettrico effettuato al muscolo adduttore del pollice della mano e da una stimolazione del nervo ulnare in modalità 'train-of-four' (ToF), ovvero una sequenza di quattro impulsi. La misura del livello di blocco neuromuscolare corrisponde alla prima risposta della contrazione di riferimento, che viene chiamata T1%, un valore percentuale che viene normalizzato tra 0 e 100, dove il valore massimo indica una paralisi completa [13].

Il farmaco più usato come agente bloccante nell'anestesia via endovenosa è l'Atracurium, un farmaco di tipo non depolarizzante, antagonista competitivo della subunità alfa del recettore nicotinico post-sinaptico, nelle giunzioni neuromuscolari. L'Atracurium previene la fase di depolarizzazione del potenziale d'azione, impedendo quindi la contrazione muscolare [14].

1.1.4 Fasi dell'anestesia

Ci sono tre fasi che occorrono in sequenza durante l'intera procedura anestetica: induzione, mantenimento ed emersione:

- Induzione: in questa prima fase il paziente passa dallo stato di veglia allo stato anestetico. Vengono somministrati i tre farmaci per indurre ipnosi, analgesia e blocco

neuromuscolare, affinché le variabili anestetiche (BIS, RASS, NMB) possano raggiungere il livello bersaglio. La durata di questa fase varia tra i 20 e i 30 secondi, ma i farmaci possono richiedere più tempo per ottenere l'effetto desiderato.

- **Mantenimento:** si passa a questa fase quando si raggiungono gli effetti desiderati nella fase di induzione. In questa fase avviene l'operazione chirurgica vera e propria e il ruolo dei controllori a catena chiusa è quello di mantenere il valore sotto controllo entro un intervallo più costante possibile, ovviamente facendo fronte anche di disturbi esterni e della inter-variabilità dei pazienti.
- **Emersione:** questa ultima fase inizia verso la fine dell'intervento chirurgico, ma non è importante dal punto di vista dell'automazione dei controlli, perciò qui il controllo delle variabili (BIS, RASS, NMB) viene disabilitato. Il paziente torna allo stato di veglia [9].

1.2 Modello PKPD del paziente

Il modello farmacocinetico-farmacodinamico è in grado di descrivere la relazione tra il tasso di influsso del farmaco e il suo effetto, riuscendo, così facendo, a descrivere matematicamente il modello del paziente. Gli argomenti trattati in questa sezione si ispirano ai temi trattati in [1], [7], [10], [15]. La farmacocinetica (PK) descrive l'infusione, la distribuzione e l'eliminazione del farmaco nel corpo; la farmacodinamica (PD), si riferisce invece alla relazione tra concentrazione nel sito d'effetto e l'effetto clinico del farmaco.

L'effetto complessivo del farmaco infuso può essere ottenuto mettendo insieme il sistema lineare della farmacocinetica con la farmacodinamica, composta sia da un sistema lineare sia da una funzione non lineare statica, chiamata funzione di Hill. Un sistema composto da una parte lineare con in cascata una parte non lineare è detto di Wiener.

La farmacocinetica viene solitamente descritta per mezzo di un sistema multi-compartimentale, dove ognuno dei compartimenti presenta proprietà omogenee, ma diverse dagli altri. Inoltre, il farmaco all'interno del compartimento ha la proprietà di distribuirsi in maniera uniforme.

Il modello compartimentale che permette di descrivere i farmaci anestetici Propofol e Remifentanil è un modello a tre compartimenti. La figura 4 riporta il modello utilizzato.

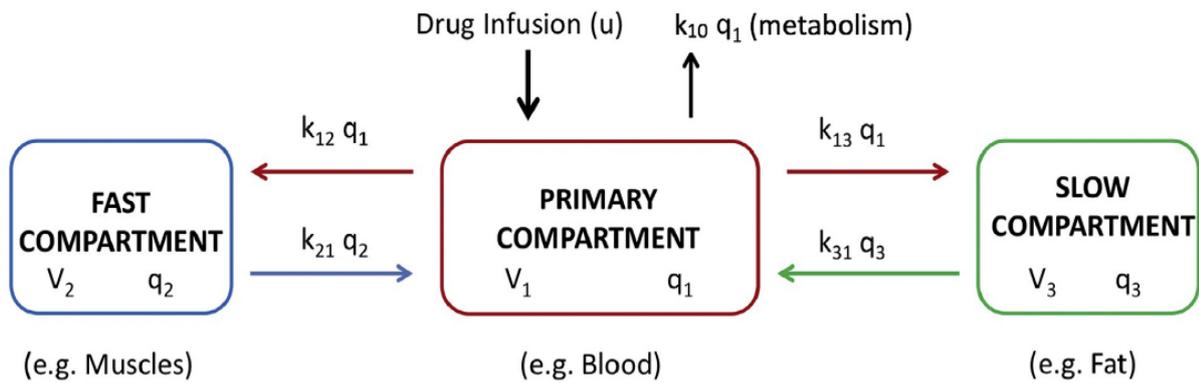


Figura 4 tratta da [7].

Il compartimento centrale è quello primario ed è rappresentativo per il sangue. È l'unico compartimento dove il farmaco viene direttamente infuso. Gli altri due, rispettivamente un compartimento veloce per i muscoli e un compartimento lento per il tessuto adiposo, possono avere scambi solo con il compartimento centrale. Questo modello è descritto da un sistema derivativo di primo ordine, così formulabile:

$$\dot{x}_1(t) = -(k_{10} + k_{12} + k_{13})x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t) + \frac{u(t)}{V_1}$$

$$\dot{x}_2(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t)$$

$$\dot{x}_3(t) = k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t)$$

dove x_i (mg/ml), per $i = 1,2,3$, è la concentrazione del farmaco nel compartimento i -esimo; k_{ij} sono delle costanti che indicano il tasso di trasferimento del farmaco dal compartimento i -esimo al compartimento j -esimo, ad eccezione di k_{10} che rappresenta il tasso di eliminazione del farmaco, ovvero il metabolismo; $u(t)$ [mg/min] invece è il tasso di infusione del farmaco nella circolazione plasmatica, ovvero l'input del modello. V_1 è il volume del compartimento primario.

La farmacodinamica è invece descritta da una funzione che relaziona la concentrazione del farmaco nel compartimento centrale con la concentrazione di un compartimento aggiuntivo fittizio chiamato compartimento di sito d'effetto, la cui concentrazione è indicata con x_e :

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

La presenza di questo compartimento ipotetico è necessaria per spiegare il ritardo tra la concentrazione del farmaco nel plasma e il suo effetto. La figura 5 mostra la relazione tra farmacocinetica e farmacodinamica.

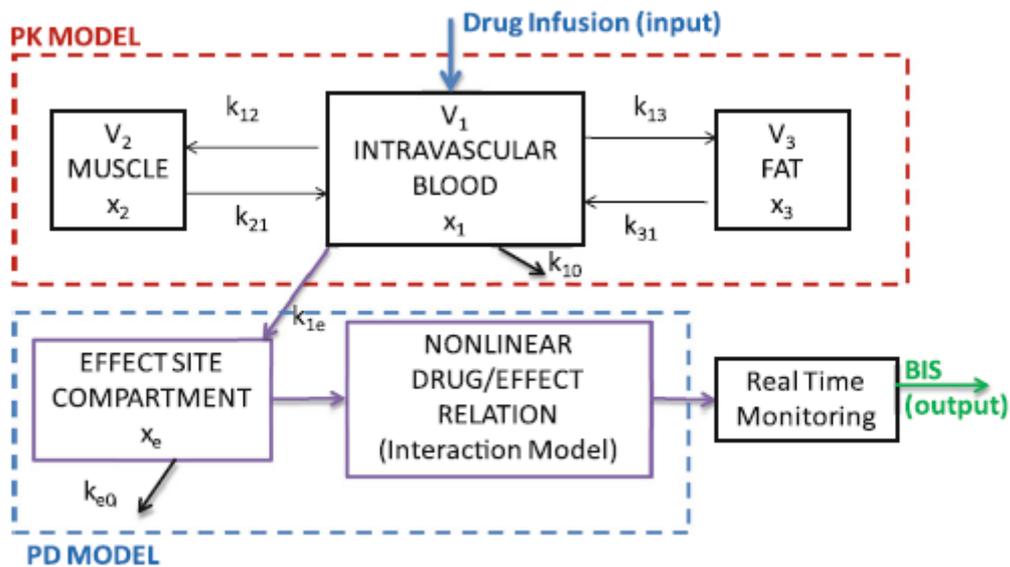


Figura 5 tratta da [1].

In forma matriciale il tutto può essere scritto in questa forma:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{12} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{1e} & 0 & 0 & -k_{e0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_e \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t)$$

La corrispondente funzione di trasferimento si ottiene usando la formula:

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

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

$$B = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad C = [1 \quad 0 \quad 0 \quad 0] \quad D = 0$$

I parametri k_{ij} , con $i, j = 1, 2, 3$ e $i \neq j$, del modello PK, dipendono dall'età, dal peso, dall'altezza e dal sesso del paziente. Per il Propofol possono essere calcolati come segue:

$$V_1 = 4.27[l]; V_3 = 2.38[l]; V_2 = 18.9 - 0.391(\text{età} - 53)[l]$$

$$k_{10} = \frac{C_{l1}}{V_1} [\text{min}^{-1}]; k_{12} = \frac{C_{l2}}{V_1} [\text{min}^{-1}]; k_{13} = \frac{C_{l3}}{V_1} [\text{min}^{-1}];$$

$$k_{21} = \frac{C_{l2}}{V_2} [\text{min}^{-1}]; k_{31} = \frac{C_{l3}}{V_3} [\text{min}^{-1}]; k_{e0} = k_{1e} = 0.456[\text{min}^{-1}];$$

$$C_{l1} = 1.89 + 0.0456(\text{peso} - 77) - 0.0681(\text{l}bm - 59) + 0.0264(\text{altezza} - 177)[l \text{ min}^{-1}];$$

$$C_{l2} = 1.29 - 0.024(\text{età} - 53) [l \text{ min}^{-1}]; C_{l3} = 0.836[l \text{ min}^{-1}]$$

Dove C_{l1} è il tasso col quale il farmaco viene eliminato dal corpo, mentre C_{l2} e C_{l3} sono i tassi con cui il farmaco scompare dal compartimento centrale. Queste formule includono quindi l'inter-variabilità del paziente. In particolare, per il Propofol $k_{e0} = k_{1e}$.

Per il Remifentanil, invece, la formulazione è:

$$V_1 = 5.1 - 0.0201(\text{età} - 40) + 0.072(\text{l}bm - 55)[l]$$

$$V_2 = 9.82 - 0.0811(\text{età} - 40) + 0.108(\text{l}bm - 55)[l]; V_3 = 5.42[l];$$

$$k_{10} = \frac{C_{l1}}{V_1} [\text{min}^{-1}]; k_{12} = \frac{C_{l2}}{V_1} [\text{min}^{-1}]; k_{13} = \frac{C_{l3}}{V_1} [\text{min}^{-1}];$$

$$k_{21} = \frac{C_{l2}}{V_2} [\text{min}^{-1}]; k_{31} = \frac{C_{l3}}{V_3} [\text{min}^{-1}]; k_{e0} = 0.595 - 0.007(\text{età} - 40)[\text{min}^{-1}];$$

$$C_{l1} = 2.6 - 0.0162(\text{età} - 40) + 0.0191(\text{l}bm - 55)[l \text{ min}^{-1}];$$

$$C_{l2} = 2.05 - 0.0301(\text{età} - 40) [l \text{ min}^{-1}]; C_{l3} = 0.595 - 0.00113(\text{età} - 40) [l \text{ min}^{-1}]$$

Dove l**bm** (lean body mass) sta per massa magra corporea, ed è calcolabile come:

$$l**bm** = 1.1 * \text{peso} - 128 * (\text{peso}/\text{altezza})^2, \text{ per i pazienti maschi e come:}$$

$$l**bm** = 1.07 * \text{peso} - 148 * (\text{peso}/\text{altezza})^2, \text{ per i pazienti femmine. Le unità di misura sono rispettivamente } cm \text{ per l'altezza e } kg \text{ per il peso.}$$

La seconda parte del modello PD è una funzione non lineare, detta funzione di Hill, che mette matematicamente in relazione la concentrazione del farmaco nel plasma e il suo effetto clinico.

Quando l'equazione di Hill modella un solo farmaco, nel nostro caso il Propofol, essa è indicativa per il parametro adimensionale BIS ed è formulabile così:

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \left(\frac{x_e(t)^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e(t)^\gamma} \right)$$

dove E_{max} è il massimo possibile effetto raggiungibile, C_{50}^γ è la concentrazione del farmaco necessaria per raggiungere metà del massimo effetto, $x_e(t)^\gamma$ è la concentrazione del sito d'effetto del farmaco al tempo t , E_0 è il valore di base prima che venga somministrato il farmaco, quando il paziente è ancora sveglio, γ è il coefficiente di Hill che indica la pendenza della curva. Sia γ sia C_{50} sono delle costanti che dipendono dall'età, dal peso e dall'altezza del paziente e rappresentano la sua sensibilità al farmaco. Al variare di γ e C_{50} , quindi, la curva di Hill si modifica parecchio.

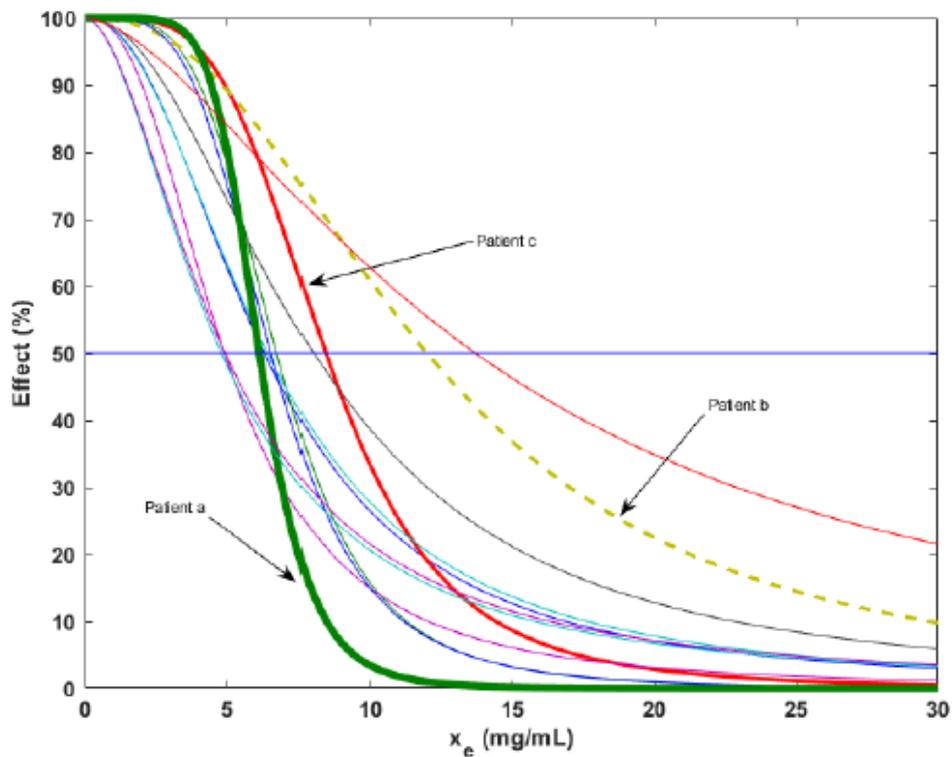


Figura 6 tratta da [15].

La figura 6 rappresenta proprio come cambia, anche di molto, la curva di Hill, quando le variabili del paziente cambiano. In particolare, sono stati evidenziati tre pazienti diversi tra di loro: il paziente *a*, evidenziato da una linea continua verde, riporta un $C_{50}=2.9$ mg/ml e $\gamma=1.88$,

il paziente *b*, rappresentato da una linea tratteggiata gialla, con $C_{50}=2.7$ mg/ml e $\gamma=2.8$, e il paziente *c*, evidenziato da una linea continua rossa, con $C_{50}=5$ mg/ml e $\gamma=1.6$. Si può vedere come i pazienti *a* e *c* hanno bisogno di un'alta concentrazione nel sito d'effetto x_e prima che inizino a produrre un effetto. Nello specifico il paziente *a* mostra alta sensibilità al farmaco, il quale reagisce velocemente; il paziente *c*, invece, ha meno sensibilità e quindi la velocità di reazione è inferiore. Diverso è il comportamento del paziente *b*, il quale richiede una dose x_e molto inferiore per iniziare a reagire, ma il suo effetto è estremamente lento.

La funzione di Hill è altamente non lineare, infatti all'inizio dell'infusione presenta un plateau che termina quando si ha raggiunto una concentrazione di farmaco sufficiente. Alla fine, si giunge invece a saturazione, ciò indica l'impossibilità di andare oltre il valore E_{max} , indipendentemente dal quantitativo di ipnotico infuso.

La seconda parte della farmacodinamica del Remifentanil, che mette in relazione la sua concentrazione con il RASS, si può scrivere come:

$$RASS = \frac{1}{k_1 * x_e + k_0} \cdot \frac{-2}{s + 2} ,$$

con $k_1 = k_0 = 0.81$.

Quando il Remifentanil viene usato insieme al Propofol, si è notato crearsi un effetto sinergico tra i due farmaci, permettendo anche una riduzione del 25% nell'uso del Propofol. La somministrazione di Propofol e Remifentanil non influenza la farmacocinetica dei singoli farmaci, influenza invece la farmacodinamica. L'effetto combinato di due farmaci deve essere considerato come un nuovo farmaco, rappresentabile però da una funzione di Hill, non più in due dimensioni, ma come una superficie tridimensionale.

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \left(\frac{\left(\frac{U_{prop}(t) + U_{remif}(t)}{U_{50}(\varphi)} \right)^\gamma}{1 + \left(\frac{U_{prop}(t) + U_{remif}(t)}{U_{50}(\varphi)} \right)^\gamma} \right)$$

$$\text{Dove: } U_{prop}(t) = \frac{C_{e,p}(t)}{C_{e50,p}}, \quad U_{remif}(t) = \frac{C_{e,r}(t)}{C_{e50,r}}$$

$$\varphi = \frac{U_{prop}(t)}{U_{prop}(t) + U_{remif}(t)}, \quad U_{50}(t) = 1 - \beta\varphi + \beta\varphi^2.$$

E_0 è il valore di base prima che venga somministrato il farmaco, $E_0 - E_{max}$ è il massimo effetto raggiungibile, γ indica la sensibilità del paziente al farmaco.

$U_{prop}(t)$, $U_{remif}(t)$ e $U_{50}(\varphi)$ fanno riferimento alla concentrazione del sito d'effetto del Propofol $C_{e,p}(t)$ e del Remifentanil $C_{e,r}(t)$. Con $C_{e50,p}$ e $C_{e50,r}$ ad indicare le concentrazioni, rispettivamente, di Propofol e Remifentanil necessarie per ottenere metà del massimo valore di BIS. β descrive l'effetto di sinergia tra i due farmaci, se β cresce, allora, la miscela tra Propofol e Remifentanil induce un effetto ipnotico più forte, viceversa se β decresce, l'effetto che andrà a crearsi sarà meno potente.

Capitolo 2 – PID

2.1 Introduzione

I controllori PID (proportional-integral-derivative) sono tra i più classici sistemi di controllo e sono ampiamente usati nell'intera industria del processo. La tecnica di controllo PID venne applicata per la prima volta, al problema del controllo dell'anestesia, da Dong nel 2003. Il quale applicò il controllore PID ad un paziente ipotetico ed ottenne il livello di ipnosi desiderato [9].

Un controllore PID produce come output un segnale di controllo $u(t)$, che si può esprimere così:

$$u(t) = K \left(e(t) + \frac{1}{T_i} \int_0^t e(s) ds + T_d \frac{de(t)}{dt} \right)$$

dove $e(t)$ è il segnale di errore, e i parametri K , T_i , T_d sono i guadagni, ovvero le costanti da mettere a punto. La selezione di queste costanti è la parte più critica dell'intera operazione di messa a punto, proprio per questo bisogna usare metodi sistematici, che garantiscono stabilità e robustezza, mentre vanno evitati metodi empirici.

Il controllore PID si basa quindi su tre azioni: un'azione integrale $u_i(t)$, che si basa sugli errori passati, un'azione proporzionale $u_p(t)$, che si basa sugli errori del presente, ed un'azione derivativa $u_d(t)$, che si basa sugli errori futuri. Dove, nello specifico i tre termini valgono:

$$u_i(t) = \frac{K}{T_i} \int_0^t e(s) ds,$$

$$u_p(t) = Ke(t),$$

$$u_d(t) = KT_d \frac{de(t)}{dt}. \quad (2).$$

La figura 7 rappresenta schematicamente la suddivisione nei tre termini del controllore PID.

I controllori PID sono semplici e molto versatili, ma spesso non sono del tutto appropriati quando devono far fronte a ritardi significativi del segnale.

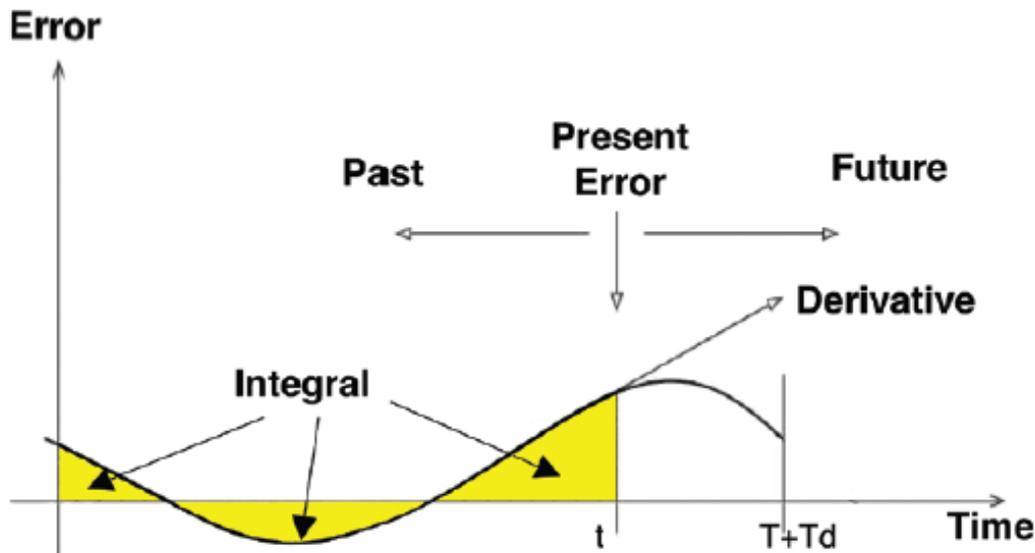


Figura 7 tratta da [2].

2.2 Controllore PID per la co-somministrazione di Propofol e Remifentanil

In questa sezione viene analizzato l'impiego di un controllore PID nel controllo a catena chiusa della profondità dell'ipnosi nell'anestesia, attraverso la somministrazione combinata di Propofol e Remifentanil, ed usando l'indice bispettrale come segnale di feedback. I temi trattati in questa sezione prendono informazioni dagli argomenti di [10]. Il modello PK-PD usato per questo studio è quello presentato precedentemente nel primo capitolo.

Questa struttura di controllo è un tipico esempio di processo multiple-input-single-output (MISO), dove gli input sono le infusioni di Propofol e Remifentanil, mentre il singolo output è il BIS. L'infusione dei due farmaci è regolata da un rapporto fisso, che può essere deciso dall'anestesista, che gli garantisce di poter controllare l'equilibrio desiderato tra ipnosi e analgesia, che varia durante le diverse fasi dell'intervento chirurgico. Il controllore deve garantire una prestazione soddisfacente indipendentemente dal rapporto scelto tra i due farmaci, il quale varia in un intervallo tra 0.5 e 15. In particolare, nella fase di induzione è necessario arrivare al livello di BIS desiderato velocemente, ma senza undershoot eccessivi, nella fase di mantenimento, invece, va mantenuto il valore del BIS più costante possibile, facendo reiezione dei disturbi. Va garantita inoltre robustezza verso la inter- e intra-variabilità dei pazienti.

2.2.1 Schema di controllo

Lo schema di controllo a catena chiusa utilizzato in questo caso di studio è rappresentato nella figura 8. Dove $r(t)$ è il livello di indice bispettrale desiderato, $e(t)$ è la variabile d'errore e $u_p(t)$ e $u_r(t)$ sono i tassi di infusione, rispettivamente, per il Propofol e per il Remifentanil, ai quali sono stati impostati i limiti tra 0 e 6.67 mg/s per il Propofol e tra 0 e 16.67 μ g/s per il Remifentanil.

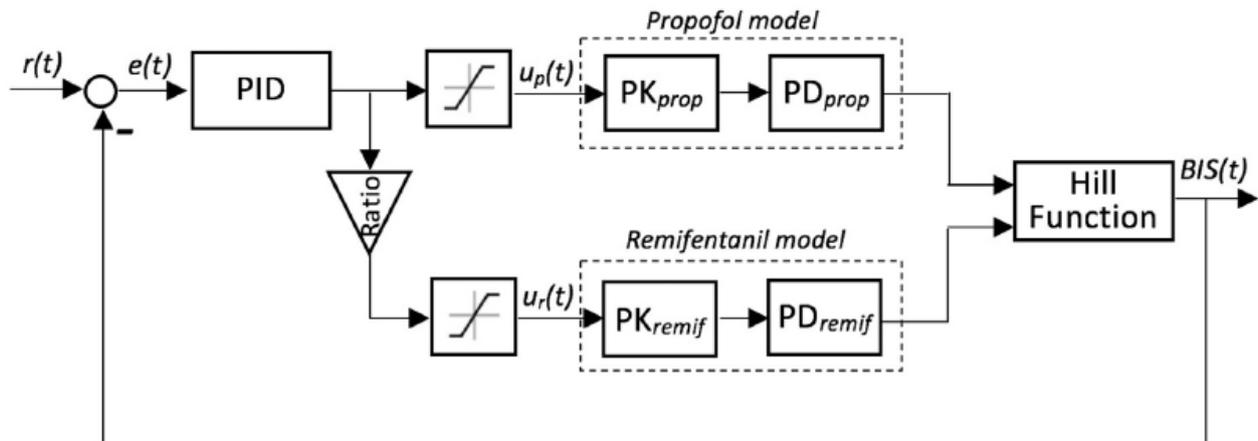


Figura 8 tratta da [10].

Il PID usa uno schema standard con un filtro di $N=5$ nel termine derivativo:

$C(s) = K_p \left(1 + \frac{1}{T_i s} + \frac{T_d s}{1 + \frac{T_d s}{N}} \right)$, dove K_p è il guadagno proporzionale, T_i è la costante di tempo integrale e T_d è la costante di tempo derivativa.

La messa a punto del controllore è un punto critico per ottenere prestazioni soddisfacenti. La procedura usata consiste nel definire i parametri K_p, T_i, T_d del PID, in maniera separata per le fasi di induzione e mantenimento. I parametri vengono ottenuti risolvendo un problema di ottimizzazione, che punta a minimizzare una funzione di costo. L'indice scelto per essere minimizzato è l'errore integrale assoluto (IAE), definito come:

$$IAE = \int_0^{\infty} |r(t) - BIS(t)| dt$$

È importante valutare le specifiche tecniche per un vasto campione di pazienti, per questo in questo studio verranno considerati 13 diversi individui, i cui parametri sono mostrati nella tabella 1.

Id	Age	H [cm]	W [kg]	G	$C_{es0,p}$	$C_{es0,r}$	γ	β	E_0	E_{max}
1	40	163	54	F	6.33	12.5	2.24	2.00	98.8	94.10
2	36	163	50	F	6.76	12.7	4.29	1.50	98.6	86.00
3	28	164	52	F	8.44	7.1	4.10	1.00	91.2	80.70
4	50	163	83	F	6.44	11.1	2.18	1.30	95.9	102.00
5	28	164	60	M	4.93	12.5	2.46	1.20	94.7	85.30
6	43	163	59	F	12.00	12.7	2.42	1.30	90.2	147.00
7	37	187	75	M	8.02	10.5	2.10	0.80	92.0	104.00
8	38	174	80	F	6.56	9.9	4.12	1.00	95.5	76.40
9	41	170	70	F	6.15	11.6	6.89	1.70	89.2	63.80
10	37	167	58	F	13.70	16.7	3.65	1.90	83.1	151.00
12	42	179	78	M	4.82	14.0	1.85	1.20	91.8	77.90
12	34	172	58	F	4.95	8.8	1.84	0.90	96.2	90.80
13	38	169	65	F	7.42	10.5	3.00	1.00	93.1	96.58

Tabella 1: mostra i parametri caratteristici dei pazienti (H: altezza, W: peso, G: sesso) e i parametri propri della funzione di Hill.

Un problema di ottimizzazione min-max deve essere risolto dove l'errore integrale assoluto del caso peggiore tra i pazienti della tabella 1 viene minimizzato per ottenere una messa a punto robusta per l'intero database di pazienti. L'ottimizzazione min-max si può formulare così:

$$\min_{K_p, T_i, T_d} \max_{k \in \{1, \dots, 13\}} IAE_k(K_p, T_i, T_d),$$

I parametri ottimali devono essere calcolati sia per la fase di induzione e sia per quella di mantenimento per tutti i rapporti di infusione. I risultati ottenuti, per entrambe le fasi, indicano che il guadagno proporzionale ha un comportamento monotono decrescente all'aumentare del rapporto di infusione, diversamente le costanti di tempo integrali e derivate non presentano questo comportamento, e quindi le leggere variazioni dal valore medio possono essere trascurate. Se calcolo il coefficiente di variazione (CV), definito come $CV = \frac{\sigma}{|\mu|} * 100[\%]$, per ogni parametro, dove σ è la deviazione standard e μ è la media, ottengo per la fase di induzione:

$$CV_{K_p} = 71.50\%, CV_{T_i} = 2.12\%, CV_{T_d} = 2.93\%.$$

$$\text{E per la fase di mantenimento: } CV_{K_p} = 69.40\%, CV_{T_i} = 5.24\%, CV_{T_d} = 7.41\%.$$

In entrambe le fasi la variabilità di K_p è molto maggiore di quella di T_i e di T_d , questo implica che indipendentemente dal rapporto di infusione si possono usare i valori medi, ovvero $T_i = 206.9891$ e $T_d = 29.8285$ per la fase di induzione, e $T_i = 164.02$ e $T_d = 15.30$ per la fase di mantenimento. Per selezionare il valore di K_p , invece, devo eseguire nuovamente il problema di ottimizzazione min-max, tenendo però fissi i valori T_i e T_d , indicati pocanzi.

I risultati indicano un guadagno proporzionale maggiore per la fase di mantenimento rispetto alla fase di induzione, questo si può spiegare dicendo che serve una messa a punto più aggressiva per mantenere il valore del BIS costante nella reiezione dei disturbi.

Anche in questo caso K_p ha un comportamento monotono decrescente, e per selezionare il corretto valore si usa la funzione, dipendente dal rapporto di infusione, che segue:

$$f(x) = a * rapporto^b + c,$$

dove per la fase di induzione $a=0.053$, $b=-0.35$, $c=-0.013$, mentre per la fase di mantenimento $a=0.019$, $b=-0.38$, $c=-0.0040$.

2.2.2 Simulazione e risultati

Il controllore PID appena sviluppato è stato testato in una simulazione a differenti rapporti di infusione dei farmaci Propofol e Remifentanil, e dove i soggetti erano i 13 pazienti della tabella 1. Per la valutazione dei risultati della fase di induzione sono stati usati i seguenti indici:

- TT: tempo in minuti richiesto affinché il BIS raggiunga, per la prima volta, l'intervallo desiderato [45-55];
- BIS-NADIR: è il valore di BIS più basso che viene raggiunto;
- ST10: è il tempo di assestamento, ovvero il tempo necessario affinché il BIS arrivi e resti entro l'intervallo [45-55];
- ST20: lo stesso di ST10, ma l'intervallo considerato è [40-60];
- US: undershoot, definito come la differenza tra il valore di BIS 45 e il BIS-NADIR.

Per la fase di mantenimento gli indici sono:

- TTp: tempo necessario per portare il BIS entro l'intervallo [45-55] dopo che si è presentato un disturbo positivo;
- TTn: tempo necessario per portare il BIS entro l'intervallo [45-55] dopo che si è presentato un disturbo negativo;

- BIS-NADIRp: il più basso valore di BIS raggiunto in seguito ad un disturbo positivo e prima che appaia un disturbo negativo;
- BIS-NADIRn: il più alto valore di BIS raggiunto in seguito ad un disturbo negativo e prima che appaia un disturbo positivo [16].

Gli indici di performance ottenuti dalla simulazione per la fase di induzione sono rappresentati nella tabella 2 [10].

Ratio	TT [min]			BIS NADIR			ST10 [min]			ST20 [min]			US		
	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max
0.5	1.43	1.17	1.87	48.48	42.88	50.43	1.58	1.17	2.26	1.19	0.94	1.61	0.29	0.00	2.12
1	1.41	1.01	1.80	48.21	41.40	49.95	1.58	1.01	2.37	1.17	0.85	1.48	0.42	0.00	3.60
2	1.41	0.98	1.88	48.11	41.04	50.15	1.58	0.98	2.39	1.17	0.83	1.50	0.44	0.00	3.96
3	1.43	1.05	1.92	48.36	42.07	50.27	1.59	1.05	2.32	1.18	0.88	1.57	0.35	0.00	2.93
4	1.45	1.12	1.97	48.56	43.31	50.40	1.59	1.12	2.22	1.19	0.93	1.64	0.23	0.00	1.69
5	1.44	1.06	2.00	48.50	43.38	50.33	1.59	1.06	2.17	1.19	0.94	1.67	0.21	0.00	1.62
6	1.43	1.00	2.01	48.36	42.79	50.11	1.58	1.00	2.24	1.18	0.90	1.68	0.23	0.00	2.21
7	1.43	0.96	2.03	48.25	42.34	49.95	1.57	0.96	2.28	1.17	0.87	1.68	0.24	0.00	2.66
8	1.42	0.93	2.05	48.19	41.98	49.75	1.62	1.22	2.32	1.17	0.84	1.69	0.28	0.00	3.02
9	1.42	0.91	2.08	48.14	41.76	49.75	1.62	1.22	2.34	1.17	0.82	1.69	0.33	0.00	3.24
10	1.42	0.89	2.10	48.11	41.49	49.80	1.58	1.21	2.36	1.16	0.81	1.70	0.41	0.00	3.51
11	1.42	0.88	2.12	48.12	41.34	49.86	1.58	1.20	2.38	1.16	0.80	1.70	0.46	0.00	3.66
12	1.41	0.86	2.13	48.09	41.13	49.93	1.59	1.19	2.40	1.16	0.79	1.70	0.52	0.00	3.87
13	1.42	0.85	2.15	48.08	41.05	50.00	1.59	1.18	2.41	1.16	0.78	1.71	0.55	0.00	3.95
14	1.42	0.85	2.17	48.06	40.94	50.05	1.60	1.17	2.42	1.16	0.77	1.71	0.59	0.00	4.06
15	1.41	0.84	2.18	48.03	40.79	50.11	1.60	1.16	2.43	1.16	0.76	1.71	0.63	0.00	4.21

Tabella 2: Indici di prestazione per la fase di induzione per diversi rapporti di infusione (0.5-15) [10].

Sempre per la fase di induzione, nel grafico in alto della figura 9 si possono vedere i risultati del BIS ottenuti dalla simulazione, mentre nella parte bassa del grafico ci sono i tassi di infusione, rispettivamente in nero per il Propofol e in rosso per il Remifentanil, azionati dal sistema di controllo. Il tasso di infusione del Propofol è in mg/kg/min, quello del Remifentanil è in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

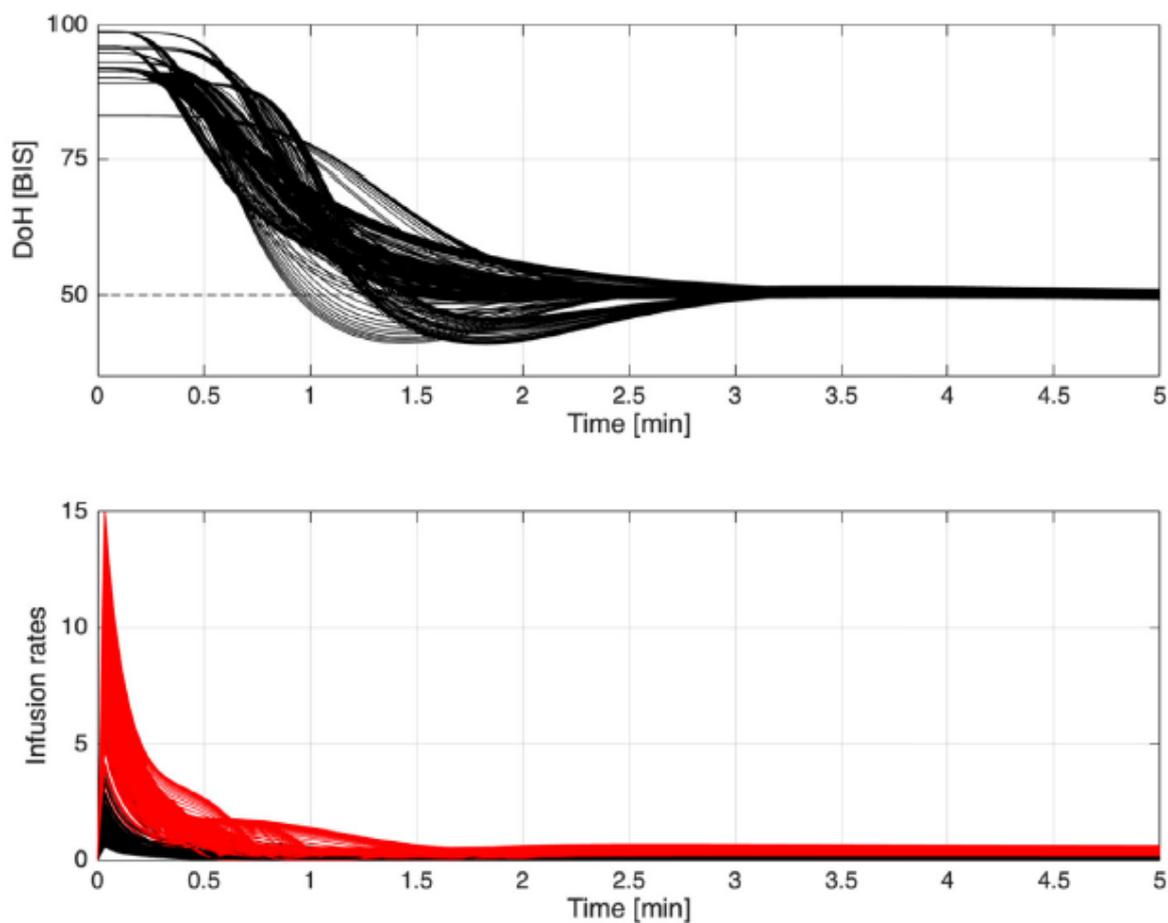


Figura 9 tratta da [10].

Un'altra simulazione è stata effettuata per la fase di mantenimento, e gli indici di performance ottenuti per i pazienti della tabella 1 a diversi rapporti di infusione sono riportati nella tabella 3.

Nella figura 10 invece, come prima, sono rappresentati i tassi di infusione del Propofol (nero) e del Remifentanil (rosso) in basso e i livelli del BIS ottenuti in alto.

Ratio	T _{Tp} [min]			BIS NADIRp			T _{Tn} [min]			BIS NADIRp		
	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean	Min	Max
0.5	0.32	0.22	0.53	48.56	48.00	48.87	0.98	0.69	1.50	50.27	50.00	50.48
1	0.31	0.22	0.56	48.56	48.00	48.91	0.95	0.67	1.47	50.27	50.01	50.49
2	0.31	0.22	0.58	48.59	48.05	48.94	0.94	0.69	1.45	50.28	50.02	50.53
3	0.31	0.22	0.57	48.58	48.00	48.93	0.94	0.69	1.44	50.27	50.02	50.49
4	0.31	0.22	0.58	48.59	48.00	48.94	0.94	0.69	1.44	50.28	50.02	50.50
5	0.31	0.21	0.59	48.58	48.00	48.95	0.93	0.69	1.44	50.29	50.02	50.53
6	0.31	0.20	0.60	48.57	48.00	48.96	0.93	0.69	1.44	50.29	50.02	50.54
7	0.31	0.20	0.60	48.56	48.00	48.97	0.92	0.69	1.44	50.29	50.02	50.54
8	0.31	0.20	0.61	48.57	48.04	48.98	0.92	0.68	1.43	50.30	50.03	50.55
9	0.31	0.20	0.62	48.56	48.03	48.99	0.92	0.68	1.43	50.30	50.03	50.55
10	0.32	0.19	0.63	48.57	48.00	49.00	0.91	0.67	1.43	50.30	50.03	50.55
11	0.32	0.19	0.64	48.58	48.01	49.02	0.91	0.67	1.43	50.31	50.03	50.56
12	0.32	0.19	0.65	48.59	48.00	49.03	0.90	0.66	1.42	50.31	50.03	50.56
13	0.32	0.19	0.66	48.60	48.00	49.04	0.90	0.66	1.42	50.32	50.03	50.57
14	0.33	0.19	0.67	48.61	48.03	49.05	0.90	0.66	1.42	50.33	50.03	50.57
15	0.33	0.19	0.67	48.62	48.01	49.06	0.90	0.66	1.42	50.33	50.03	50.61

Tabella 3: Indici di prestazione per la fase di mantenimento per diversi rapporti di infusione (0.5-15) [10].

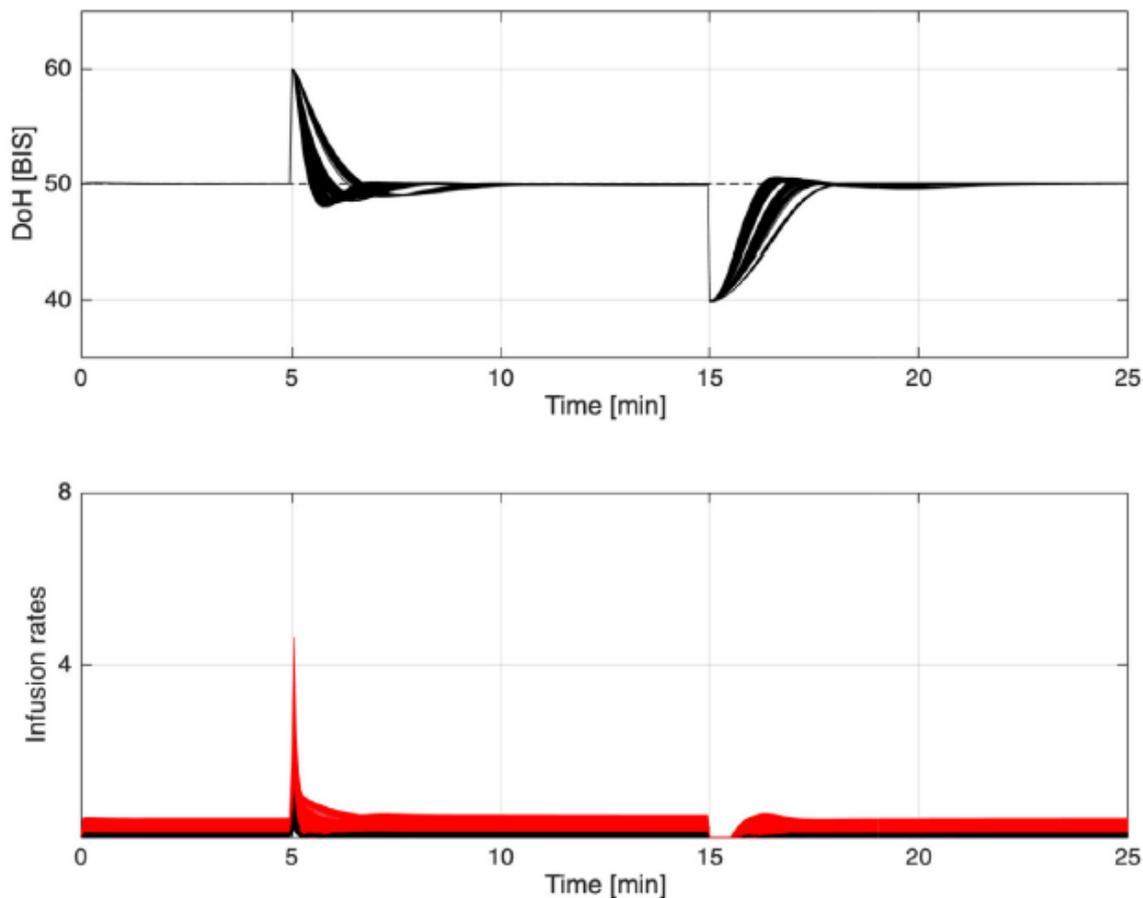


Figura 10 tratta da [10].

Dai risultati si può capire che nella fase di induzione il comportamento del controllore PID è abbastanza soddisfacente; infatti, il livello desiderato di BIS è ottenuto in tempi brevi e senza

undershoot. Inoltre, i diversi rapporti di infusione tra i due farmaci non influenzano l'azione del controllore. La stessa prestazione soddisfacente si può affermare essere stata ottenuta anche per la fase di mantenimento, dove overshoot e undershoot sono trascurabili, e i tempi T_{Tp} e T_{Tn} , dopo disturbi positivi e negativi, sono accettabili.

Capitolo 3 – MPC

3.1 Introduzione

Gli MPC (Model Predictive Control) sono dei controllori che basano il loro funzionamento sul calcolo di previsioni dei futuri output, al fine di ottimizzare le azioni di controllo future. Usano un modello di processo in modalità on-line, ovvero integrata direttamente sul computer di lavoro. L'azione di controllo più ottimale viene scelta minimizzando una o più funzioni di costo, con la possibilità di includere o meno dei vincoli sulle variabili.

Sono molto diffusi in molte applicazioni industriali, nonostante più costosi dal punto di vista computazionale rispetto ai controllori PID. Sono usati proprio perché sono in grado di fare previsioni sull'evoluzione futura degli output sotto forma di una funzione, che descrive quali azioni di controllo future compiere. Sono inoltre in grado di gestire molto bene problemi di controllo che prevedono sistemi non lineari multi-variabile.

Il principio di funzionamento dei controllori MPC, rappresentato nella figura 11, può essere descritto come segue:

- ad ogni istante temporale t , l'output del processo $y(t+k)$ viene predetto su un orizzonte temporale $k=1 \dots N_2$. Il valore previsto è indicato da $y(t+k|t)$ e il valore N_2 è detto orizzonte di previsione. La previsione dipende sia dagli input e output passati sia dai valori futuri previsti degli output;
- una traiettoria di riferimento $r(t+k|t)$, $k=1 \dots N_2$, che parte da $y(t)$ e che evolve verso il setpoint voluto w , descrive come si vuole guidare il processo dal valore attuale di $y(t)$ al suo setpoint w ;
- un vettore di controllo $u(t+k|t)$, $k=1 \dots N_2 - 1$, è calcolato affinché si voglia minimizzare una funzione di costo, dipendente dagli errori dei controlli di previsione $r(t+k|t) - y(t+k|t)$, $k=1 \dots N_2$;
- il primo elemento $u(t|t)$ del vettore di controllo $u(t+k|t)$ è quello che viene realmente applicato nel processo di controllo. Tutti gli altri elementi possono essere dimenticati, perché ad ogni nuovo istante temporale, si ottiene un nuovo output e la procedura viene ripetuta, ottenendo così un nuovo input generalmente diverso da quello precedente [17].

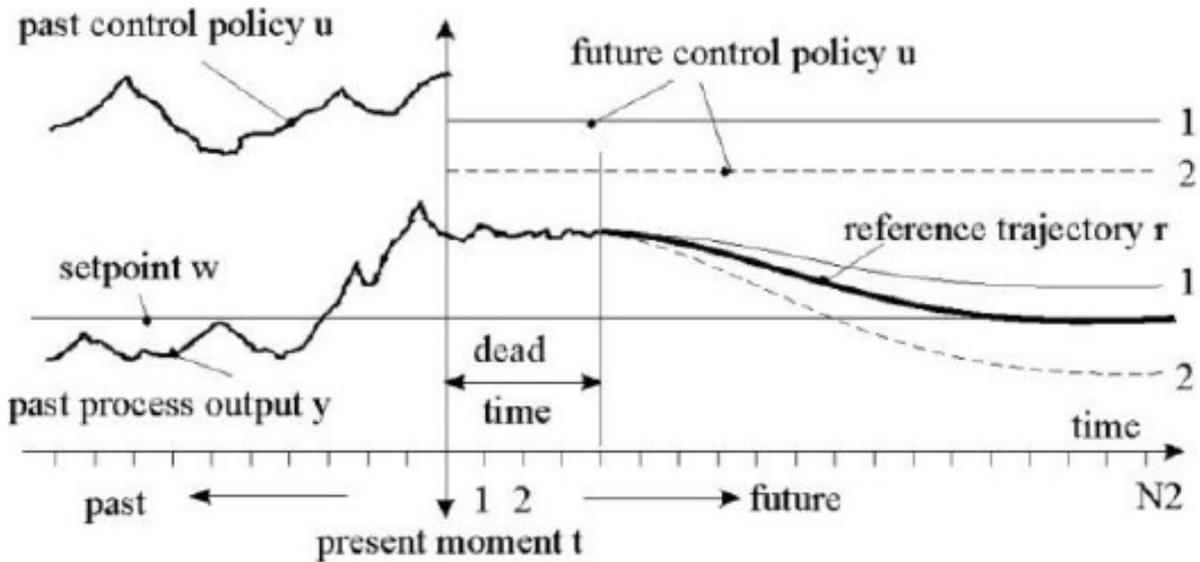


Figura 11 tratta da [17].

3.2 Controllore MPC per la co-somministrazione di Propofol e Remifentanil

Come visto precedentemente nel secondo capitolo di questa tesi, anche in questa sezione viene affrontato un sistema di controllo per la regolazione della profondità dell'ipnosi, attraverso la somministrazione di Propofol e Remifentanil simultaneamente, questa volta però il controllore analizzato e proposto non è un PID ma un MPC. Le informazioni qui trattate sono ispirate al lavoro presentato in [16].

Anche in questo caso il modello usato dallo schema di controllo è un MISO (multiple-input-single-output), dove gli input sono i tassi di infusione dei due farmaci, mentre l'output è l'indice bispettrale. Il controllore usa un predittore esterno per calcolare l'interazione non lineare, rappresentata dalla superficie di Hill, tra il Propofol e il Remifentanil, questo abilita conseguentemente l'uso della tecnica MPC lineare. Il controllore MPC è disegnato per lavorare con la parte lineare, ovvero la farmacocinetica, del modello del paziente preso in considerazione. La parte non lineare, ovvero la farmacodinamica, è sempre la stessa poiché non può essere ricavata specificatamente per ogni individuo. Il dosaggio dei due farmaci è sempre stabilito da un rapporto prefissato. Il controllore è in grado di gestire gli effetti sinergici tra Propofol e Remifentanil, ad esso è inoltre aggiunto un filtro passa basso e la messa a punto viene effettuata separatamente per la fase di induzione e per quella di mantenimento.

3.2.1 Schema di controllo

Le richieste della fase di induzione sono di portare il livello di BIS al valore di set-point pari a 50 in un tempo inferiore ai 5 minuti, con un ridotto undershoot. Nella fase di mantenimento il BIS va mantenuto tra 40 e 60 per più tempo possibile. Lo schema di controllo impiegato è mostrato nella figura 12.

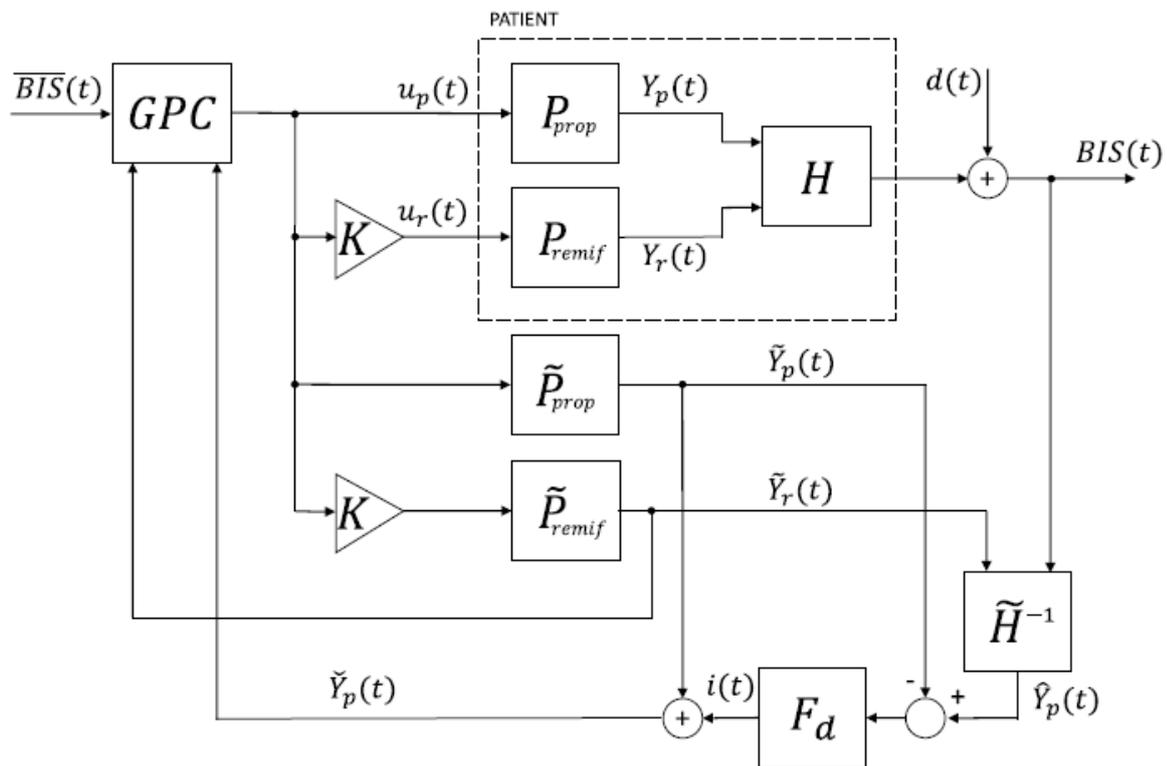


Figura 12 tratta da [16].

$u_p(t)$ e $u_r(t)$ sono i tassi di infusione, rispettivamente, per il Propofol e per il Remifentanil, ai quali sono stati impostati i limiti tra 0 e 6.67 mg/s per il Propofol e tra 0 e 16.67 μ g/s per il Remifentanil. Per questo studio è stato scelto di usare un rapporto tra il dosaggio dei due farmaci K pari a 2. P_{prop} e P_{remif} rappresentano la dinamica lineare del Propofol e del Remifentanil rispettivamente, il blocco H indica la funzione di Hill non lineare. Il predittore che deve stimare lo stato futuro del paziente è rappresentato da \tilde{P}_{prop} , \tilde{P}_{remif} e l'inverso della funzione di Hill H^{-1} . GPC (generalized predictive control) è il controllore predittivo usato come controllo di feedback e F_d è il filtro passa basso.

In questo schema di controllo il controllore GPC regola direttamente la concentrazione di propofol richiesta per ottenere il valore di BIS desiderato, indicato con \tilde{Y}_p . \tilde{Y}_p , questa volta indicato con \hat{Y}_p per differenziarlo, può anche essere ottenuto usando il blocco H^{-1} dando in input il valore richiesto di BIS e la concentrazione di Remifentanil \tilde{Y}_r stimata dal controllore. Per evitare eventuali differenze tra \tilde{Y}_p e \hat{Y}_p viene usato il filtro F_d . Il filtro è rappresentabile con la funzione di trasferimento seguente:

$$F_d = \frac{1}{T_d s + 1}, \text{ dove } T_d \text{ è una costante temporale.}$$

Per ottenere \hat{Y}_p con questo metodo devo riscrivere la seguente equazione:

$$BIS(t) = E_0 - E_{max} \left(\frac{\left(\frac{Y_p(t) + Y_r(t)}{Y_{50}(\varphi)} \right)^\gamma}{1 + \left(\frac{Y_p(t) + Y_r(t)}{Y_{50}(\varphi)} \right)^\gamma} \right),$$

come $Y_p(t) = f(BIS(t), Y_r(t))$, e risulta uguale a: $Y_p^3 + bY_p^2 + cY_p + d = 0$, dove:

$$b = 3Y_r - \left(\frac{E_0 - BIS}{E_{max} - E_0 + BIS} \right)^{\frac{1}{\gamma}},$$

$$c = 3Y_r^2 - 2Y_r \left(\frac{E_0 - BIS}{E_{max} - E_0 + BIS} \right)^{\frac{1}{\gamma}} + \beta Y_r \left(\frac{E_0 - BIS}{E_{max} - E_0 + BIS} \right)^{\frac{1}{\gamma}},$$

$$d = Y_r^3 - Y_r^2 \left(\frac{E_0 - BIS}{E_{max} - E_0 + BIS} \right)^{\frac{1}{\gamma}}.$$

Risolvendo questa equazione posso ottenere l'inverso della funzione di Hill e stimare la concentrazione di Propofol. Tuttavia, per mettere in relazione l'effetto del Remifentanil su quello del Propofol, è necessario integrare l'effetto combinato dei due farmaci dentro il valore \tilde{Y}_p quando calcolo la corrispondente concentrazione per il valore di BIS desiderato. Devo quindi ottenere Y_r dipendente da Y_p :

$$\text{Partendo da: } Y_p = G_p u_p, Y_r = G_r u_r = G_r K u_p, \text{ ottengo: } Y_r = G_p^{-1} G_r K Y_p.$$

E poi l'equazione alle differenze:

$$Y_r(k) = b_0 Y_p(k) + \dots + b_{n_b} Y_p(k - n_b) - a_0 Y_r(k - 1) - \dots - a_{n_a} Y_r(k - 1 - n_a),$$

dove i coefficienti a , b e i gradi n_a, n_b sono ottenuti dal termine $G_p^{-1}G_rK$. Sostituendo Y_r presente in $Y_p^3 + bY_p^2 + cY_p + d = 0$ con quello ottenuto nell'ultima equazione alle differenze, ottengo un'espressione dove la concentrazione del Propofol è solamente legata al livello di BIS desiderato. I vantaggi di questo schema di controllo risiedono nel fatto che, se non sono presenti incertezze nel modello del paziente, lo schema analizzato è equivalente ad un sistema lineare. Nella realtà, però, sono presenti incertezze, quindi il segnale $i(t)$ è usato sia per compensare queste incertezze sia per reagire ai disturbi causati da stimoli chirurgici.

L'algoritmo GPC, come tutti gli MPC, funziona attraverso la minimizzazione di una funzione di costo multistadio del tipo:

$$J = \sum_{j=N_1}^N [\hat{y}(t+j|t) - w(t+j)]^2 + \sum_{j=1}^{N_u} \lambda [\Delta u(t+j-1)]^2$$

Dove $\hat{y}(t+j|t)$ è la sequenza di output predetta per il sistema, $\Delta u(t+j-1)$ è la sequenza di incrementi futuri ottenuta minimizzando questa funzione di costo con $\Delta = (1 - z^{-1})$, N_1 è l'orizzonte minimo, N è l'orizzonte massimo, N_u è l'orizzonte di controllo e λ è un fattore pesato per il futuro segnale di controllo. La prestazione desiderata si ottiene scegliendo propriamente gli orizzonti e il fattore pesato. Il segnale di riferimento è indicato con $w(t+j)$, il quale viene calcolato per ogni periodo di campionamento.

L'algoritmo GPC è in grado di gestire una grande varietà di vincoli del processo, eppure per ottenere la prestazione di controllo desiderata servono solo i vincoli riferiti alle pompe di infusione. Questi vincoli sono per il Propofol di $u_{min} = 0 \text{ mg/s}$ e di $u_{max} = 6.67 \text{ mg/s}$. Questi limiti possono essere gestiti attraverso una serie di disequazioni imposte al segnale degli incrementi di controllo futuri:

$$\mathbf{1}u_{min} \leq \mathbf{T} \Delta \mathbf{u} + \mathbf{u}(t-1) \leq \mathbf{1}u_{max}.$$

Dove \mathbf{T} è una matrice triangolare inferiore di uno di dimensioni $N \times N$, e $\mathbf{1}$ è un vettore di uno di dimensione $1 \times N$.

Grazie al rapporto imposto di $K=2$ i vincoli per il Remifentanil sono $u_{min} = 0 \text{ } \mu\text{g/s}$ e $u_{max} = 13.34 \text{ } \mu\text{g/s}$. Il tasso di variazione è tenuto in considerazione con la serie di disuguaglianze $u_{min} \leq \mathbf{u}(t) - \mathbf{u}(t-1) \leq u_{max}$ e, tenendo conto del vettore degli incrementi $\Delta \mathbf{u}$, riscritto come: $\mathbf{1}\Delta u_{min} \leq \Delta \mathbf{u} \leq \mathbf{1}\Delta u_{max}$.

Ricapitolando, i vincoli sull'infusione del Propofol sono tenuti in considerazione nella procedura di ottimizzazione, mentre i vincoli sull'infusione del Remifentanil, sono applicati a seconda dei valori ottenuti dal Propofol, tenendo conto del rapporto fissato K.

I parametri N, N_u, λ e T_d devono essere scelti appositamente per garantire performance all'intero controllore. Per la loro messa a punto è stato scelto un approccio in due passi, uno per il compito richiesto dalla fase di induzione e l'altro per il compito della fase di mantenimento. Il primo passo è quello di scegliere i quattro parametri per la fase di induzione; il secondo passo è quello di mettere a punto i parametri λ e T_d richiesti dalla fase di mantenimento, conservando però i parametri N e N_u precedentemente ottenuti.

La messa a punto è effettuata con una tecnica di ottimizzazione che vuole minimizzare il caso peggiore dell'errore assoluto integrale (IAE) tenendo conto della popolazione rappresentata dai 13 pazienti della tabella 1. Lo IAE è definito come:

$$IAE = \int_0^{\infty} |r(t) - BIS(t)| dt$$

e la funzione che minimizza il suo caso peggiore è:

$$\min_{N, N_u, \lambda, T_d} \max_{k \in \{1, \dots, 13\}} IAE_k(N, N_u, \lambda, T_d),$$

dove $IAE_k(N, N_u, \lambda, T_d)$ si riferisce al valore IAE del k-esimo paziente. I parametri risultanti ottenuti da questa ottimizzazione per la fase di induzione sono $N=36$, $N_u=34$, $\lambda=10$ e $T_d=96$. Per la fase di mantenimento λ e T_d vengono aggiornati a 3 e 23 rispettivamente.

3.2.2 Simulazione e risultati

Il controllore MPC proposto appena presentato è stato testato in una simulazione sia per la fase di induzione sia per quella di mantenimento. La prima è stata simulata dando al controllore un segnale a gradino che va dal valore iniziale di BIS, E_0 , al valore desiderato di 50. Nella fase di mantenimento è stata simulato uno stimolo chirurgico attraverso un segnale di disturbo agente direttamente sul BIS del paziente, questo segnale consisteva in un gradino positivo di ampiezza 10 seguito da un gradino negativo sempre di ampiezza 10, in modo da riportare il disturbo a zero. Gli indici di prestazione che sono stati valutati sono gli stessi del caso di studio presentato nel capitolo 2 di questa tesi. In particolare, sono: TT, BIS-NADIR, ST10, ST20 e US per la fase di induzione, e TTp, TTn, BIS-NADIRp e BIS-NADIRn per la fase di mantenimento.

La simulazione è stata eseguita sulla popolazione dei 13 pazienti della tabella 1. La prestazione del sistema di controllo è mostrata nella figura 13 per le due fasi congiuntamente; nello specifico la parte alta è il grafico del livello dell'indice bispettrale, la parte bassa è il grafico con i tassi di infusione dei due farmaci impiegati. La tabella 4 e la tabella 5 riportano gli indici di performance di ognuno dei 13 pazienti rispettivamente per la fase di induzione e per la fase di mantenimento, riportano inoltre il valore medio, il valore massimo, il valore minimo e la deviazione standard.

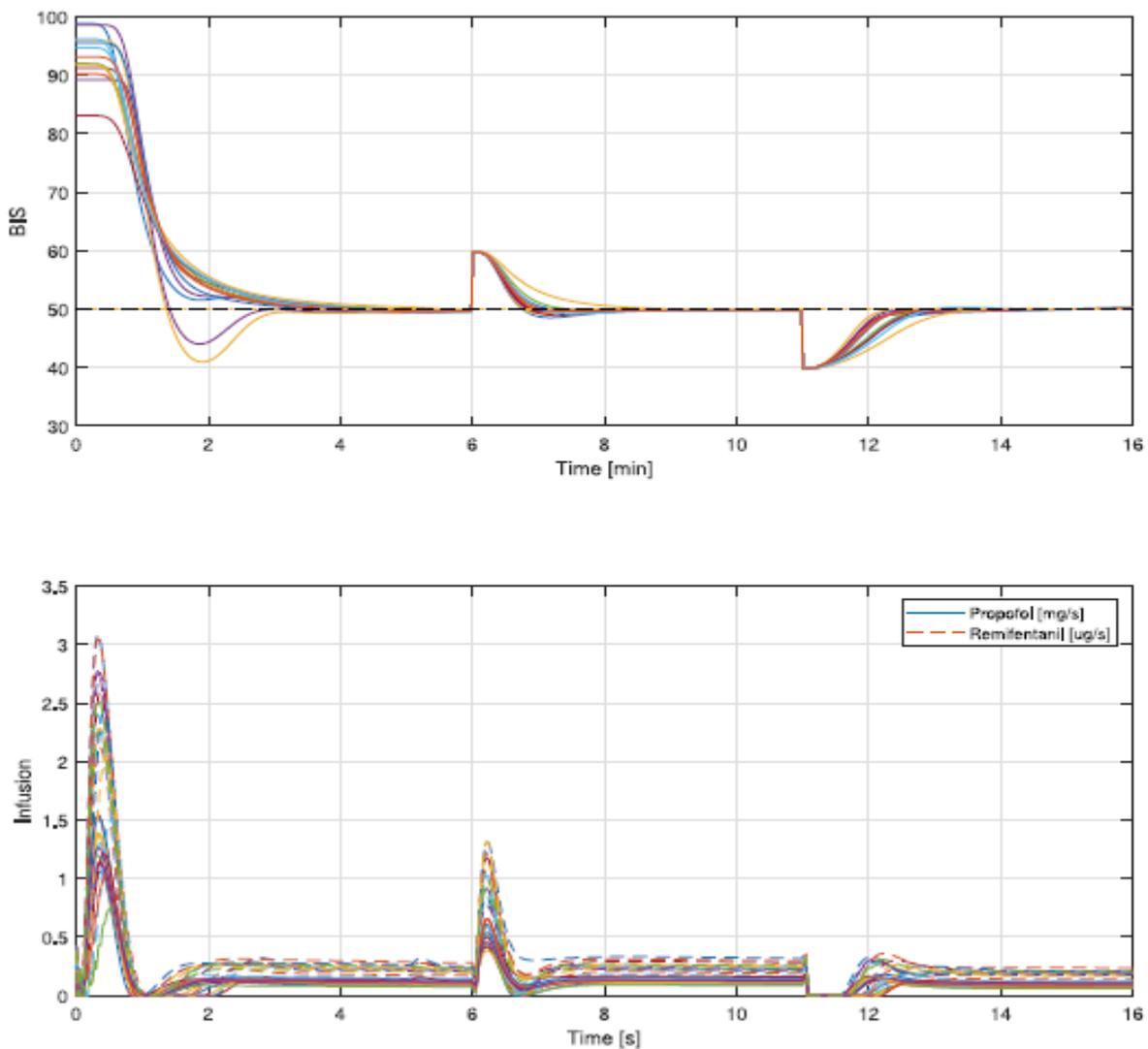


Figura 13 tratta da [16].

Patient	TT [min]	BIS-NADIR	ST20 [min]	ST10 [min]	US
1	1.38	49.67	1.27	1.38	0.00
2	1.53	49.61	1.33	1.53	0.00
3	1.87	49.65	1.38	1.87	0.00
4	1.27	40.98	1.18	2.42	4.02
5	2.02	49.71	1.42	2.02	0.00
6	1.78	49.56	1.40	1.78	0.00
7	1.92	49.74	1.45	1.92	0.00
8	1.65	49.61	1.38	1.65	0.00
9	1.30	44.04	1.20	2.10	0.96
10	2.02	49.57	1.43	2.02	0.00
11	2.10	49.79	1.52	2.10	0.00
12	2.03	49.53	1.45	2.03	0.00
13	1.83	49.62	1.43	1.83	0.00
mean	1.75	48.54	1.37	1.89	0.38
std.dev	0.29	2.75	0.11	0.27	1.12
max	2.10	49.79	1.52	2.42	4.02
min	1.27	40.98	1.17	1.38	0.00

Tabella 4: Indici di prestazione per la fase di induzione ottenuti per i diversi pazienti [16].

	TTp [min]	BIS-NADIRp	TTn [min]	BIS-NADIRn
1	0.47	48.56	1.05	50.08
2	0.48	49.63	0.80	50.08
3	0.48	49.72	0.78	50.09
4	0.47	49.23	0.72	50.02
5	0.55	49.64	1.02	50.09
6	0.52	49.60	0.83	50.06
7	0.58	49.77	1.00	50.06
8	0.55	49.69	0.88	50.03
9	0.48	49.57	0.78	50.04
10	0.50	48.97	1.05	50.08
11	0.73	49.85	1.32	50.06
12	0.53	49.24	1.13	50.28
13	0.53	49.69	0.85	50.06
mean	0.53	49.47	0.94	50.08
std.dev	0.07	0.37	0.17	0.06
max	0.73	49.85	1.32	50.28
min	0.47	48.56	0.72	50.02

Tabella 5: Indici di prestazione per la fase di mantenimento ottenuti per i diversi pazienti [16].

Da questi risultati si può notare come l'induzione dell'anestesia sia raggiunta molto rapidamente dal controllore predittivo e senza eccessivi undershoot. Infatti, valori di BIS inferiori al 50 si sono verificati solo in due dei tredici pazienti della simulazione. ST20 è sempre

inferiore al TT, questo significa che il valore di BIS si assesta nell'intervallo raccomandato di 40-60 velocemente. Buone prestazioni sono garantite anche alla fase di mantenimento, dove infatti il controllore compensa rapidamente disturbi positivi senza creare undershoot e compensa disturbi negativi senza causare overshoot.

3.2.3 Confronto tra i controllori PID e MPC

Il primo confronto tra le prestazioni del controllore PID e quelle del controllore MPC è stato portato avanti ponendo a paragone la tabella 2 con la tabella 4, indicanti entrambe gli indici di prestazione ottenuti per la fase d'induzione. Sono stati confrontati i valori medi dei 13 pazienti facenti parte della popolazione di studio, ad un rapporto di infusione tra Propofol e Remifentanil pari a 2.

Per il controllore PID gli indici di performance sono:

$$TT = 1.41 \text{ min} \quad BIS - NADIR = 48.11 \quad ST10 = 1.58 \text{ min} \quad ST20 = 1.17 \text{ min} \quad US = 0.44$$

Per il controllore MPC gli indici invece sono:

$$TT = 1.75 \text{ min} \quad BIS - NADIR = 48.54 \quad ST10 = 1.89 \text{ min} \quad ST20 = 1.37 \text{ min} \quad US = 0.38$$

Nonostante la non eccessiva differenza gli indici TT, ST10 e ST20 sono inferiori nel controllore PID, ciò indica che questo controllore, per far raggiungere al BIS un livello desiderato e mantenerlo entro l'intervallo ottimale, impiega meno tempo del controllore MPC. Al contrario il controllore MPC, avendo BIS-NADIR più alto e US più basso, garantisce all'indice bispettrale di avere undershoot inferiori rispetto al controllore PID.

Il secondo confronto è stato fatto per gli indici caratteristici della fase di mantenimento tra le tabelle 3 e 5, usando sempre il valore medio dei 13 pazienti ad un rapporto di infusione pari a 2.

Per il controllore PID gli indici di performance sono:

$$TTp = 0.31 \text{ min} \quad BIS - NADIRp = 48.59 \quad TTn = 0.94 \text{ min} \quad NIS - NADIRn = 50.28$$

Per il controllore MPC gli indici di performance sono:

$$TTp = 0.53 \text{ min} \quad BIS - NADIRp = 49.47 \quad TTn = 0.94 \text{ min} \quad NIS - NADIRn = 50.08$$

Un TTp inferiore indica che il controllore PID impiega meno tempo, rispetto al controllore MPC, a riportare il valore del BIS entro l'intervallo desiderato [45-55] dopo un disturbo a gradino positivo, anche se il BIS-NADIR_p inferiore indica la presenza di undershoot più evidenti. Dopo un disturbo a gradino negativo il tempo medio necessario affinché i due controllori riportino l'indice bispettrale dentro l'intervallo ottimale è lo stesso. Anche se un BIS-NADIR_n leggermente inferiore per il controllore MPC sta ad indicare la presenza di un overshoot meno ampio.

Conclusioni

In questa tesi è stato approfondito il controllo automatico a catena chiusa dell'anestesia. Come prima cosa è stata presentata l'intera procedura anestetica, con i tre stati che deve indurre e le tre fasi in cui può essere suddivisa. Poi è stato affrontato il compito del controllo della profondità dell'ipnosi indotta dall'anestesia. Per realizzare questo, in particolare, sono stati analizzati e messi a confronto due diversi sistemi di controllo per realizzare questo compito: il controllore PID (Proportional-Integral-Derivative) e il controllore MPC (Model Predictive Control). Nello specifico sono stati confrontati nel controllo a catena chiusa di tipo multiple-input-single-output, dove la variabile in output da controllare è l'indice bispettrale BIS, mentre gli input sono i tassi di infusione dei due farmaci Propofol e Remifentanyl. Questi due farmaci quando vengono somministrati in modo combinato mostrano effetti sinergici e quindi sono caratterizzati da un modello farmacocinetico-farmacodinamico (modello PK-PD) proprio. Entrambi i controllori sono stati studiati sia per la fase di induzione sia per la fase di mantenimento dell'anestesia.

Alcune differenze proprie tra i due sistemi di controllo sono che i PID sono più semplici da usare e da mettere a punto rispetto agli MPC, i quali al contrario sono più efficaci nel gestire sistemi multivariabile più complessi.

I risultati di questi due casi di studio hanno messo in evidenza una buona prestazione complessiva per entrambi i controllori, in particolare il PID si è dimostrato migliore dal punto di vista del tempo richiesto per far raggiungere al sistema lo stato desiderato. Il controllore MPC, invece, ha presentato migliori prestazioni nello evitare overshoot e undershoot.

Bibliografia

- [1] Ionescu CM, Nascu I, De Keyser R. “Lessons learned from closed loops in engineering: towards a multivariable approach regulating depth of anaesthesia”. *J Clin Monit Comput*. 2014 Dec.
- [2] Dumont GA, Ansermino JM. “Closed-loop control of anesthesia: a primer for anesthesiologists”. *Anesth Analg*. 2013.
- [3] Brogi E, Cyr S, Kazan R, Giunta F, Hemmerling TM. Clinical Performance and Safety of Closed-Loop Systems: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2017 Feb.
- [4] Kong E, Nicolaou N, Vizcaychipi MP. Hemodynamic stability of closed-loop anesthesia systems: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2020 Jan.
- [5] Ghita, M., Neckebroek, M., Muresan, C., & Copot, D. (2020). Closed-loop control of anesthesia: survey on actual trends, challenges and perspectives. *IEEE ACCESS*, 8, 206264–206279.
- [6] Stefan De Hert, “Burnout Among Anesthesiologist: It’s Time for Action!”, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 32, 2018, P2467-2468.
- [7] Padula F, Ionescu C, Latronico N, Paltenghi M, Visioli A, Vivacqua G. “Optimized PID control of depth of hypnosis in anesthesia”. *Comput Methods Programs Biomed*. 2017 Jun.
- [8] Gorazd Karer, Igor Škrjanc, “Improved Individualized Patient-Oriented Depth-of-Hypnosis Measurement Based on Bispectral Index”. *Sensors (Basel)*. 2022 Dec 27.
- [9] Muhammad Ilyas, Muhammad Fasih Uddin Butt, Muhammad Bilal, Khalid Mahmood, Ali Khaqan, Raja Ali Riaz, "A Review of Modern Control Strategies for Clinical Evaluation of Propofol Anesthesia Administration Employing Hypnosis Level Regulation", *BioMed Research International*, vol. 2017.
- [10] Luca Merigo, Fabrizio Padula, Nicola Latronico, Massimiliano Paltenghi, Antonio Visioli, “Optimized PID control of propofol and remifentanil coadministration for general anesthesia”, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Volume 72, 2019.

- [11] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15.
- [12] Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, Albrecht E. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2019 Jun.
- [13] Teresa Mendonça, João M. Lemos, Hugo Magalhães, Paula Rocha, and Simão Esteves. Drug Delivery for Neuromuscular Blockade With Supervised Multimodel Adaptive Control. *IEEE Transactions on control systems technology*, Vol. 17, NO. 6, November 2009.
- [14] Ritz ML, Derian A. Atracurium. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499995>. Visionato in data 28/07/2023.
- [15] C. Ionescu, M. Neckebroek, M. Ghita and 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*, 2021.
- [16] Andrzej Pawłowski, Michele Schiavo, Nicola Latronico, Massimiliano Paltenghi, Antonio Visioli, “Model predictive control using MISO approach for drug co-administration in anesthesia”, *Journal of Process Control*, Volume 117, 2022.
- [17] Robin De Keyser, “Model based predictive control for linear systems”, *CONTROL SYSTEMS, ROBOTICS AND AUTOMATION – Vol. XI - 2003*.