



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**ANESTESIA:  
STRUMENTAZIONE E CONTROLLO A CATENA CHIUSA**

**Relatore: Prof. Simone Del Favero**

**Laureando: Alessandro Vencato**

**ANNO ACCADEMICO 2023 –2024**

**Data di laurea: 19/03/2024**



# Abstract

La presente tesi si concentra sulle metodologie avanzate di controllo a catena chiusa dell'anestesia e, in particolare, descrive un sistema automatico per l'ottimizzazione delle quantità e delle modalità di infusione dei farmaci per garantire al paziente il miglior trattamento possibile.

Nel primo capitolo viene brevemente presentata la strumentazione necessaria al monitoraggio dell'anestesia, suddividendola in strumentazione per il monitoraggio della profondità dell'anestesia, dell'emodinamica, della dinamica respiratoria e della temperatura.

Il secondo capitolo descrive le caratteristiche di un simulatore di paziente, presentando i modelli compartimentali e le equazioni matematiche alla loro base. Si esaminano le variabili anestetiche, concentrandosi sulle interazioni tra due farmaci ampiamente utilizzati, Propofol e Remifentanil. Si osserva poi come questi influenzano le variabili emodinamiche, come pressione media arteriosa e gittata cardiaca.

Il terzo e ultimo capitolo è dedicato ai controllori proporzionali-integrativi-derivativi (PID), di cui viene presentato il funzionamento ed il motivo per cui risultano idonei a questo problema di controllo. Viene trattato inoltre il *tuning* dei loro parametri mediante l'ottimizzazione di una funzione di costo, con particolare attenzione ai risultati ottenuti dalle simulazioni su MATLAB. Infine, viene affrontato anche il problema del rumore nella variabile di controllo, risolvibile mediante l'implementazione di un filtro passa basso sul controllore.

Nonostante questo tipo di controllo dell'anestesia sia ancora distante dall'utilizzo effettivo nelle sale operatorie, questa tesi vuole contribuire alla comprensione del funzionamento e all'implementazione di un sistema che, se perfezionato, può migliorare significativamente l'efficacia e la sicurezza di questo processo cruciale in ambito medico.



# Indice

<b>Abstract.....</b>	<b>1</b>
<b>Indice.....</b>	<b>3</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Strumentazione.....</b>	<b>7</b>
<b>Profondità dell'anestesia.....</b>	<b>7</b>
<b>Emodinamica.....</b>	<b>8</b>
<b>Dinamica respiratoria.....</b>	<b>10</b>
<b>Temperatura.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Simulatore.....</b>	<b>13</b>
<b>Modelli compartimentali.....</b>	<b>13</b>
<b>Variabili anestetiche.....</b>	<b>15</b>
<b>Effetto sinergico Propofol-Remifentanil.....</b>	<b>18</b>
<b>Variabilità inter-paziente.....</b>	<b>20</b>
<b>Variabili emodinamiche.....</b>	<b>21</b>
<b>Simulazione del disturbo.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Controllori PID.....</b>	<b>25</b>
<b>Regolazione dei parametri PID.....</b>	<b>27</b>
<b>Filtraggio del rumore.....</b>	<b>30</b>
<b>Controllori PI.....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusione.....</b>	<b>33</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>35</b>



# Introduzione

La salute del paziente rappresenta l'assoluta priorità durante gli interventi chirurgici e, di conseguenza, il controllo dell'anestesia e il monitoraggio dei parametri vitali svolgono un ruolo fondamentale in sala operatoria. I casi di sovra- e sotto-dosaggio sono tuttavia comuni: possono essere provocati da possibili distrazioni da parte dell'anestesista oppure da complicazioni impreviste durante l'intervento. Il progresso tecnologico degli ultimi anni nei sistemi di controllo, nella robotica e nei sensori ha incentivato gli ingegneri e i medici di tutto il mondo a collaborare per migliorare i metodi di somministrazione dell'anestesia.

Al giorno d'oggi la procedura anestesologica più utilizzata è la *Target Controlled Infusion* (TCI), un sistema che consiste nell'infusione dei farmaci attraverso pompe programmate utilizzando i principi farmacocinetici [1]. Questo sistema può essere definito a catena aperta, ovvero costituito da un blocco (la pompa) che riceve un segnale in ingresso (le caratteristiche del paziente), lo elabora e produce un segnale in uscita (la velocità di infusione del farmaco). Nonostante rappresenti un primo passo verso l'automazione della somministrazione dei farmaci, questo rimane un metodo subordinato alle azioni dell'anestesista, che deve selezionare le concentrazioni iniziali, adattarle in base allo stato del paziente durante l'operazione e interrompere manualmente l'infusione alla fine dell'intervento.

La soluzione potrebbe essere quindi un sistema di controllo che, con un ciclo ripetuto, valuti lo stato del paziente e utilizzi i dati ottenuti per correggere il trattamento in modo automatico. Il sistema in questione sarebbe in grado di regolare automaticamente le velocità di infusione dei farmaci, basandosi sui dati ricevuti da opportuni sensori che monitorano lo stato di salute del soggetto. Per raggiungere e mantenere l'effetto desiderato nel modo più preciso possibile il sistema deve avvalersi del controllo a catena chiusa, ossia un sistema in cui le variabili in ingresso dipendono anche da quelle in uscita.

Un sistema di controllo di questo tipo non solo permette di ottimizzare il regime di dosaggio dei farmaci ma comporta anche una serie di motivazioni che possono influire positivamente sulla salute e sulla sicurezza del paziente [2]:

- La personalizzazione del trattamento;
- Il rilevamento di eventi critici con allarmi di emergenza;
- La riduzione del carico di lavoro per l'anestesista;
- La riduzione nei costi e la possibilità di utilizzo in paesi sottosviluppati.

Grazie ad una personalizzazione del trattamento, l'intervento segue le esigenze del paziente garantendo una buona riproducibilità ed evitando complicazioni dovute alla variabilità inter-paziente. Il sistema a catena chiusa raccoglie i dati da sensori che monitorano i parametri vitali. Questi dispositivi di monitoraggio possono emettere degli allarmi in casi di emergenza, come ad esempio in caso di bassa frequenza cardiaca (HR), bassa frequenza respiratoria (RR), bassa pressione media arteriosa (MAP) o bassa saturazione periferica di ossigeno (SpO<sub>2</sub>) [3]. Un altro aspetto che vale la pena considerare è una possibile diminuzione dei costi, dovuta alla riduzione di trattamenti non necessari. Inoltre, questa tecnologia potrebbe essere esportata in paesi sottosviluppati e, in alcuni casi, sostituire un esperto.

L'obiettivo, tuttavia, non è trovare un sostituto all'anestesista, che è fondamentale per interpretare i segnali e gestire le emergenze, ma servirsi di questo strumento che preveda l'interazione tra l'esperto e la macchina e, affiancato alle conoscenze e all'esperienza dell'anestesista, permetta di ottimizzare la somministrazione dei farmaci.

# 1. Strumentazione

La strumentazione presente in sala operatoria ha il ruolo di tenere sotto controllo il livello di profondità di anestesia raggiunto dal paziente. In merito a questo bisogna approfondire il concetto di anestesia, per comprendere al meglio gli strumenti che servono a monitorarla.

L'obiettivo dell'anestesia è quello di eliminare la percezione del dolore nel paziente durante operazioni chirurgiche o procedure invasive. L'anestesia generale, nello specifico la *total intravenous anesthesia* (TIVA), si riferisce ad una tecnica anestesiológica che prevede la somministrazione per via endovenosa di una serie di farmaci combinati e mira al raggiungimento di un preciso punto di equilibrio tra tre effetti: ipnosi, analgesia e blocco neuromuscolare (NMB). L'ipnosi è una condizione simile al sonno in cui il soggetto coinvolto è privo di coscienza e volontà; l'analgesia indica l'insensibilità al dolore; il blocco neuromuscolare consiste nell'interruzione dell'impulso nervoso ai muscoli e quindi nell'impossibilità della contrazione muscolare.

Possiamo suddividere i dispositivi di monitoraggio in base alla tipologia di segnali che misurano, la strumentazione deve infatti tenere conto di vari aspetti: profondità dell'anestesia, emodinamica, dinamica respiratoria e temperatura [4].

## Profondità dell'anestesia

L'elettroencefalogramma (EEG) è la registrazione dell'attività elettrica della corteccia cerebrale per mezzo di elettrodi di superficie e rappresenta il modo più diretto per monitorare lo stato cerebrale di un soggetto anestetizzato. Gli elettrodi vengono posizionati sul cuoio capelluto seguendo delle convenzioni, in modo che l'esame sia riproducibile. Il numero di elettrodi può variare molto in base alla precisione che si vuole ottenere e al tipo di esame da svolgere. Registrando e amplificando opportunamente le variazioni di potenziale elettrico è possibile ricostruire un tracciato che indica l'attività di una specifica zona del cervello. Il segnale elettrico misurato risulta alterato dallo stato di coscienza, quindi il suo monitoraggio permette di valutare la risposta neurologica agli anestetici.

L'indice bispettrale (BIS) è un parametro derivato dall'elettroencefalogramma tramite un complesso algoritmo che analizza i segnali e li elabora per ottenere un valore adimensionale che rappresenta il grado di consapevolezza del paziente. Il BIS può assumere valori da 0,

corrispondente ad un tracciato EEG piatto o anestesia profonda, a 100, quando il soggetto è completamente sveglio (figura 1).

La procedura per il monitoraggio del BIS prevede l'utilizzo di un sensore a quattro elettrodi Ag-AgCl, tre di questi corrispondono al sistema internazionale 10-20 e uno è l'elettrodo di terra, che misura l'elettromiografia del muscolo frontale sotto al sensore. I dati raccolti da questi elettrodi sono convertiti, tramite un algoritmo di cui non si conoscono i dettagli, in vari parametri mostrati su un monitor (figura 2). Il monitor solitamente mostra il valore dell'indice bispettrale, il grafico del valore dell'indice nel tempo, un tracciato EEG grezzo in tempo reale e degli indicatori della qualità del segnale come SQI e EMG [6].

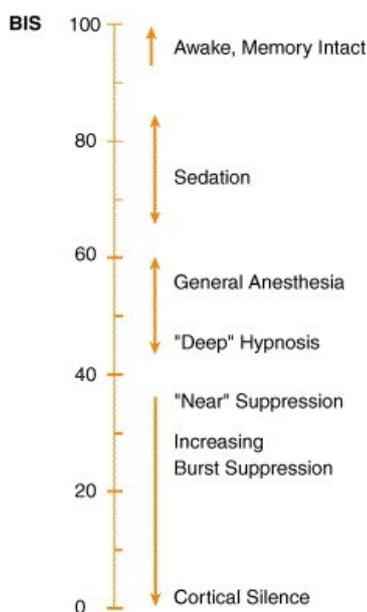


Figura 1: scala adimensionale dell'indice bispettrale, tratto da [5], [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689605000613](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689605000613), accesso in data 13/11/2023



Figura 2: monitor commerciale di BIS, tratto da [5], [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689605000613](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689605000613), accesso in data 13/11/2023

## Emodinamica

Gli anestetici influenzano molto l'emodinamica, ovvero il comportamento del sangue nel cuore e nel sistema cardiovascolare. In particolare, i farmaci possono influire sulla pressione media arteriosa (MAP), sulla frequenza e sulla gittata cardiaca (HR e CO) e di conseguenza sull'ossigenazione e sulla perfusione tissutale. Il monitoraggio emodinamico prevede quindi di controllare queste grandezze e mantenerle in un range sicuro per il paziente in modo da evitare scompensi cardiaci, ipovolemia o altre complicazioni. È stato dimostrato infatti che persino brevi periodi di pressione arteriosa media inferiore a 65 mmHg possono causare danni ai reni e al miocardio [7].

Gli strumenti utilizzati per individuare le variazioni di questi parametri possono essere molti, e si differenziano per il grado di invasività e per la loro precisione. Alcuni di quelli meno invasivi sono: l'elettrocardiogramma (ECG), il pulsiossimetro e lo sfigmomanometro.

L'elettrocardiogramma permette di registrare il ritmo e l'attività elettrica del cuore. Il principio fisiologico alla base dell'ECG è il triangolo di Einthoven, ovvero un triangolo immaginario i cui vertici sono i due polsi e la caviglia del paziente. L'ECG prevede l'utilizzo di elettrodi che, posizionati sul torace del paziente secondo delle norme standard, registrano il movimento e le variazioni di intensità del vettore cardiaco. Proiettando questo vettore, chiamato anche momento di dipolo elettrico, sui lati del triangolo di Einthoven otteniamo tre componenti che, se sommate durante il ciclo cardiaco, restituiscono il tracciato ECG.

Il pulsiossimetro è un sensore ottico che, applicato in zone con circolazione arteriosa superficiale, come il dito di una mano o il lobo di un orecchio, restituisce la saturazione di ossigeno ( $SpO_2$ ), la frequenza cardiaca e la curva pletismografica. Questo sensore è composto da due diodi (LED), che emettono luce, e una fotocellula, che la riceve. I due diodi emettono luce con due lunghezze d'onda differenti: la prima lunghezza d'onda  $\lambda_1$  viene scelta in modo che la differenza tra le assorbanze dell'emoglobina legata all'ossigeno  $HbO_2$  e quella non legata  $Hb$  sia massima; la seconda lunghezza d'onda  $\lambda_2$  invece corrisponde al punto isosbastico, nel quale le due sostanze hanno la stessa assorbanza. Le due lunghezze d'onda sono circa  $\lambda_1 = 640 \text{ nm}$  e  $\lambda_2 = 805 \text{ nm}$ , corrispondenti al campo del rosso e dell'infrarosso. Conoscendo l'intensità luminosa iniziale  $I_0$  e quella finale  $I$ , è possibile calcolare la concentrazione di emoglobina, tramite l'inversa della legge di Lambert-Beer, e in seguito la saturazione di ossigeno  $SpO_2$ :

$$I(x) = I_0 e^{-a(\lambda) \cdot c \cdot x}, \quad S = \frac{c_{HbO_2}}{c_{HbO_2} + c_{Hb}}$$

Lo sfigmomanometro è uno strumento di uso comune che si utilizza per misurare la pressione arteriosa massima e minima, può essere manuale o elettronico. Lo sfigmomanometro manuale, considerato da molti il più preciso, consiste in un manicotto di tela che ricopre una camera d'aria, una pompetta dotata di una valvola metallica e un manometro a orologio con ago mobile, il tutto collegato da una serie di tubi di gomma. Per misurare la pressione del paziente si posiziona il manicotto attorno al bicipite brachiale e, tramite la pompetta, si inizia a gonfiare

la camera d'aria. Ci si deve servire anche di uno stetoscopio, da posizionare tra il braccio e il manicotto. La camera d'aria viene gonfiata fino a quando non si avvertono più le pulsazioni dell'arteria brachiale, il che significa che il flusso sanguigno è stato interrotto. Poi si inizia a sgonfiare lentamente la camera, finché non si sente un primo suono che indica che il sangue ha ripreso a scorrere, questo è il momento in cui si misura la pressione sistolica, o massima. Man mano che la camera si sgonfia e la pressione scende si udiranno suoni più lievi e, quando il rumore scomparirà del tutto, il valore di pressione riportato dal manometro corrisponderà alla pressione diastolica, o minima.

### **Dinamica respiratoria**

La valutazione della respirazione è di fondamentale importanza durante l'intervento chirurgico per monitorare la fornitura di ossigeno al sangue. Una delle pratiche di monitoraggio più immediate per quanto riguarda il controllo delle vie aeree e della respirazione consiste nell'osservazione clinica da parte di un esperto. Questo si può tradurre nell'osservazione diretta del paziente, nella rilevazione del polso arterioso e nell'utilizzo dello stetoscopio [8]. Uno strumento già citato molto utile per il monitoraggio dell'ossigenazione dei tessuti è il pulsiossimetro, in quanto restituisce con una buona approssimazione la curva pletismografica. Questo strumento misura, grazie alla saturazione di ossigeno del sangue, il volume polmonare in modo totalmente incruento e fornisce un grafico della variazione del volume nel tempo.

### **Temperatura**

Mantenere la temperatura corporea in un range adeguato (36-37.5 °C) rappresenta una misura importante in sala operatoria. Gli anestetici, infatti, agiscono sul sistema termoregolatorio, inibendolo, e questo potrebbe portare in alcuni casi all'ipotermia intra- e post-operatoria [9]. Il calore corporeo non viene dissipato, bensì si sposta da una regione del corpo all'altra, questo è dovuto al fatto che i farmaci innescano la vasodilatazione e, per effetto della redistribuzione, il sangue fluisce dalla regione centrale ai tessuti periferici, raffreddando gli organi vitali [10]. Per prevenire la redistribuzione si deve agire prima e durante l'operazione riscaldando il paziente con coperte o camici riscaldanti. L'obiettivo del preriscaldamento sta nell'aumentare la temperatura delle zone periferiche, riducendo il gradiente di temperatura rispetto alla regione centrale del corpo [11]. In questo modo, quando vi sarà vasodilatazione, il calo di temperatura da redistribuzione sarà ridotto al minimo.

Per mantenere la normotermia dobbiamo prima assicurarci di poter misurare la temperatura corporea centrale in modo affidabile. Questo, sebbene possa sembrare banale, rappresenta una sfida complicata. La temperatura, infatti, è facilmente misurabile nelle zone periferiche ma il valore ottenuto spesso non rispecchia la temperatura centrale del paziente che è l'indicazione più precisa dello stato termico generale del corpo. La misura della temperatura auricolare ad infrarossi, ad esempio, non è considerata affidabile poiché registra la temperatura del canale auditorio esterno, non quella della membrana del timpano. Ciò si traduce in grandi deviazioni rispetto alla temperatura interna (da 1 a 2 °C) [12].

L'arteria polmonare è considerata il sito di riferimento per la misurazione della temperatura interna ma prevede l'utilizzo di un catetere di Swan-Ganz, uno strumento per il monitoraggio invasivo. Per quanto riguarda i siti di misurazione meno invasivi quello orale (sublinguale) è considerato uno dei più efficaci in quanto la misurazione risulta facile da eseguire, riproducibile e ben correlata con la temperatura corporea interna [13].



## 2. Simulatore

Per permettere lo studio e lo sviluppo dei nuovi sistemi di controllo dell'anestesia è stato programmato un simulatore di paziente in MATLAB e Simulink dal *Dynamical Systems and Control Research Group* dell'università di Ghent. L'obiettivo di questo progetto è incoraggiare la comunità di ricerca ad aggiungere componenti e modificarli in modo da contribuire al suo miglioramento. Il gruppo di ricerca ha utilizzato i quindici anni di esperienza nel settore per programmare ed implementare in modo comprensibile e accessibile le complesse interazioni che avvengono all'interno del soggetto anestetizzato con lo scopo di imitare al meglio gli stati fisiologici del paziente. L'obiettivo finale del simulatore è quello di raggiungere un equilibrio tra i parametri che influenzano la profondità dell'anestesia e quelli che influenzano l'emodinamica, in modo da mantenere tutte le variabili entro intervalli clinicamente sicuri. Alcune delle caratteristiche peculiari di questo simulatore sono le seguenti: la presenza di effetti sinergici e antagonisti tra i farmaci; la possibilità di personalizzare alcuni parametri in base al paziente e la simulazione del disturbo nocicettivo [14]. Alla base del funzionamento di questo simulatore di paziente ci sono dei modelli compartimentali predittivi che simulano il comportamento dei farmaci all'interno del nostro corpo. Questi modelli sono chiamati farmacocinetici (PK) e farmacodinamici (PD). La farmacocinetica descrive il percorso del farmaco nel corpo e ciò che l'organismo fa a quest'ultimo, mentre la farmacodinamica si occupa di studiare l'effetto del farmaco sull'organismo.

### **Modelli compartimentali**

I modelli compartimentali traggono il loro nome dalla scomposizione del sistema in varie parti e vengono utilizzati per prevedere la quantità ottimale di farmaco da somministrare. Per compartimento si intende un insieme di tessuti che possiedono un'affinità con il farmaco e una perfusione sanguigna molto simile [15].

Per rappresentare la diffusione dei farmaci nei tessuti, nel nostro caso, dobbiamo creare tre diversi compartimenti: il sangue (compartimento ad azione rapida), i muscoli e il grasso (compartimenti ad azione più lenta) (figura 3).

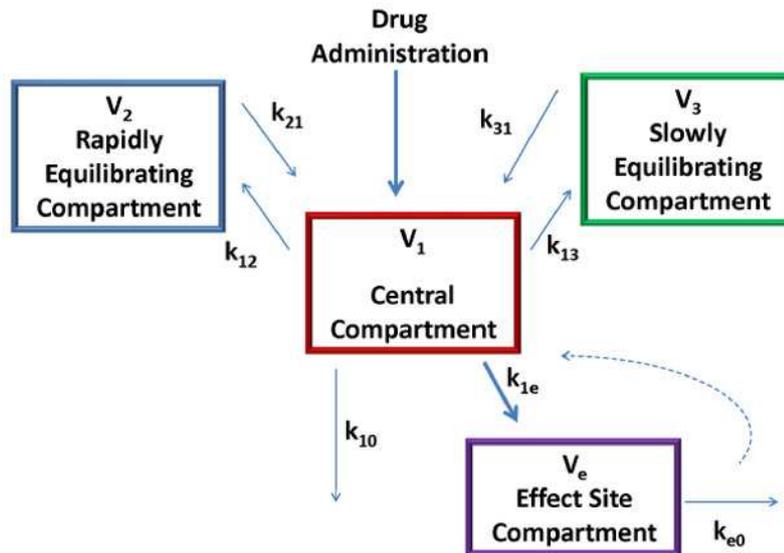


Figura 3: schema del modello farmacocinetico per un farmaco, tratto da [14], [ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655](https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655), accesso in data 16/10/2023

Ogni compartimento indica un volume ideale nel quale il farmaco entra, si distribuisce ed esce. A rappresentare questi tre compartimenti abbiamo tre equazioni differenziali, che vengono scritte rispettando il principio di conservazione della massa:

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

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

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

$x_1$ ,  $x_2$  e  $x_3$  sono rispettivamente le concentrazioni del farmaco nel primo, secondo e terzo compartimento, tutte espresse in mg/ml. Le costanti  $k_{ij}$  ( $i, j = 1, 2, 3, i \neq j$ ) rappresentano le velocità di trasferimento del farmaco dal compartimento  $i$ -esimo al compartimento  $j$ -esimo. È presente, inoltre, un ulteriore compartimento che rappresenta il sito d'effetto, ovvero il punto in cui il farmaco deve espletare il suo effetto farmacologico:

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

$k_{e0}$  indica il tasso metabolico del farmaco, calcolato in funzione della massa corporea magra (LBM, *lean body mass*).

La somministrazione del farmaco avverrà per via endovenosa (quindi nel primo compartimento) e viene indicata con  $u(t)/V_1$  (velocità di infusione del farmaco, mg/ml/min). Possiamo quindi scrivere il sistema in forma matriciale:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{x}_e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{1e} & 0 & 0 & x_4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t).$$

La funzione di trasferimento equivalente è:  $G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D$

$$\text{con } A = \begin{bmatrix} -(k_{10} + k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} & 0 \\ k_{12} & -k_{21} & 0 & 0 \\ k_{13} & 0 & -k_{31} & 0 \\ k_{1e} & 0 & 0 & x_4 \end{bmatrix}; B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; C = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 1]; D = 0.$$

Tramite questi modelli riusciamo ad approssimare la farmacocinetica nel paziente. Per quanto riguarda invece la farmacodinamica possiamo rappresentare la relazione dose-effetto attraverso l'equazione di Hill. L'equazione di Hill è un'equazione non lineare che viene usata in farmacologia per esprimere la relazione tra la concentrazione e l'effetto di un farmaco [16].

$$E = E_0 - \frac{E_{max} \cdot x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma}$$

$E$  [%] indica l'effetto previsto del farmaco,  $x_e$  è la concentrazione del farmaco nel sito d'effetto,  $C_{50}$  è la concentrazione necessaria ad ottenere il 50% dell'effetto massimo  $E_{max}$  [%] e  $\gamma$  il coefficiente di sigmoidicità di Hill.

### Variabili anestetiche

Una delle caratteristiche fondamentali dei sistemi di controllo dell'anestesia è la presenza di molteplici input e output (MIMO, *multiple-input multiple-output*). Gli input sono le variabili manipolate, ovvero i farmaci somministrati, e gli output sono le variabili da controllare. Ogni farmaco provoca una variazione nelle variabili in uscita. Per quanto riguarda le variabili in ingresso che influenzano la profondità dell'anestesia, in questo simulatore si considerano il Propofol, il Remifentanil e l'Atracurio, tre farmaci spesso utilizzati nell'anestesia generale e particolarmente adatti agli studi sul controllo a catena chiusa per via della rapidità di insorgenza dell'effetto e per i brevi tempi di recupero. In particolare:

- Il Propofol è un farmaco ipnotico che causa perdita di coscienza e il suo effetto viene valutato con la variazione dell'indice BIS;
- Il Remifentanil è un oppioide sintetico che viene utilizzato per indurre l'analgesia, valutata con la scala RASS (*Ramsay Agitation-Sedation Scale*);
- L'Atracurio/Rocuronio è un rilassante muscolare, utilizzato per il blocco neuromuscolare, che si valuta con l'elettromiogramma (EMG).

Per descrivere la farmacocinetica e la farmacodinamica di questi farmaci ci serviamo dei modelli compartimentali descritti nelle pagine precedenti. I parametri del modello PKPD per il Propofol sono calcolati utilizzando le seguenti equazioni [17]:

$$k_{10} = \frac{c_{l1}}{V_1} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; k_{12} = \frac{c_{l2}}{V_1} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; k_{13} = \frac{c_{l3}}{V_1} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right];$$

$$k_{21} = \frac{c_{l2}}{V_2} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; k_{31} = \frac{c_{l3}}{V_3} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; k_{e0} = k_{1e} = 0.456 \left[ \frac{1}{\text{min}} \right];$$

$$V_1 = 4.27 [l]; V_2 = 18.9 - 0.391(\text{età} - 53)[l]; V_3 = 238 [l];$$

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

$$C_{l2} = 1.29 - 0.024 (\text{età} - 53) \left[ \frac{l}{\text{min}} \right];$$

$$C_{l3} = 0.836 \left[ \frac{l}{\text{min}} \right].$$

Come si può evincere dalle equazioni, le costanti  $k_{ij}$  si ricavano dal rapporto tra i tassi di decremento  $C_{li} [l/\text{min}]$  e i volumi dei compartimenti  $V_i [l]$ . Per il calcolo di questi ultimi invece si utilizzano parametri personalizzati, come ad esempio il peso, l'altezza, l'età e la massa corporea magra (LBM). Allo stesso modo i parametri del modello PKPD per il Remifentanil sono calcolati utilizzando le seguenti equazioni [18]:

$$k_{10} = \frac{c_{l1}}{V_1} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; k_{12} = \frac{c_{l2}}{V_1} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]; k_{13} = \frac{c_{l3}}{V_1} \left[ \frac{1}{\text{min}} \right];$$

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

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

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

$$C_{l1} = 2.6 + 0.0162(\text{età} - 40) + 0.0191(LBM - 55) \left[ \frac{l}{\text{min}} \right];$$

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

Grazie a queste equazioni si riesce ad approssimare come il Propofol e il Remifentanil si distribuiscono e vengono eliminati dal nostro corpo. La relazione tra la concentrazione e l'effetto del farmaco viene invece rappresentata dall'equazione di Hill e, in particolare, per il Propofol mette in relazione la concentrazione del farmaco nel sito d'effetto  $x_e$  e il grado di consapevolezza del paziente, indicato con l'indice BIS:

$$BIS = E_0 - E_{max} \frac{x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma}$$

Per quanto riguarda il Remifentanil, l'equazione che mette in relazione la concentrazione  $x_e$  e il *Ramsay Agitation-Sedation Scale* è la seguente:

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

con  $k_1 = k_0 = 0.81$ .

Infine, il modello PKPD per l'Atracurio è un modello a due compartimenti. La farmacocinetica è descritta dalle seguenti equazioni [19]:

$$\dot{x}_1 = -\lambda_1 x_1(t) + a_1 u(t)$$

$$\dot{x}_2 = -\lambda_2 x_2(t) + a_2 u(t)$$

$$C_p = x_1(t) + x_2(t)$$

Le prime due sono le equazioni differenziali del sistema, con  $x_i$  ( $i = 1, 2$ ) che indicano le variabili di stato e  $u(t)$  la velocità di infusione del farmaco espressa in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .  $C_p(t)$  è l'output del modello farmacocinetico espresso in  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

La farmacodinamica invece è descritta dalle equazioni:

$$\dot{C} = -\lambda C(t) + C_p(t)$$

$$\dot{x}_e = -\frac{1}{\tau}x_e(t) + \frac{1}{\tau}C(t)$$

$$r(t) = \frac{100 \cdot C_{50}^Y}{C_{50}^Y + x_e^Y(t)}$$

dove  $x_e(t)$  è la concentrazione del farmaco nel compartimento d'effetto,  $C(t)$  è una variabile intermedia e  $r(t)$  [%] rappresenta il livello di blocco neuromuscolare.

### Effetto sinergico Propofol-Remifentanil

Finora abbiamo considerato gli effetti dei singoli farmaci sulle variabili in uscita. Tuttavia, bisogna tenere conto anche degli effetti sinergici, ossia dei nuovi effetti causati dalle interazioni tra farmaci diversi. In numerosi studi infatti è stato dimostrato che le concentrazioni di Propofol si riducono significativamente (fino al 25%) in associazione con il Remifentanil piuttosto che assieme ad altri oppioidi [20]. Questo garantisce al paziente un risveglio più rapido e minimizza il rischio di sovra-dosaggio. Uno strumento per descrivere l'interazione tra due farmaci è l'isobologramma, un grafico in cui sono rappresentate le linee iso-effetto (isobole), ossia curve che mostrano le combinazioni di concentrazioni che danno lo stesso effetto. Se l'isobola è diritta, allora la relazione è additiva (figura 4.A); se si piega verso l'origine, sono necessarie quantità minori di entrambi i farmaci per produrre l'effetto desiderato quando somministrati assieme, quindi la relazione è sinergica (figura 4.B). Infine, se l'isobola si piega dalla parte opposta all'origine, sono necessarie quantità maggiori di entrambi i farmaci, quindi, la relazione è antagonista (figura 4.C).

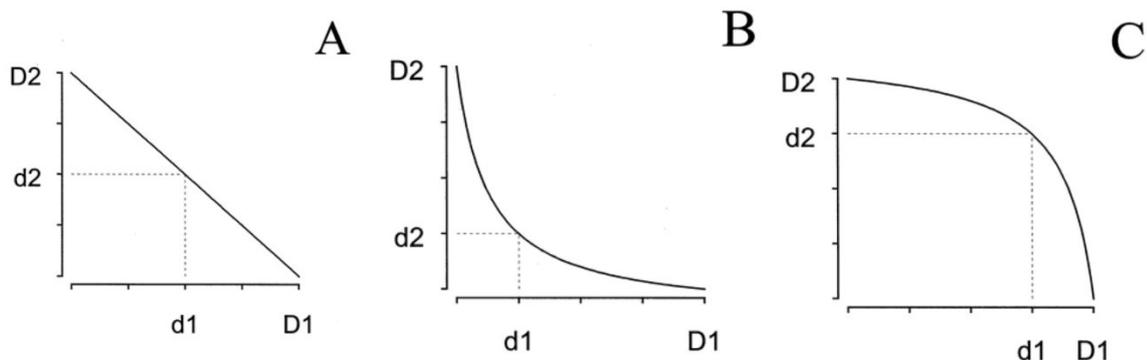


Figura 4: Isobologrammi che mostrano effetto additivo (A), sinergico (B) e antagonista (C), tratto da [21], [pubs.asahq.org/anesthesiology/article/92/6/1603/38391/Response-Surface-Model-for-Anesthetic-Drug](https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/92/6/1603/38391/Response-Surface-Model-for-Anesthetic-Drug), accesso in data 14/12/2023

Gli isobologrammi presentano sull'asse x e y le concentrazioni dei due farmaci. Rappresentando in una terza dimensione l'effetto prodotto da questi otteniamo una superficie tridimensionale non lineare. I modelli di superficie caratterizzano lo spettro completo di interazione tra due agenti per tutti i possibili livelli di concentrazione ed effetto. Quando si utilizzano i modelli di superficie per caratterizzare gli effetti sinergici tra farmaci, le concentrazioni nel sito d'effetto  $x_e$  devono essere normalizzate, in particolare normalizzate alla concentrazione a metà effetto  $C_{50}$ . Solitamente l'effetto E di due farmaci  $U_A$  e  $U_B$  è considerato come un nuovo farmaco e viene espresso con la seguente equazione:

$$E = \frac{I^\gamma}{1+I^\gamma}$$

dove I denota il termine di interazione:  $I = \bar{U}_A + \bar{U}_B + \sigma \bar{U}_A \cdot \bar{U}_B$ .

$\bar{U}_A = \frac{U_A}{C_{50A}}$  e  $\bar{U}_B = \frac{U_B}{C_{50B}}$  sono gli effetti normalizzati sulle concentrazioni a metà effetto. Il termine  $\sigma$  indica la sigmoidicità della superficie e dà informazioni riguardo la reattività o la resistenza del paziente ai farmaci. Un esempio di questo modello di superficie è la figura 5, in cui  $\sigma = 0.2$ ,  $\gamma = 10$ ,  $C_{50} = 3.5[\text{mg/ml}]$  per il Propofol e  $C_{50} = 4.5[\mu\text{g/ml}]$  per il Remifentanil.

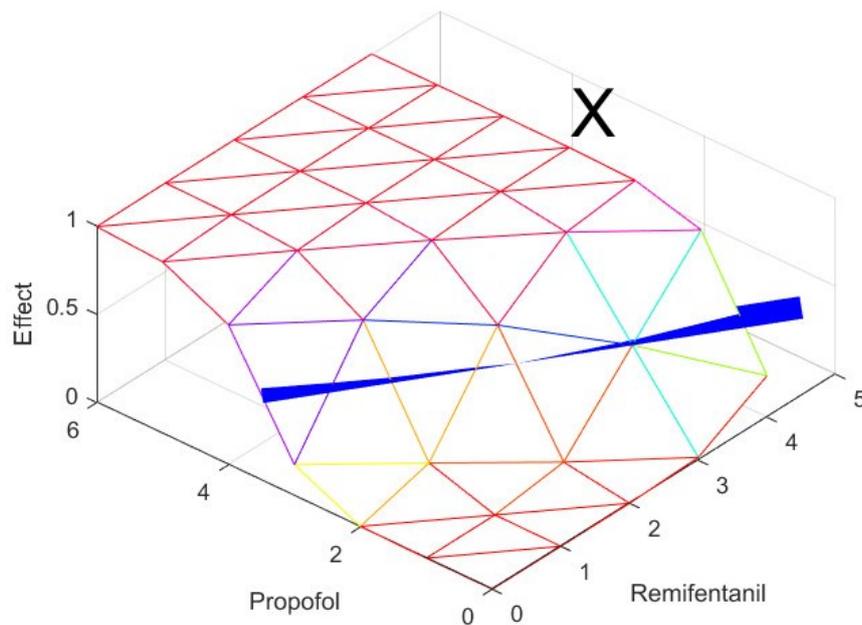


Figura 5: modello BIS di superficie per Propofol e Remifentanil, tratto da [14], [ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655](https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655), accesso in data 18/10/2023

La linea blu che taglia la superficie indica i valori delle concentrazioni dei due farmaci per i quali si raggiunge la metà dell'effetto massimo. Essendo il *set-point* per l'indice BIS solitamente compreso tra 40 e 60, quindi nella zona della linea blu, si può approssimare la superficie e considerarla lineare. In questo modo l'identificazione della risposta del paziente è resa più semplice.

### Variabilità inter-paziente

Se si vuole analizzare la differenza nella risposta ad un farmaco su un campione di persone, due parametri significativi sono  $C_{50}$  e  $\gamma$ . Essi sono infatti rappresentativi della variabilità inter-paziente. Si può notare che, per piccole variazioni di questi due parametri, si possono avere grandi variazioni nella pendenza della relativa curva di Hill.

Grazie ad un database di pazienti creato artificialmente dal *Ghent University Hospital e University Medical Center Groningen* è possibile osservare direttamente la variabilità inter-paziente e capire in che modo i diversi parametri possono condizionare l'ipnosi provocata dal Propofol. La figura 6 mostra un grafico della relazione dose-effetto per i pazienti del database, in particolare sono evidenziati tre pazienti i cui parametri sono molto diversi tra loro. Il paziente a ( $C_{50} = 2.9$ ;  $\gamma = 1.88$ ) e il paziente c ( $C_{50} = 5$ ;  $\gamma = 1.6$ ) hanno bisogno di un'alta concentrazione nel sito d'effetto prima che il farmaco inizi a reagire. Si può osservare infatti un *plateau* iniziale nella curva di Hill dei due pazienti. La curva del paziente a, una volta raggiunta una concentrazione minima nel sito d'effetto  $x_e$ , inizia a scendere molto velocemente, questo indica una forte sensibilità al farmaco. Il paziente c, invece, reagisce più lentamente al farmaco e la sua curva si presenta meno ripida. La curva del paziente b ( $C_{50} = 2.7$ ;  $\gamma = 2.8$ ) infine, mostra che il farmaco inizia a reagire già da basse concentrazioni nel sito d'effetto e prosegue con un andamento più lento e graduale rispetto agli altri due pazienti.

Tuttavia, la sensibilità al farmaco, ovvero la pendenza della curva di Hill, varia anche nel corso del trattamento. Questo implica la necessità di adattare i parametri del modello farmacodinamico in tempo reale nelle varie fasi dell'anestesia. La regolazione dei parametri del controllore verrà approfondita nel terzo capitolo di questo lavoro.

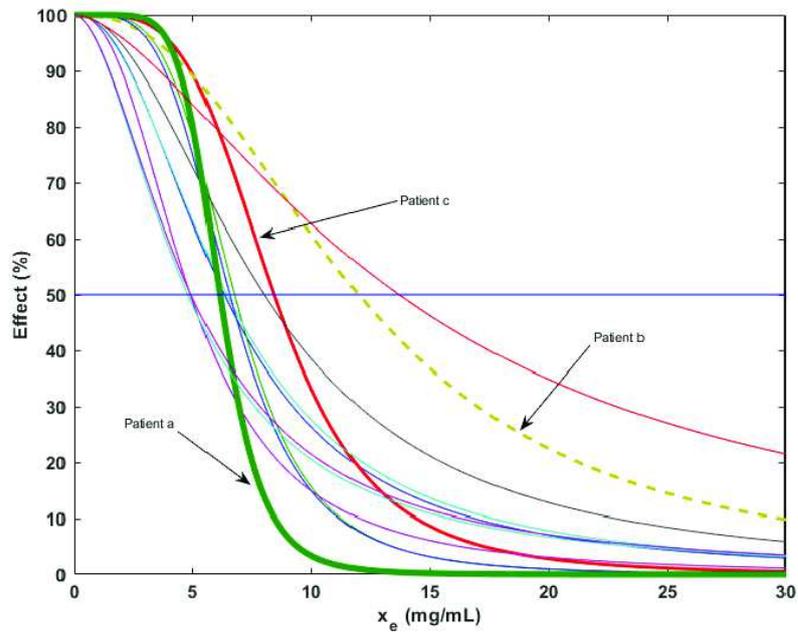


Figura 6: curva dose-effetto per diversi pazienti, tratto da [14], [ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655](https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655), accesso in data 17/10/2023

## Variabili emodinamiche

Il controllo delle variabili emodinamiche: pressione media arteriosa (MAP), gittata cardiaca (CO) e frequenza cardiaca (HR) dipende in modo significativo dalla profondità dell'anestesia. È necessario dunque studiare gli effetti dei vari farmaci e delle loro interazioni sulla variazione di queste variabili, che devono essere mantenute in un range sicuro per il paziente. Il Remifentanil, ad esempio, influenza negativamente la pressione media arteriosa, abbassandola secondo questa relazione:

$$MAP = \frac{-1}{k_1 \cdot x_e + k_0}$$

e fa aumentare invece la gittata cardiaca. Aumentando CO, aumenta anche il tasso di decremento del Propofol, che a sua volta tenderà ad alzare il valore dell'indice bispettrale. Un aumento dei valori BIS potrebbe portare alla diminuzione dello stato di ipnosi del paziente e ad un suo risveglio precoce. Notiamo dunque come tutti questi parametri siano strettamente collegati e come la variazione di uno di questi possa portare a risvolti imprevisti.

I seguenti grafici mostrano come gli stessi pazienti del database artificiale citato nelle pagine precedenti reagiscono alla somministrazione di Remifentanil (figura 7.1) e Propofol (figura 7.2). Queste simulazioni indicano l'interazione tra i parametri legati all'anestesia e quelli legati all'emodinamica. Esse sono state eseguite modificando l'input del farmaco e valutando l'influenza sul suo output principale e sugli altri output del sistema (NMB, CO e MAP).

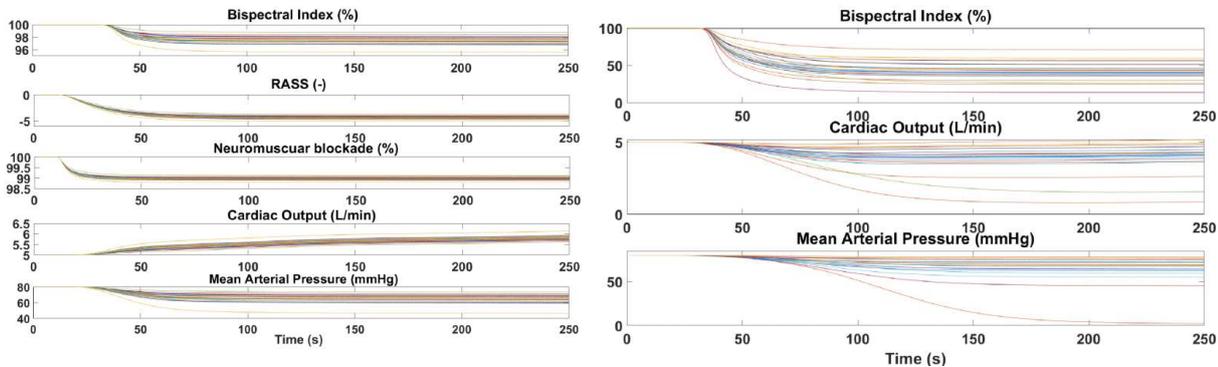


Figura 7.1

Figura 7.2

Influenza del Remifentanil (7.1) e del Propofol (7.2) sulle variabili emodinamiche, tratto da [14], [ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655](http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655), accesso in data 16/12/2023

Possiamo intervenire sulle variabili emodinamiche tramite la somministrazione di nitroprussiato di sodio (SNP) e dopamina (DP). Il nitroprussiato di sodio è un sale costituito da ferro, cianuro e sodio. È un potente vasodilatatore che abbassa molto velocemente la pressione sanguigna, viene utilizzato per questo in chirurgia cardiaca e vascolare, oppure in caso di insufficienza cardiaca o altre emergenze legate all'emodinamica. La dopamina è un neurotrasmettitore fisiologicamente prodotto dal nostro organismo, ma può anche essere sintetizzato e utilizzato come farmaco. Agisce come agonista sui recettori dopaminergici e sui recettori alfa e beta adrenergici, diminuendo le resistenze periferiche, aumentando il flusso sanguigno e la pressione media arteriosa. In sala operatoria viene utilizzata anche la dobutamina (DB) a causa del suo effetto inotropo, ovvero la capacità di alterare la forza contrattile del muscolo cardiaco. La farmacocinetica della dopamina e della dobutamina sono analoghe e descritte entrambe da un modello ad un compartimento.

Gli effetti della dopamina e del nitroprussiato di sodio sulla gittata cardiaca e sulla pressione media arteriosa sono descritti con un sistema multivariabile  $2 \times 2$ :

$$\begin{bmatrix} CO \\ MAP \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{K_{11} \cdot e^{-T_{11}s}}{1 + \tau_{11}s} & \frac{K_{21} \cdot e^{-T_{21}s}}{1 + \tau_{21}s} \\ \frac{K_{12} \cdot e^{-T_{12}s}}{1 + \tau_{12}s} & \frac{K_{22} \cdot e^{-T_{22}s}}{1 + \tau_{22}s} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} DP \\ SNP \end{bmatrix}$$

Questi due farmaci possono essere utili per bilanciare le variazioni emodinamiche causate dal Remifentanil e dal Propofol, DP e SNP infatti non hanno effetto sulle variabili anestetiche ma solo su CO e MAP. Queste interazioni si possono osservare nelle figure 8.1 e 8.2, che mostrano rispettivamente l'influenza del nitroprussiato di sodio e della dopamina sulle variabili emodinamiche.

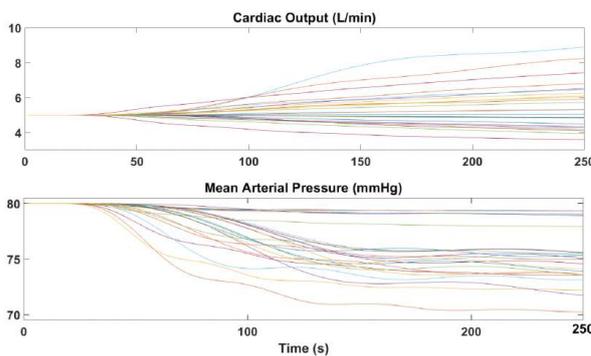


Figura 8.1

Influenza del nitroprussiato di sodio (8.1) e della dopamina (8.2) su CO e MAP, tratto da [14], [ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655](http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655), accesso in data 16/12/2023

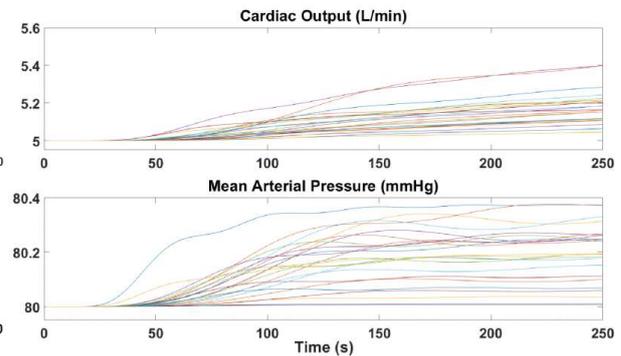


Figura 8.2

## Simulazione del disturbo

Le azioni dei chirurghi durante l'operazione vengono considerate un disturbo sul sistema, ossia un segnale indesiderato che provoca la variazione dell'uscita. Ogni intervento chirurgico presenta procedure diverse e ognuna di queste provoca un riflesso di risposta nel paziente, anche se profondamente anestetizzato. Questo disturbo però non può essere conosciuto in anticipo dal sistema di controllo, viene quindi utilizzato un metodo per approssimarlo.

Il simulatore di paziente traduce la risposta agli stimoli dei chirurghi in un *offset* sul parametro BIS, poiché il disturbo influisce sullo stato di ipnosi del paziente [22]. Volendo simulare quindi la tipica traiettoria di stimolo di un intervento chirurgico si ottiene un profilo di disturbo che si presenta come un segnale composto da vari segmenti (figura 9). Ognuno di questi segmenti corrisponde a una fase dell'operazione chirurgica. Il primo gradino corrisponde

allo stimolo dovuto all'intubazione, il secondo rappresenta l'eccitazione (intesa come variazione del segnale BIS) causata dalla prima incisione chirurgica, seguita da un periodo senza stimoli. Il terzo segmento rappresenta uno stimolo improvviso dopo un periodo di stimolazione di basso livello. Il quarto e il quinto gradino indicano l'inizio di una stimolazione normale continua e il sesto rappresenta l'ultimo stimolo prima della chiusura dell'incisione e della fine dell'intervento.

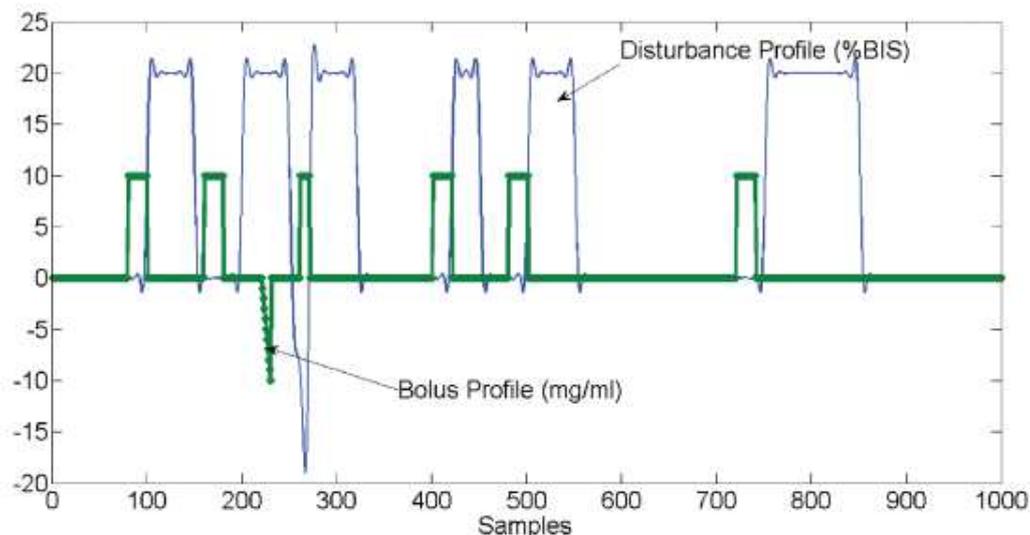


Figura 9: profilo di simulazione del disturbo, tratto da [14], [ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655](http://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9316655), accesso in data 17/12/2023

Questo segnale rappresenta il disturbo all'uscita dello stato ipnotico del paziente, ovvero viene aggiunto al valore di BIS ottenuto tramite l'equazione di Hill del modello farmacodinamico per l'ipnosi. Per bilanciare la variazione di BIS dovuta a questo disturbo, bisogna somministrare una dose di farmaco nel compartimento veloce (sangue) subito prima di ogni fase 'critica' dell'operazione chirurgica, ossia subito prima di ogni gradino descritto in precedenza. In questo modo si riesce ad anticipare il profilo di disturbo in arrivo. Il profilo di questo segnale di *input* aggiuntivo è rappresentato in figura 9 in verde.

### 3. Controllori PID

Al centro della progettazione di un sistema di controllo c'è la scelta del controllore. Il controllore è il componente che determina l'andamento delle variabili di controllo e il suo obiettivo è quello di far sì che la variabile controllata non si discosti troppo dal segnale di riferimento. In questo capitolo si analizzano le proprietà e le caratteristiche necessarie ad un controllore per poter gestire un sistema di controllo della profondità dell'ipnosi (DoH, *Depth of Hypnosis*). Per progettare un sistema di controllo DoH bisogna tenere conto innanzitutto delle fasi dell'anestesia:

- L'induzione consiste nella somministrazione iniziale dei farmaci per via endovenosa con l'obiettivo di portare il paziente al necessario livello di ipnosi, solitamente corrispondente ad un valore dell'indice spettrale pari a 50.
- Il mantenimento è la fase peri operatoria in cui il BIS deve essere tenuto entro determinati limiti in presenza di disturbi causati dalle azioni dei chirurghi.
- L'emersione consiste nel blocco della somministrazione del farmaco e nel recupero di coscienza del paziente.

Un controllore per un sistema DoH deve essere progettato per svolgere compiti precisi: l'inseguimento del *set-point* e la reiezione dei disturbi. L'inseguimento del *set-point* corrisponde alla fase di induzione, in cui il valore iniziale di BIS  $E_0$  deve essere portato al valore finale  $BIS = 50$  nel minor tempo possibile, evitando però la sovralongazione. Nella fase successiva, quella di mantenimento, il compito del controllore si riduce a respingere i disturbi creati dalle azioni dei chirurghi. Esistono vari modi di caratterizzare il profilo di disturbo; nelle simulazioni riportate nelle seguenti pagine viene considerato un segnale a gradino di ampiezza 10, che agisce direttamente sulla variabile di controllo, seguito, dopo venti minuti, da un altro gradino di ampiezza -10. Un'altra sfida per questo sistema di controllo è rappresentata dal rumore nella variabile di controllo, ovvero il segnale BIS. Per misurare l'affidabilità della variabile si utilizza un indice di qualità del segnale, se la qualità del segnale non è sufficientemente alta o se sono presenti eccessive variazioni di questa variabile, il controllore le ignora e fornisce in uscita l'ultimo valore accettabile misurato. Questo però introduce un *delay* che può variare tra 10 e 240 secondi, portando ad una grave mancanza di informazione per il controllore. Ciò si può risolvere filtrando opportunamente il segnale BIS in modo da cancellare o per lo meno ridurre l'intensità degli artefatti.

Tenendo a mente queste considerazioni, possiamo rappresentare lo schema di controllo tramite la seguente figura.

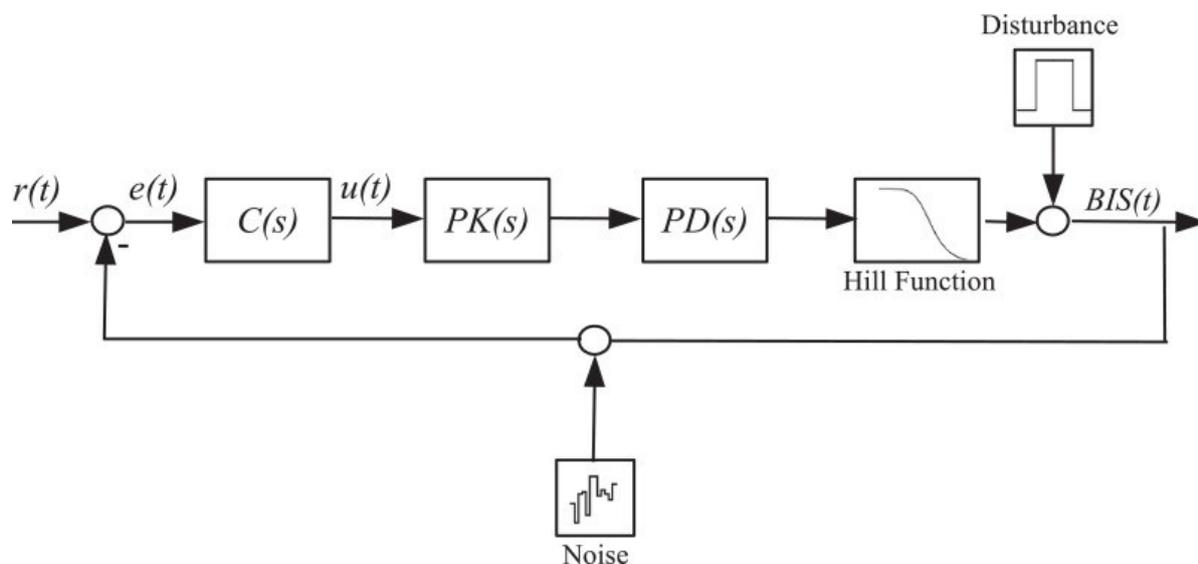


Figura 10: schema di controllo, tratto da [23],  
[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399), accesso in data 25/10/2023

L'errore  $e(t)$ , ossia la differenza tra il segnale di riferimento  $r(t)$  e la variabile di controllo  $BIS(t)$ , entra nel controllore  $C(s)$  e in seguito passa attraverso i modelli farmacocinetici e farmacodinamici. All'uscita viene aggiunto il segnale di disturbo e infine nel ramo di retroazione negativa si somma il rumore.

Sono stati proposti molti metodi di controllo DoH, alcuni sono: modelli di controllo predittivi, controllo frazionale o controllo *fuzzy*. Tuttavia, l'opzione più comune è rappresentata dal controllo proporzionale-integrativo-derivativo (PID). I controllori PID sono tra i controllori più utilizzati nei problemi di controllo a catena chiusa. Grazie alla loro versatilità possono essere implementati in diversi ambiti dell'automazione e la loro principale caratteristica è la possibilità di regolare a piacere i parametri. I controllori PID, infatti, possiedono tre parametri regolabili:

- $K_P$ : guadagno proporzionale all'errore tra il segnale di riferimento  $r(t)$  e la variabile da controllare  $y(t)$ .
- $K_I$ : guadagno proporzionale all'integrale dell'errore  $e(t)$ .
- $K_D$ : guadagno proporzionale alla derivata dell'errore  $e(t)$ .

La legge di controllo PID è quindi:

$$u(t) = K_p e(t) + K_I \int_0^t e(\tau) d\tau + K_D \frac{de(t)}{dt}$$

e la funzione di trasferimento può essere scritta come segue:

$$C(s) = K_p \left( 1 + \frac{1}{sT_i} + sT_d \right)$$

con  $T_i = \frac{K_p}{K_I}$  costante di tempo integrativa (*reset rate*) e  $T_d = \frac{K_D}{K_p}$  costante di tempo derivativa (*derivative rate*). Nel nostro caso, la funzione di trasferimento del controllore che utilizzeremo nel sistema DoH sarà:

$$C(s) = K_p \left( 1 + \frac{1}{sT_i} + sT_d \right) \frac{1}{(T_f s + 1)^2}$$

$T_f$  è la costante di tempo di un filtro del secondo ordine per il rumore nella variabile di controllo. Per imitare il rumore reale, nella simulazione viene utilizzato un rumore bianco gaussiano con valore medio zero e deviazione standard  $\sigma = 6.2721$ . Questo valore è stato stimato dall'osservazione dei dati reali dell'indice bispettrale.

### Regolazione dei parametri PID

Una caratteristica fondamentale del controllore deve essere la versatilità, in quanto deve garantire una buona prestazione nonostante la grande variabilità dei pazienti. Per tenere conto della variabilità inter-paziente prenderemo in considerazione una tabella di 13 pazienti che rappresentano un'ampia gamma di persone (figura 11). Il tredicesimo paziente è considerato il paziente medio, ovvero i valori dei suoi parametri sono stati ricavati facendo la media algebrica dei valori di tutto il gruppo.

Id	Age	H [cm]	W [kg]	Gender	$C_{e50}$	$\gamma$	$E_0$	$E_{max}$
1	40	163	54	F	6.33	2.24	98.8	94.10
2	36	163	50	F	6.76	4.29	98.6	86.00
3	28	164	52	F	8.44	4.10	91.2	80.70
4	50	163	83	F	6.44	2.18	95.9	102.00
5	28	164	60	M	4.93	2.46	94.7	85.30
6	43	163	59	F	12.00	2.42	90.2	147.00
7	37	187	75	M	8.02	2.10	92.0	104.00
8	38	174	80	F	6.56	4.12	95.5	76.40
9	41	170	70	F	6.15	6.89	89.2	63.80
10	37	167	58	F	13.70	1.65	83.1	151.00
11	42	179	78	M	4.82	1.85	91.8	77.90
12	34	172	58	F	4.95	1.84	96.2	90.80
13	38	169	65	F	7.42	3.00	93.1	96.58

Figura 11: tabella delle caratteristiche di un set di 13 pazienti, tratto da [23],  
[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399), accesso in data 26/10/2023

Trovare i parametri  $K_p$ ,  $K_I$  e  $K_D$  che possano andare bene per tutti i pazienti risulta dunque difficile. Il metodo migliore consiste nell'utilizzo di algoritmi genetici, ossia algoritmi sviluppati per risolvere problemi di ottimizzazione in cui si ricercano i punti di minimo o massimo di una funzione matematica. La funzione da minimizzare, che viene chiamata anche funzione di costo, sarà la IAE (*Integrated Absolute Error*), ovvero l'integrale del valore assoluto dell'errore  $e(t)$  per tutti i pazienti:

$$IAE = \int |e(t)| dt$$

Questa funzione sarà minimizzata nel caso peggiore, ovvero in modo da ottimizzare al meglio il controllo e ottenere un risultato soddisfacente per tutti i pazienti, indipendentemente dalle differenze nei loro valori. Il problema di ottimizzazione verrà risolto utilizzando il *Matlab Global Optimization Toolbox* separatamente per il raggiungimento del *set-point* e per la reiezione dei disturbi, in quanto ognuna di queste due fasi prevede diversi accorgimenti e quindi diversi parametri. I risultati ottenuti dalle simulazioni sui 13 pazienti sono rappresentati nei seguenti grafici. Per ora non è stato considerato il rumore nel segnale BIS.

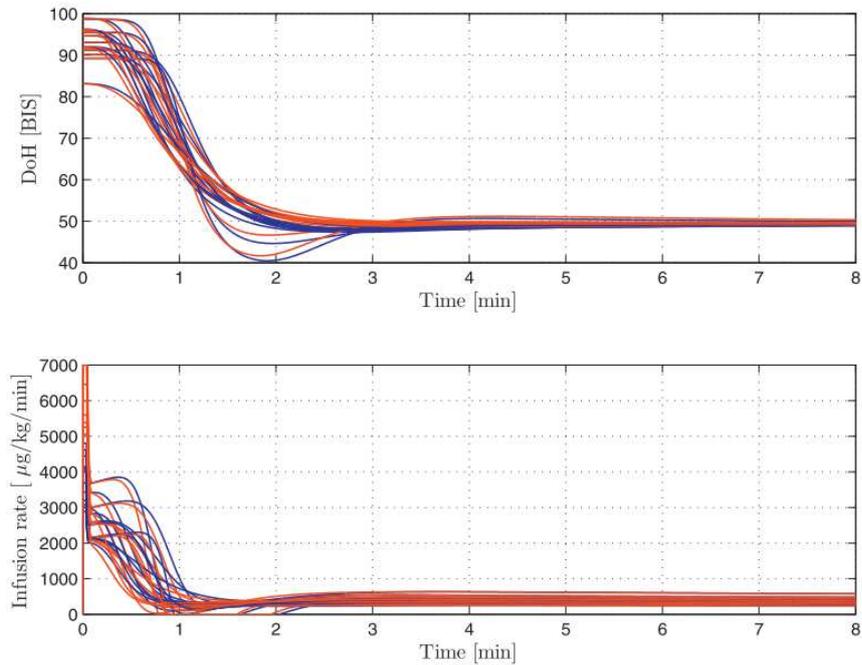


Figura 12: grafici di inseguimento del *set-point*, tratto da [23],  
[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399),  
 accesso in data 26/10/2023

La figura 12 rappresenta i grafici dell'inseguimento del *set-point* in cui negli assi verticali sono indicate la variabile di controllo BIS e la velocità di infusione del Propofol, mentre negli assi orizzontali è rappresentato il tempo in minuti. Si può notare un *plateau* iniziale, tipico della curva di Hill, ovvero una zona in cui le basse concentrazioni del farmaco non riescono ad innescare l'effetto fino a quando non raggiungono un determinato valore. Le linee blu rappresentano un valore di saturazione massimo pari a 240  $\text{mg}/\text{min}$ , un valore consueto riscontrato nella pratica clinica, mentre le linee rosse indicano un valore di saturazione di 400.20  $\text{mg}/\text{min}$ , ottenuto tenendo conto della massima velocità di infusione di una pompa medica standard.

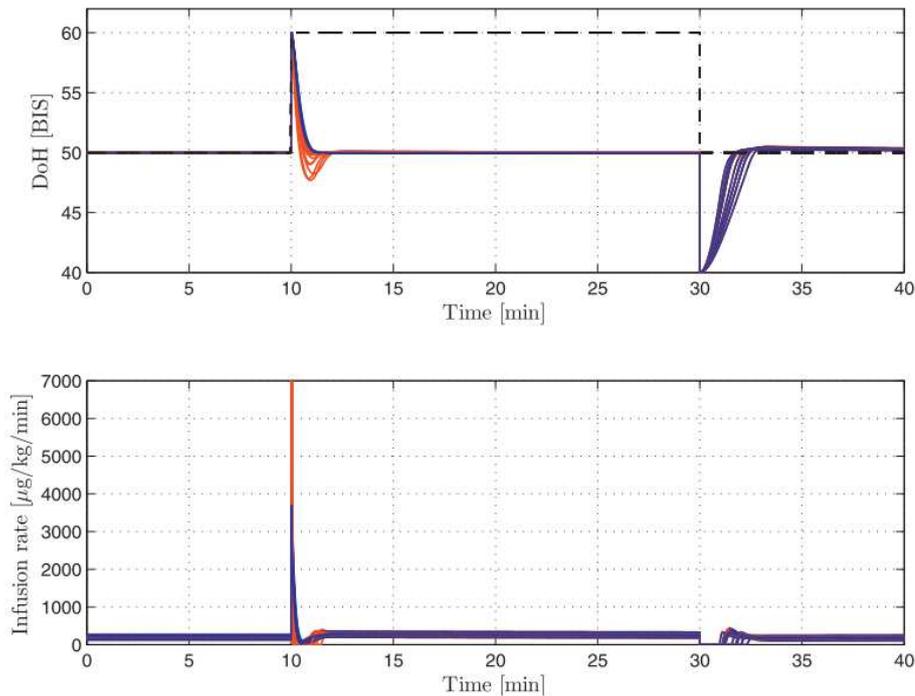


Figura 13: grafici che rappresentano la reiezione del disturbo, tratto da [23], [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399), accesso in data 26/10/2023

La figura 13 rappresenta invece i grafici di reiezione del disturbo nella fase di mantenimento. Si possono notare i due gradini del segnale di disturbo distanti venti minuti l'uno dall'altro. Nella fase di mantenimento la costante proporzionale del controllore è maggiore rispetto alla fase di induzione, mentre quella derivativa è minore. Questo porta ad una regolazione più aggressiva e ad una miglior prestazione nella reiezione dei disturbi ma causa una sovralongazione maggiore nella regolazione del raggiungimento del *set-point*.

### Filtraggio del rumore

Come detto in precedenza, una difficoltà aggiuntiva è rappresentata dal rumore nel segnale BIS. Dunque, la regolazione della costante di tempo del filtro deve essere considerata parte della progettazione del controllore. Per determinare questa costante ci serviamo di un algoritmo iterativo in cui  $T_f$  viene incrementato ad ogni ciclo, per ciascun valore viene determinato l'indice IAE e viene poi confrontato con l'indice ottenuto nel corrispondente test senza rumore. Anche in questo caso dobbiamo determinare il caso peggiore tra i pazienti, per farlo ci serviamo di un indice di decadimento delle prestazioni:

$$d = \max_k \frac{IAE_{noise,k} - IAE_k}{IAE_k}$$

dove  $IAE_{noise,k}$  indica l'indice IAE del paziente k-esimo, mentre  $IAE_k$  indica lo stesso indice calcolato nel caso privo di rumore. Il ciclo viene interrotto, ovvero  $T_f$  non viene più incrementato, quando si verifica un'eccessiva sovraelongazione nella risposta. In seguito, è possibile associare ad ogni valore di  $T_f$  il corrispettivo indice di decadimento delle prestazioni, ottenendo i seguenti grafici, a sinistra per il raggiungimento del *set-point* (figura 14) e a destra per la reiezione del disturbo (figura 15):

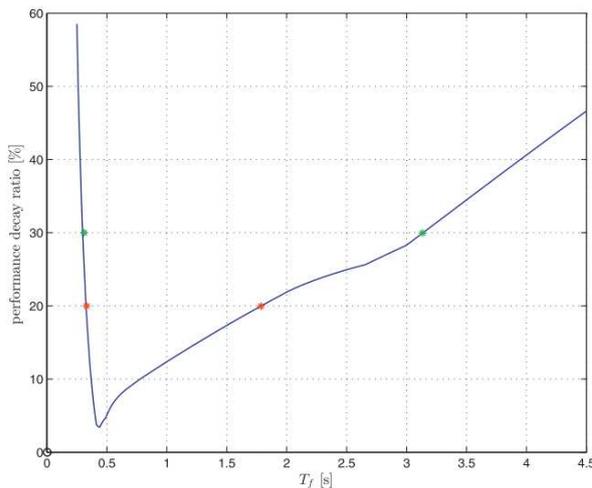


Figura 14

Andamento dell'indice di decadimento delle prestazioni in funzione del valore di  $T_f$ , tratto da [23], [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399), accesso in data 27/10/2023

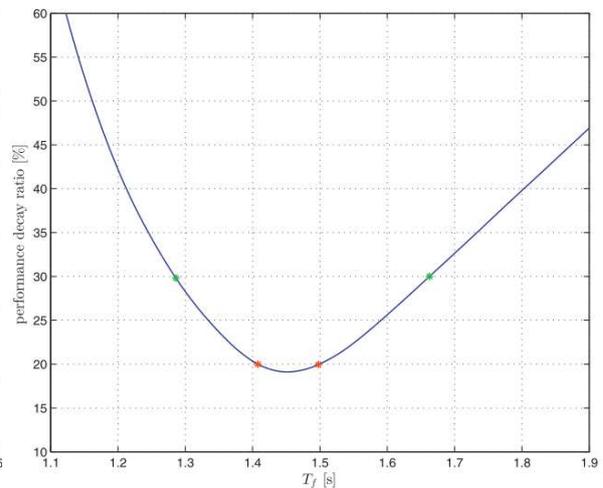


Figura 15

Le stelle rosse e verdi indicano i valori minori e quelli maggiori della costante di tempo che provocano rispettivamente un decadimento del 20% e del 30% nella prestazione del filtro.

Osservando i grafici si possono fare alcune considerazioni: per valori bassi di  $T_f$  il filtro non è efficace poiché l'azione derivativa tende ad amplificare le alte frequenze e di conseguenza aumenta il rumore nella variabile di controllo. Allo stesso modo anche per valori troppo alti di  $T_f$  si ottiene un eccessivo decadimento della prestazione. Come si può notare inoltre, grazie alla convessità della curva, si ottiene lo stesso risultato per due valori della costante di tempo. Sarà più opportuno scegliere il valore più alto tra i due in modo che l'effetto del filtro sia più efficace a parità della perdita di prestazione. Un ragionevole indice di decadimento può essere fissato tra il 20% e il 30%. Questo rappresenta un buon compromesso tra il filtraggio del rumore e una soddisfacente regolazione del BIS.

## Controllori PI

Essendo la costante derivativa la maggiore causa dell'amplificazione del rumore, vale la pena fare alcune considerazioni sulle prestazioni che si possono ottenere utilizzando un controllore PI, ovvero un controllore in cui  $T_d = 0$ . L'andamento del decadimento delle prestazioni nella fase di induzione è lineare (figura 16). Questo fa sì che il rumore non venga amplificato nonostante valori di  $T_f$  molto piccoli.

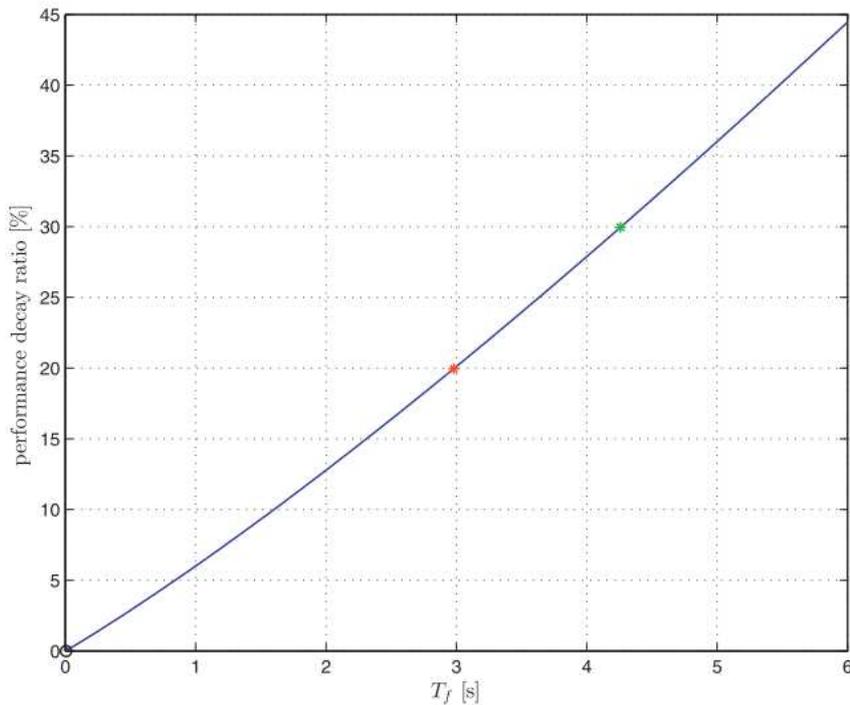


Figura 16: andamento dell'indice di decadimento delle prestazioni nella fase di induzione con controllore PI, tratto da [23],  
[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260715304399),  
accesso in data 27/10/2023

Tuttavia, non si ha lo stesso comportamento durante la reiezione dei disturbi, in cui il rumore influenza maggiormente la variabile di controllo a causa del guadagno proporzionale più grande. Analizzando i risultati, dunque, è possibile concludere che l'azione derivativa sia necessaria affinché il controllore abbia delle prestazioni soddisfacenti. È inoltre necessario applicare una pianificazione del guadagno nell'algoritmo di controllo per gestire al meglio le differenze e il passaggio dalla fase di induzione a quella di mantenimento, essendo i parametri  $K_P$ ,  $K_I$ ,  $K_d$  e  $T_f$  molto diversi tra loro.

## Conclusione

Lo scopo di questo lavoro è stato approfondire il funzionamento del sistema di controllo a catena chiusa dell'anestesia. Si sono evidenziati i vantaggi e i possibili sviluppi rispetto al sistema TCI attualmente in uso, ma è necessario sottolineare anche le sfide e i limiti che dovranno essere superati affinché questo nuovo sistema sia integrato nell'uso ospedaliero. Il simulatore di paziente, infatti, non ha ancora raggiunto un livello di emulazione soddisfacente per poter approssimare i suoi modelli matematici ai complessi processi fisiologici che avvengono nel soggetto anestetizzato. Una delle limitazioni più importanti è rappresentata dalla mancanza di un *output* diretto per la valutazione del dolore. Esistono diversi parametri utilizzabili in campo medico per monitorare lo stress chirurgico e valutare la nocicezione, un esempio è il *Surgical Stress Index* (SSI), ossia un indice che mira a valutare lo stress fisiologico durante l'intervento chirurgico. Tuttavia, questa scala può essere influenzata da fattori come la tolleranza al dolore, l'atteggiamento del paziente e la comunicazione individuale. Al momento, non esiste un metodo univoco e universalmente riconosciuto per il monitoraggio dell'analgesia.

Nonostante l'efficacia del sistema di controllo risieda nella capacità di rilevare rapidamente deviazioni nei parametri vitali del paziente, un'altra criticità è rappresentata dalla gestione delle situazioni impreviste. Una variazione improvvisa della risposta del paziente o un evento chirurgico inaspettato richiedono una decisione tempestiva. A questo proposito è fondamentale ricordare che l'elemento umano rimane cruciale nella gestione delle situazioni difficili: solo l'anestesista infatti è in grado di interpretare le informazioni ricevute dal sistema, integrarle con la sua esperienza clinica e assumere il controllo diretto in caso di necessità.

Ad ogni modo, i risultati ottenuti nelle simulazioni descritte precedentemente, lasciano supporre che si sia molto vicini alla scelta ottimale del controllore da utilizzare. I controllori PID, infatti, riescono a fornire una veloce fase di induzione con una accettabile sovraelongazione e una soddisfacente performance di reiezione dei disturbi.

Rimane comunque fondamentale lo sviluppo di una più efficace collaborazione uomo-macchina, nonché il raggiungimento di una mirata e più sicura personalizzazione della regolazione dell'anestesia nel paziente.



## Bibliografia

- [1] B. J. Anderson and O. Bagshaw, “Practicalities of total intravenous anesthesia and target-controlled infusion in children,” *Anesthesiology*, vol. 131, no. 1, pp. 164–185, Jul. 2019.
- [2] M. Ghita, M. Neckebroek, C. Muresan and D. Copot, "Closed-Loop Control of Anesthesia: Survey on Actual Trends, Challenges and Perspectives," in *IEEE Access*, vol. 8, pp. 206264-206279, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3037725.
- [3] B. G. Nair, E. Gabel, I. Hofer, H. A. Schwid, and M. Cannesson, “Intraoperative clinical decision support for anesthesia: A narrative review of available systems,” *Anesthesia Analgesia*, vol. 124, no. 2, pp. 603–617, Feb. 2017.
- [4] Gelb, Adrian W. MBChB, FRCPC\*; Morriss, Wayne W. MBChB, FANZCA†; Johnson, Walter MD‡; Merry, Alan F. MBChB, FANZCA, FFPMANZCA, FRCA§. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 126(6):p 2047-2055, June 2018. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000002927
- [5] Johansen, Jay W. "Update on bispectral index monitoring." *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 20.1 (2006): 81-99.
- [6] Mathur S, Patel J, Goldstein S, et al. Bispectral Index. [Updated 2023 May 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- [7] Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017 Jan;126 (1):47-65
- [8] A. W. Gelb, W. W. Morriss, W. Johnson, and A. F. Merry, “World health organization-world federation of societies of anaesthesiologists (WHOWFSA) international standards for a safe practice of anesthesia,” *Can. J. Anesthesia*, vol. 65, no. 6, pp. 698–708, Jun. 2018.
- [9] Sessler DI. Current concepts: Mild Perioperative Hypothermia. *New Engl J Med*. 1997; 336(24):1730-1737.
- [10] Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesth. Marzo* 1995;82(3):662-73.
- [11] Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal duration and temperature of prewarming. *Anesth. 1° marzo* 1995;82(3):674-81.

- [12] Torossian A, Bräuer A, Höcker J, Bein B, Wulf H, Horn EP. Preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Mar 6;112(10):166-72. doi: 10.3238/arztebl.2015.0166. PMID: 25837741; PMCID: PMC4383851.
- [13] Höcker J, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Scholz J, Horn EP. Correlation, accuracy, precision and practicability of perioperative measurement of sublingual temperature in comparison with tympanic membrane temperature in awake and anaesthetised patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2012 Feb;29(2):70-4. doi: 10.1097/EJA.0b013e32834cd6de. PMID: 22037543.
- [14] C. M. 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," in *IEEE Access*, vol. 9, pp. 8680-8694, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3049880.
- [15] De Maria, C. (2015) Modelli compartimentali e farmacocinetica [Diapositive di PowerPoint]. Estratto da <https://www.centropiaggio.unipi.it>
- [16] S. Goutelle, M. Maurin, F. Rougier, X. Barbaut, L. Bourguignon, M. Ducher, and P. Maire, "The hill equation: A review of its capabilities in pharmacological modelling," *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 22, no. 6, pp. 633–648, Dec. 2008.
- [17] C. F. Minto, T. W. Schnider, T. D. Egan, E. Youngs, H. J. M. Lemmens, P. L. Gambus, V. Billard, J. F. Hoke, K. H. P. More, D. J. Hermann, K. T. Muir, J. W. Mandema, and S. L. Shafer, "Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: I. Model development," *Anesthesiology*, vol. 86, no. 1, pp. 10–23, 1997.
- [18] C. F. Minto, M. White, N. Morton, and G. N. Kenny, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, II. Model application," *Anesthesiology*, vol. 86, no. 1, pp. 24–33, 1997.
- [19] Weatherley BC, Williams SG, Neill EA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationships of atracurium administered i.v. *British Journal of Anaesthesia.* 1983 ;55 Suppl 1:39S-45S. PMID: 6688016.
- [20] S. Milne, G. Kenny, and S. Schraag, "Propofol sparing effect of remifentanil using closed loop anaesthesia," *Brit. J. Anaesthesia*, vol. 90, no. 5, pp. 623–629, 2003.
- [21] Charles F. Minto, Thomas W. Schnider, Timothy G. Short, Keith M. Gregg, Andrea Gentilini, Steven L. Shafer; Response Surface Model for Anesthetic Drug Interactions. *Anesthesiology* 2000;
- [22] M. M. R. F. Struys, T. De Smet, S. Greenwald, A. R. Absalom, S. Bingé, and E. P. Mortier, "Performance evaluation of two published closed-loop control systems using bispectral index monitoring," *Anesthesiology*, vol. 100, no. 3, pp. 640–647, Mar. 2004.

- [23] Padula F., Ionescu C., Latronico N., Paltenghi M., Visioli A., Vivacqua G. “Optimized PID control of depth of hypnosis in anesthesia” *Computer Methods Programs Biomed.*, 144 (2017), pp. 21-35.