



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“ALGORITMI DI INFUSIONE IN CLOSED-LOOP DI FARMACI ANESTETICI  
DURANTE LA PROCEDURA DI ANESTESIA GENERALE”**

**Relatore: Prof. Simone Del Favero**

**Laureanda: Sara Chiapperino**

**ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024**

**Data di laurea: 26/09/2024**



# Abstract

Questa tesi si pone l'obiettivo di studiare sistemi di controllo a catena chiusa per la somministrazione di farmaci anestetici durante la procedura di anestesia generale, in particolare si propone di approfondire l'uso e la somministrazione automatica dei farmaci Propofol e Remifentanil.

Dopo una panoramica sull'anestesia, che mira a gettare le basi per la comprensione dell'argomento e della sua importanza, si affrontano e si presentano i metodi di controllo attualmente adottati in questo problema. Questi vengono testati utilizzando un simulatore implementato Matlab/Simulink e sviluppato da un team di ricercatori dell'Università di Gent (Belgio). Se ne analizzeranno i punti fondamentali, il modello di base e le implicazioni.

Vengono poi presentati i controllori PID; viene discussa la loro importanza nel gestire ciò che fino a questo punto dell'elaborato è stato definito controllo/monitoraggio della terapia e le limitazioni.

Nell'ultimo capitolo, si introducono invece i controllori MPC e la loro utilità nel colmare alcune delle lacune presenti nel controllo della somministrazione di farmaci tramite PID.

Le evidenze presentate mostrano quanto l'automatizzazione dell'anestesia sia auspicabile per ottenere una maggiore garanzia di sicurezza per i pazienti, permettendo di ridurre notevolmente l'incidenza di errori umani che possono compromettere la salute e gli interessi del soggetto.



# Indice

Abstract .....	3
Capitolo 1 - Introduzione all'Anestesia .....	7
1.1 Farmaci .....	7
1.2 Monitoraggio e automatizzazione .....	7
Capitolo 2 – I sistemi di controllo.....	9
2.1 Sistemi a catena aperta.....	9
2.2 Sistemi a catena chiusa.....	9
2.2.1 Sistemi a catena chiusa in anestesia .....	10
2.3 Simulatore Matlab/Simulink .....	12
2.3.1 Struttura e funzionamento del simulatore.....	13
2.3.2 Variabilità inter-paziente.....	20
2.3.3 Risultati .....	21
Capitolo 3- I PID .....	24
3.1 Controllori PID in anestesia .....	27
3.1.1 Regolazione dei Parametri PID .....	28
3.1.2 Filtraggio del rumore.....	30
Capitolo 4 – I MPC.....	33
4.1 MPC in anestesia.....	34
Conclusioni.....	35
Bibliografia e Sitografia.....	36



# Capitolo 1 - Introduzione all'Anestesia

L'anestesia può essere definita come uno stato farmacologico, reversibile ed è composta da tre stati: l'ipnosi, l'analgesia e blocco neuromuscolare. Ciascuno stato è indotto da farmaci e quantificabile usando opportuni indici che si illustreranno in seguito.

L'ipnosi è uno stato di incoscienza in cui il paziente non ha consapevolezza e sensibilità; l'analgesia è la condizione in cui il paziente sperimenta l'assenza di dolore; il blocco neuromuscolare (*NMB*) è l'interruzione della trasmissione dell'impulso nervoso al muscolo.

Durante questo stato farmacologico, le funzioni vitali devono essere preservate, cioè le variabili emodinamiche devono rimanere entro intervalli accettabili [1].

## 1.1 Farmaci

Il Propofol è un farmaco anestetico che si utilizza per indurre l'ipnosi e viene somministrato per via endovenosa [2]. Nella pratica clinica è diventato sempre più popolare grazie al fatto che offre un tempo di insorgenza rapido e una durata d'azione relativamente breve [3].

Il Remifentanil è un farmaco analgesico con profilo farmacocinetico unico rispetto a qualsiasi altro oppioide poiché viene metabolizzato molto velocemente e per questo la sua durata d'azione è molto breve [4].

L'Atracurio è un farmaco appartenente al gruppo dei farmaci miorellassanti ed agisce sul sistema nervoso periferico, interrompendo la trasmissione neuromuscolare; viene somministrato per via endovenosa [5].

## 1.2 Monitoraggio e automatizzazione

Durante una procedura di anestesia generale standard ci sono tre fasi: induzione, mantenimento e risveglio. Nella fase di induzione, il paziente viene portato dalla coscienza al livello di profondità dell'ipnosi (*DoH*, *Depth of Hypnosis*) richiesto. Il processo dell'anestesia si è sempre scontrato con il problema della definizione e del monitoraggio della coscienza poiché è un fattore altamente soggettivo. Infatti, già nel 1846 le prime osservazioni con l'uso di agenti anestetici (protossido d'azoto ed etere) ponevano l'accento su due differenti fenomeni: in un caso il paziente urlò durante l'intervento ma non riportò alcun ricordo o sensazione di dolore; nell'altro caso il paziente, pur se apparentemente anestetizzato, riportò di essere stato

completamente sveglia durante l'intervento e di non aver provato alcun dolore [5]. I tentativi di rendere il più oggettivo possibile il controllo dello stato di coscienza durante l'anestesia iniziarono con l'impiego dell'elettroencefalogramma (*EEG*) e sono proseguiti nel tempo con tecniche sempre più avanzate (analisi spettrale EEG, potenziali evocati, frequenza mediana, frequenza all'isoelettrica). Al giorno d'oggi, la tecnica più diffusa è l'utilizzo dell'indice bispettrale (*BIS, Bispectral Index*).

Il BIS è un indice che si basa sui segnali dell'EEG del paziente e misura i gradi di consapevolezza del paziente [3]; può assumere un valore da 0 a 100. I valori ottimali del BIS durante l'anestesia sono compresi tra 40 e 60 poiché un BIS pari a 0 corrisponde a uno stato di coma (EEG piatto) mentre un BIS pari a 100 corrisponde a uno stato di veglia.

La misurazione dell'analgesia è un'altra sfida che bisogna affrontare durante l'anestesia poiché il dolore è un'esperienza altamente soggettiva. Nonostante ciò, si può misurare il livello di agitazione o sedazione del paziente tramite l'utilizzo della RASS ( *Richmond Agitation Sedation Score* ), una scala costituita da 10 punti. E' formata da 4 livelli che indicano l'ansia o l'agitazione ( da +1 a +4), un livello per indicare uno stato di calma e di allerta (0) e 5 livelli di sedazione (da -1 a -5); l'estremo -5 indica che il paziente non è risvegliabile [6].

Il monitoraggio del NMB avviene applicando uno stimolo a quattro impulsi (*Train of Four*) al muscolo adduttore del pollice della mano del paziente e può essere registrato mediante elettromiografia (*EMG*). La misura del livello di NMB corrisponde alla prima risposta, calibrata da una contrazione di riferimento che varia tra il 100% (piena attività muscolare) e lo 0% (paralisi completa); secondo la pratica clinica generale, il livello di NMB desiderato durante un intervento chirurgico è del 10% [7].

# Capitolo 2 – I sistemi di controllo

Un dispositivo di controllo è un sistema per l'elaborazione di un segnale che scambia informazioni con processi fisici, con un operatore umano o con altri sistemi automatici. Lo scopo di tali sistemi è quello di eseguire automaticamente gli algoritmi necessari per garantire un comportamento desiderato [8].

I sistemi di controllo si possono dividere in due grandi categorie: Model Based e Model Free. Un controllore Model Based è progettato a partire dal modello del sistema, ipotizzando che rappresenti a tutti gli effetti la dinamica reale del sistema.

## 2.1 Sistemi a catena aperta

I sistemi a catena aperta (Figura 1) operano secondo un protocollo predefinito senza utilizzare feedback in tempo reale sulla condizione clinica del paziente. Questi sistemi seguono una sequenza programmata di somministrazione del farmaco basata su dosaggi standardizzati e modelli predittivi. L'anestesista imposta i parametri iniziali e il sistema procede con l'infusione secondo il piano stabilito.

Il metodo a catena aperta più utilizzato è la *Target Controlled Infusion (TCI)*, che mantiene un tasso di infusione costante del farmaco anestetico; tuttavia, l'anestesista deve selezionare le dosi e le concentrazioni iniziali adattandole al paziente.

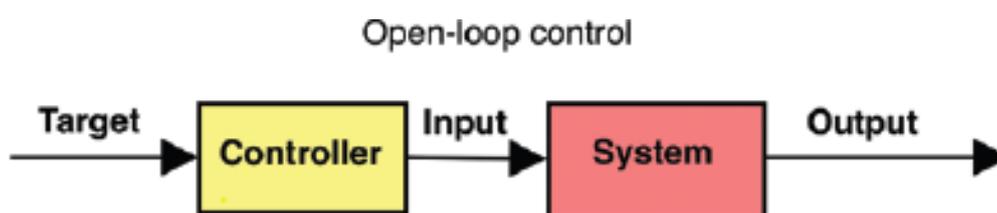


Figura 1: Schema di controllo di un sistema a catena aperta, tratto [9]

## 2.2 Sistemi a catena chiusa

I sistemi a catena chiusa (Figura 2) utilizzano un feedback continuo dai parametri fisiologici del paziente per regolare automaticamente la velocità di infusione del farmaco anestetico. Questi sistemi sono dotati di sensori che monitorano i parametri vitali del paziente, inviando

questi dati ad un algoritmo di controllo che adatta la somministrazione del farmaco in tempo reale. Quindi, il controllore adatta uno o più input del sistema (variabili manipolate) in base al feedback ricevuto da uno o più output del sistema (variabili controllate) [9].

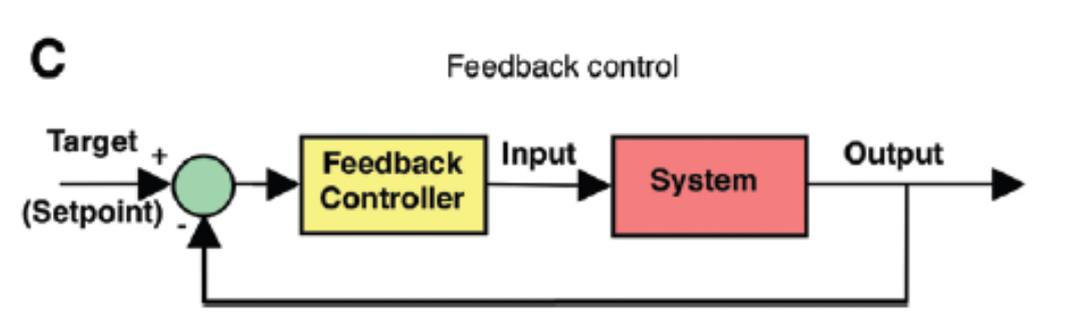
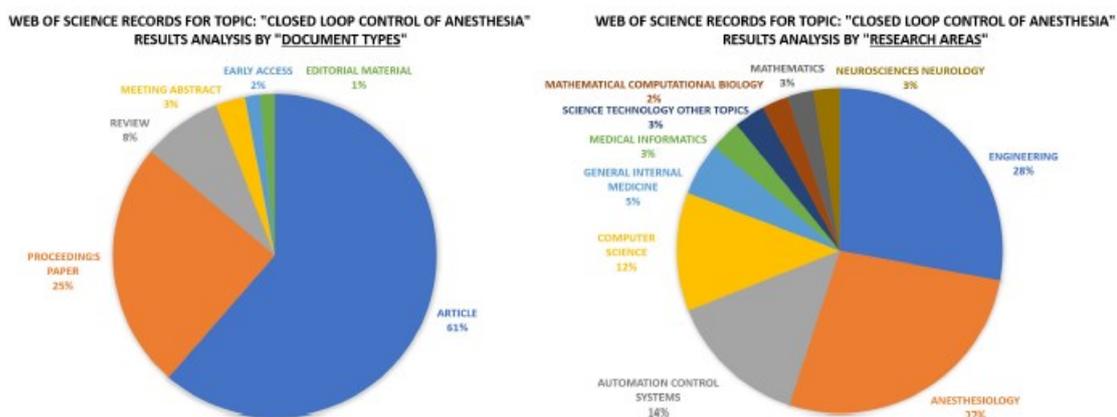


Figura 2: : Schema di controllo di un sistema a catena chiusa, tratto da [9]

## 2.2.1 Sistemi a catena chiusa in anestesia

Da anni, il controllo dell'anestesia ha subito cambiamenti significativi, evolvendo da semplici sistemi di controllo a strategie più complesse che integrano due o più componenti. Tuttavia, non è ancora stata raggiunta una vera e propria svolta che consenta di avere un sistema completamente integrato, anche se, recentemente, l'uso di algoritmi di infusione in closed-loop per la somministrazione di farmaci anestetici ha visto un notevole incremento, infatti, si può notare che l'interesse sia dei ricercatori che dei clinici è aumentato nel corso degli anni (Figura 3); le ricerche nel database (*ISI Web of Science*) per "controllo a circuito chiuso dell'anestesia" hanno prodotto 428 articoli. Filtrando i risultati per il periodo 2014 - 2020, sono stati analizzati 176 articoli suddivisi per anno, autore, argomento.



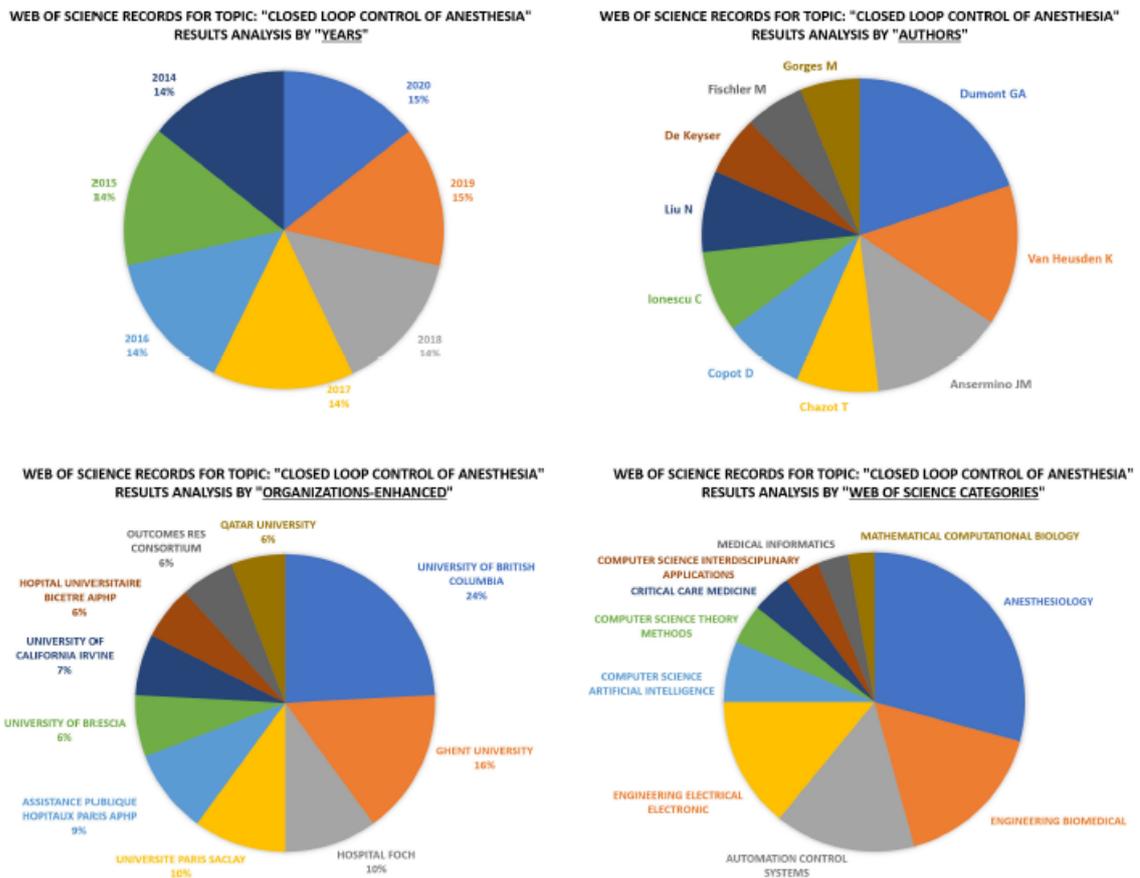


Figura 3: RegISTRAZIONI di Web of Science per "controllo a circuito chiuso dell'anestesia" tra il 2014 e il 2020, tratto da [10]

Questi sistemi sono progettati per automatizzare il controllo dell'anestesia, migliorando la precisione e la sicurezza delle procedure anestesologiche [10].

I sistemi di controllo a catena chiusa vengono utilizzati raramente in anestesologia a causa della complessità dei sistemi biologici e della difficoltà di ottenere dati di feedback affidabili e validi dal paziente. Nonostante ciò, i sistemi di controllo a catena chiusa offrono numerosi vantaggi come: (i) limitare gli effetti della variabilità inter e tra paziente sulle prestazioni, (ii) ottimizzare il carico di lavoro, (iii) supporto decisionale, (iv) riduzione dei costi, (v) rilevamento eventi critici [11], [9].

Un sistema di controllo a circuito chiuso per l'anestesia dovrebbe portare rapidamente e mantenere il paziente in uno stato adeguato di anestesia e analgesia; tradurre questo in specifiche di controllo è una sfida, ma può essere affrontata basandosi su principi ingegneristici, input clinici e dati pubblicati [9].

La sicurezza rappresenta la priorità fondamentale in ogni sistema ingegneristico. Questo principio ha portato allo sviluppo di numerose tecniche di verifica formale, finalizzate all'analisi della sicurezza nei sistemi di controllo. Prima di poter procedere con le sperimentazioni

cliniche, è necessario seguire una serie di fasi per lo sviluppo rigoroso di un sistema di controllo per l'anestesia (Figura 4).

Step	Particulars
System identification	Nominal model Uncertainty characterization
Specifications	Induction Maintenance Performance Robustness
Controller design	Stability analysis Robustness analysis Fallback modes
Computer simulations	Monte-Carlo or similar simulations Computation of performance metrics
System integration and development	Definition of hardware and software platform Integration of pumps and monitors Graphical user interface (GUI) Rigorous, traceable, and verifiable software development
Usability studies	GUI testing Identification of usability issues Risk mitigation and minimization
Hardware-in-the-loop simulations	Extremes of performance Multivariable integration Training
Application for regulatory body and research ethics approval to proceed to clinical trials	Good to go!

Figura 4: Passaggi ingegneristici necessari per lo sviluppo di un sistema di controllo a circuito chiuso per l'anestesia adatto alle sperimentazioni cliniche, tratto da [9]

## 2.3 Simulatore Matlab/Simulink

Grazie ad una combinazione di competenze mediche, cliniche ed ingegneristiche, ricercatori dell'Università di Gent hanno sviluppato un simulatore in Matlab/Simulink che permette di ottimizzare la somministrazione di farmaci durante l'anestesia, considerando le iterazione complesse tra anestesia e stabilizzazione emodinamica. Fino ad oggi, nessuno strumento simile era stato riportato in letteratura. L'originalità dell'approccio consiste nell'inclusione di effetti sinergici e antagonisti tra farmaci, variabilità intra e inter paziente, simulazione del disturbo nocicettivo e cosimulazione degli stati anestetici ed emodinamici insieme alle loro complesse interazioni [10].

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 e di incoraggiare la comunità di ricerca ad aggiungere componenti e modificarli in modo da contribuire al suo miglioramento [12].

Nel simulatore le variabili manipolate sono i farmaci:

-Propofol

-Remifentanil:

- Atracurio:
- Dopamina/Dobutamina
- Nitroprussiato di Sodio

I quali influiscono rispettivamente su:

- BIS (*Bispectral Index*)
- RASS (*Ramsay Agitation-Sedation Scale*)
- NMB misurato tramite EMG
- CO: variabile con la quale si valuta la gittata cardiaca
- MAP: (*Pressione Arteriosa Media*)

### **2.3.1 Struttura e funzionamento del simulatore**

Il simulatore in questione si basa su un modello compartimentale. I modelli compartimentali traggono il loro nome dalla scomposizione del sistema in varie parti (compartimenti) e vengono intesi come un insieme di materia che per l'organismo si comporta in modo omogeneo, sia dal punto di vista della distribuzione che del comportamento cinetico all'interno del compartimento; I compartimenti sono volumi reali in cui la sostanza somministrata entra, si distribuisce ed esce. L'approccio prevede l'impiego di  $n$  variabili funzioni del tempo e legate da equazioni differenziali ordinarie; tali equazioni vengono scritte a partire da un unico concetto base: il rispetto della conservazione della massa [13].

Nel caso del simulatore sono stati utilizzati modelli farmacocinetici (PK) e farmacodinamici (PD), dove la farmacocinetica è il percorso del farmaco nell'organismo, mentre la farmacodinamica descrive la relazione tra la concentrazione del farmaco nel sito d'azione e il suo effetto clinico [14], [11]. La Figura 5 illustra il processo che determina la relazione tra il farmaco somministrato e l'effetto del farmaco sul corpo.

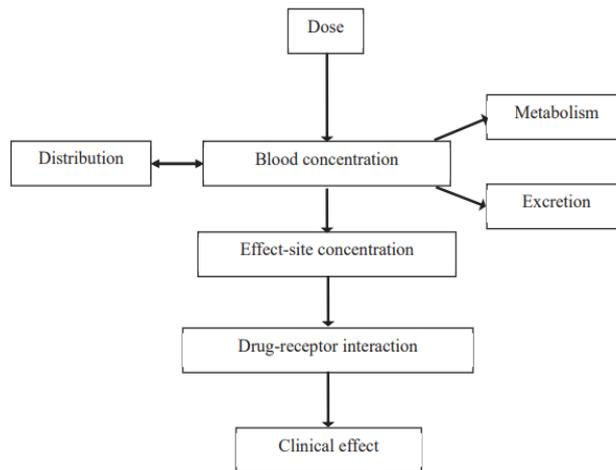


Figura 5: Rappresentazione schematica dei processi farmacocinetici e farmacodinamici che determinano la relazione tra la dose somministrata e l'effetto clinico risultante, tratto da [15]

Alla base del funzionamento del simulatore ci sono 3 compartimenti (Figura 6): un compartimento ad azione rapida (il sangue) e due ad azione lenta (i muscoli e il grasso); questa struttura del modello PKPD viene utilizzata per la caratterizzazione sia del farmaco Propofol che del farmaco Remifentanil.

Il modello a tre compartimenti fornisce generalmente una buona approssimazione della distribuzione del Propofol e del Remifentanil nel corpo mentre il modello farmacodinamico si basa su un compartimento ipotetico definito “sito d'azione” e rappresenta il ritardo tra la concentrazione plasmatica del farmaco e la risposta fisiologica a esso. Quindi, 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 [11].

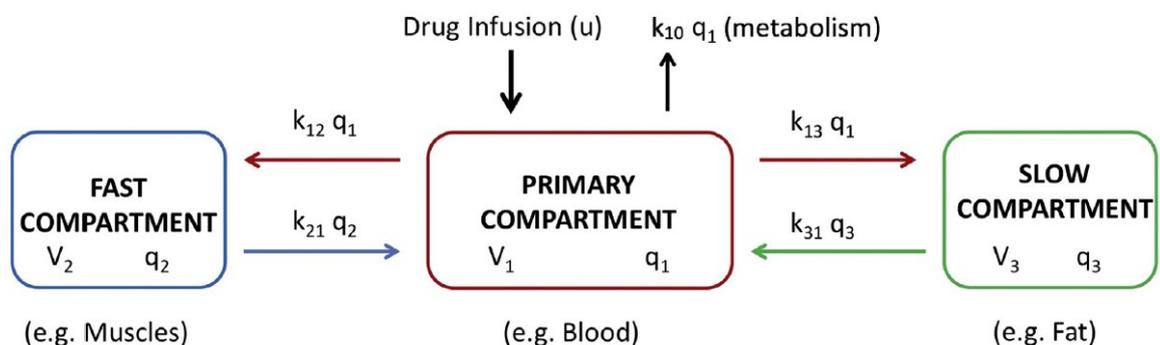


Figura 6: Schema compartimentale della farmacocinetica per un farmaco, tratto da [11]

Tale modello è rappresentato dalle seguenti equazioni differenziali che descrivono la farmacocinetica:

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

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

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

$x_1$  è la concentrazione nel compartimento ad azione rapida mentre  $x_2$  e  $x_3$  sono le concentrazioni nei compartimenti ad azione lenta, tutte misurate 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  $j$ -esimo.

Viene aggiunto un compartimento ipotetico che rappresenta le dinamiche di trasporto del farmaco verso il sito d'effetto  $x_e$ :

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

Dove la costante  $k_{e0}$  è il tasso metabolico del farmaco, calcolato in funzione della massa corporea magra ( $LBM = 1.1 * weight - 128 * (weight/height)^2$ ).

La somministrazione del farmaco per via endovenosa viene aggiunta al primo compartimento ( $x_1$ ) come una variabile aggiuntiva e viene indicata con  $u(t)/V_1$ , ossia la velocità di infusione del farmaco [mg/ml/min]. Si può quindi procedere a scrivere il sistema in forma matriciale:

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

che fornisce gli stati  $x_i$  che indicano la concentrazione nei compartimenti di volume e la variabile manipolata  $u(t)$  che rappresenta la velocità di infusione del farmaco in ingresso.

A questo punto si può scrivere la funzione di trasferimento equivalente:

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

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

$$B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

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

$$D = 0$$

Come detto precedentemente, in ambito farmacodinamico, la relazione tra dose-effetto può essere descritta utilizzando l'equazione di Hill: un'equazione non lineare che rappresenta il legame tra la concentrazione di un farmaco e il suo effetto:

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

$E$  [%] indica l'effetto previsto del farmaco,  $x_e$  è la concentrazione del farmaco nel sito d'effetto al tempo  $t$ ,  $C_{50}$  è la concentrazione necessaria ad ottenere il 50% dell'effetto massimo  $E_{max}$  [%] e  $\gamma$  rappresenta il coefficiente di sigmoidicità di Hill [12].

Per descrivere la PKPD del Propofol e del Remifentanil ci si basa sui modelli compartimentali appena descritti:

- PROPOFOL

$$k_{10} = \frac{C_{l1}}{V_1} [1/min]; \quad k_{12} = \frac{C_{l2}}{V_1} [1/min];$$

$$k_{13} = \frac{C_{l3}}{V_1} [1/min]; \quad k_{21} = \frac{C_{l2}}{V_2} [1/min];$$

$$k_{31} = \frac{C_{l3}}{V_3} [1/min]; \quad k_{e0} = k_{1e} = 0.456 [1/min];$$

$$V_1 = 4.27 [l]; \quad V_3 = 238 [l]; \quad V_2 = 18.9 - 0.391(age - 53) [l];$$

$$C_{l1} = 1.89 + 0.0456(weight - 77) - 0.0681(lbm - 59) + 0.0264(height - 177) [l/min];$$

$$C_{l2} = 1.29 - 0.024(age - 53) [l/min];$$

$$C_{l3} = 0.836[l/min]$$

Dove:

$V_i$ : volume dei compartimenti

$C_{li}$ : tasso di decremento

Nel caso del Propofol, l'equazione di Hill modella il parametro BIS con la seguente equazione:

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

- REMIFENTANIL

$$k_{10} = \frac{C_{l1}}{V_1} [1/min]; k_{12} = \frac{C_{l2}}{V_1} [1/min];$$

$$k_{13} = \frac{C_{l3}}{V_1} [1/min]; k_{21} = \frac{C_{l2}}{V_2} [1/min];$$

$$k_{31} = \frac{C_{l3}}{V_3} [1/min]; k_{e0} = 0.595 - 0.007(age - 40)[1/min];$$

$$V_1 = 5.1 - 0.201(age - 40) + 0.072(lbm - 55)[l];$$

$$V_2 = 9.82 - 0.0811(age - 40) + 0.1088bm - 55[l];$$

$$V_3 = 5.42[l];$$

$$C_{l1} = 2.6 + 0.0162(age - 40) + 0.0191(lbm - 55)[l/min];$$

$$C_{l2} = 2.05 - 0.0301(age - 40)[l/min];$$

$$C_{l3} = 0.076 - 0.00113(age - 40)[l/min]$$

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

$$RASS = \frac{1}{k_1 * x_e + k_0} * \frac{-2}{s+2}, \quad k_1 = k_0 = 0.81$$

Il modello PKPD dell'Atracurio, invece, presenta due soli compartimenti; la farmacocinetica è descritta dalle seguenti equazioni:

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

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

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

$x_i (i = 1, 2)$ : variabili di stato

$u(t)$  [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]: tasso di infusione del farmaco

$C_p(t)$  [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]: output del modello farmacocinetico

La farmacodinamica è descritta dalle seguenti equazioni:

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

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

$$r(t) = \frac{100 * C_{50}^{\gamma}}{C_{50}^{\lambda} + x_e^{\lambda}(t)}$$

$x_e(t)$ : concentrazione del farmaco nel compartimento d'effetto

$C(t)$ : variabile intermedia

$r(t)$ : livello del NMB (blocco neuromuscolare)[%]

Le variabili  $\lambda$  e  $\tau$  [min] sono parametri indipendenti del paziente.

Combinando l'utilizzo del Propofol con il Remifentanil si ottiene un effetto sinergico non trascurabile, che riduce la concentrazione del Propofol necessaria per la perdita di coscienza del 25% [16]. Uno studio condotto da Bouillon T. et al. [17] ha dimostrato che (i) la farmacocinetica del Propofol non viene modificata dal Remifentanil, (ii) la clearance di distribuzione e la clearance di eliminazione del Remifentanil sono ridotti in presenza di Propofol (per *clearance* si intende la velocità con cui un farmaco viene rimosso dal corpo).

Quando vengono utilizzati modelli di superficie per caratterizzare gli effetti sinergici tra farmaci, le concentrazioni del farmaco  $x_e$  vengono normalizzate in corrispondenza della concentrazione di metà effetto  $C_{50}$  [12]. Nella maggior parte dei casi, l'effetto combinato  $E$  dei due farmaci  $U_A$  e  $U_B$ , viene considerato come un nuovo farmaco ed espresso con la formula:

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

$I = \bar{U}_A + \bar{U}_B + \sigma \bar{U}_A * \bar{U}_B$  : termine di iterazione

$$\bar{U}_A = \frac{U_A}{C_{50A}}$$

$$\bar{U}_B = \frac{U_B}{C_{50B}}$$

$\sigma$  : sigmoidicità della superficie, dà informazioni sulla reattività o la resistenza del paziente al farmaco

Un esempio di tale risposta della superficie per Propofol e Remifentanil è mostrato nella Figura 7. I dati utilizzati per ottenere la figura sono:  $\sigma = 0.2$ ,  $\gamma = 10$ ,  $C_{50} = 3.5 [mg/ml]$  per il Propofol e  $C_{50} = 4.5 [\mu g/ml]$  per il Remifentanil.

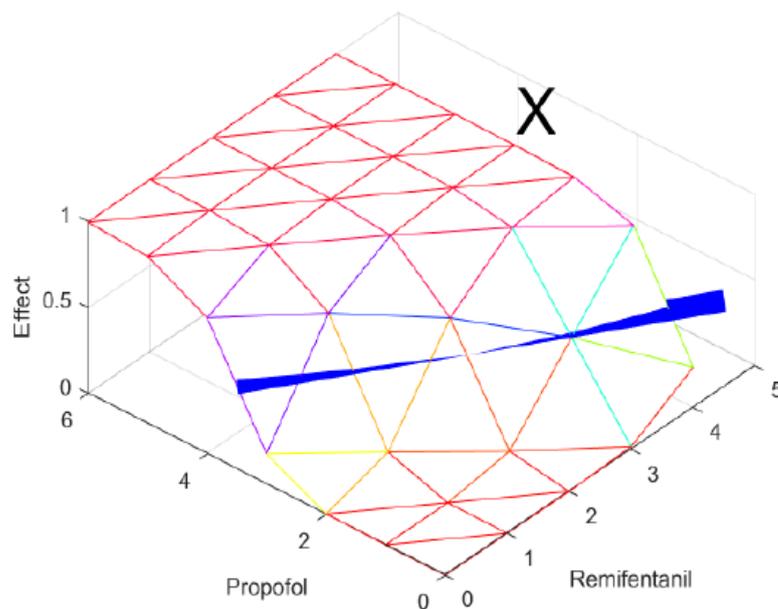


Figura 7: Modello BIS di superficie per Propofol e Remifentanil, tratto da [12]

Si può notare come, tra un BIS compreso tra 40-60 ( *setpoint* del BIS) i valori delle concentrazioni dei due farmaci per i quali si raggiunge la metà dell'effetto massimo ( linea blu) sono approssimabili con una superficie lineare e quindi, l'identificazione della risposta del paziente risulta più facile.

### 2.3.2 Variabilità inter-paziente

Per imitare il più possibile la realtà è stato creato artificialmente un database di profili di pazienti dal *Ghent University Hospital Belgium* e *University Medical Center Groningen The Netherlands*.

Lo scopo è quello di analizzare la differenza di risposta ad un farmaco, tenendo conto delle variazioni di due parametri significativi:  $C_{50}$  e  $\gamma$ . La Figura 8 mostra i dettagli relativi ai modelli farmacocinetici dei pazienti selezionati, considerando i valori del modello PD per il Remifentanil rispetto al BIS a  $C_{50}= 11,4$  [ng/ml] e  $\gamma=2,5$  [12].

Index	Age (yrs)	Height (cm)	Weight (kg)	$C_{50}$ (mg/ml)	$\gamma$
1	74	164	88	2.5	3
2	67	161	69	4.6	2
3	75	176	101	5	1.6
4	69	173	97	1.8	2.5
5	45	171	64	6.8	1.78
6	57	182	80	2.7	2.8
7	74	155	55	1.7	3.5
8	71	172	78	7.8	2.9
9	65	176	77	2.9	1.88
10	72	192	73	3.9	3.1
11	69	168	84	2.3	3.1
12	60	190	92	4.8	2.1
13	61	177	81	2.5	3
14	54	173	86	2.5	3
15	71	172	83	4.3	1.9
16	53	186	114	2.7	1.6
17	72	162	87	4.5	2.9
18	61	182	93	2.7	1.78
19	70	167	77	6.8	3.1
20	69	168	82	9.8	1.6
21	69	158	81	3.2	2.1
22	60	165	85	5.1	2.51
23	70	173	69	3.67	3.1
24	56	186	99	5.8	2.3

Figura 8: Database pazienti, tratto da [12].

Considerando i pazienti 9 (a) e 3 (c) della Figura 8, si può notare che essi hanno bisogno di una concentrazione più alta nel sito d'effetto prima che il farmaco inizi ad agire; al contrario, il paziente 6 (b) della richiede una quantità inferiore di infusione del farmaco prima di reagire, ma l'effetto è estremamente lento. Quindi si può affermare che la sensibilità di ogni paziente al farmaco è fortemente influenzata dai parametri  $C_{50}$  e  $\gamma$ .

Questi risultati si possono tradurre con una curva di Hill (Figura 9) che mostra un plateau iniziale nei pazienti a e c: la curva del paziente a, una volta raggiunta una concentrazione

minima nel sito d'effetto  $x_e$ , inizia a scendere molto velocemente, indicando quindi una elevata sensibilità al farmaco; il paziente  $c$ , che reagisce più lentamente al farmaco, presenta una curva meno ripida; infine, la curva del paziente  $b$ , mostra che il farmaco inizia a reagire già da basse concentrazioni nel sito d'effetto e prosegue con un andamento più lento rispetto ai pazienti  $a$  e  $c$  [11],[12].

Però, la sensibilità del paziente al farmaco, ovvero la pendenza della curva di Hill, varia anche nel corso del trattamento e questo implica la necessità di adattare i parametri del modello farmacodinamico nelle varie fasi dell'anestesia [12].

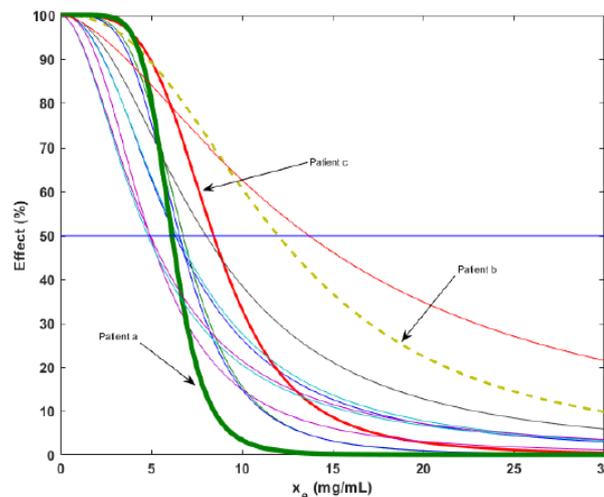


Figura 9: Curva di Hill che rappresenta la variabilità inter-paziente alla risposta del farmaco durante l'anestesia, tratto da [12].

### 2.3.3 Risultati

Tramite delle simulazioni fatte sui pazienti della Figura 8 sono stati creati con Matlab dei grafici (Figure 10A, 10B) che mostrano 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).

La Figura 10B mostra l'influenza del Propofol sul BIS e anche sulle variabili emodinamiche. Si verifica una diminuzione della gittata cardiaca (CO) e della pressione arteriosa media (MAP). Per quanto riguarda il Remifentanyl, i suoi effetti sono mostrati nella Figura 10A: si può notare che il farmaco ha una piccola influenza sul NMB, sul CO e sulla MAP, con una maggiore influenza su quest'ultima.

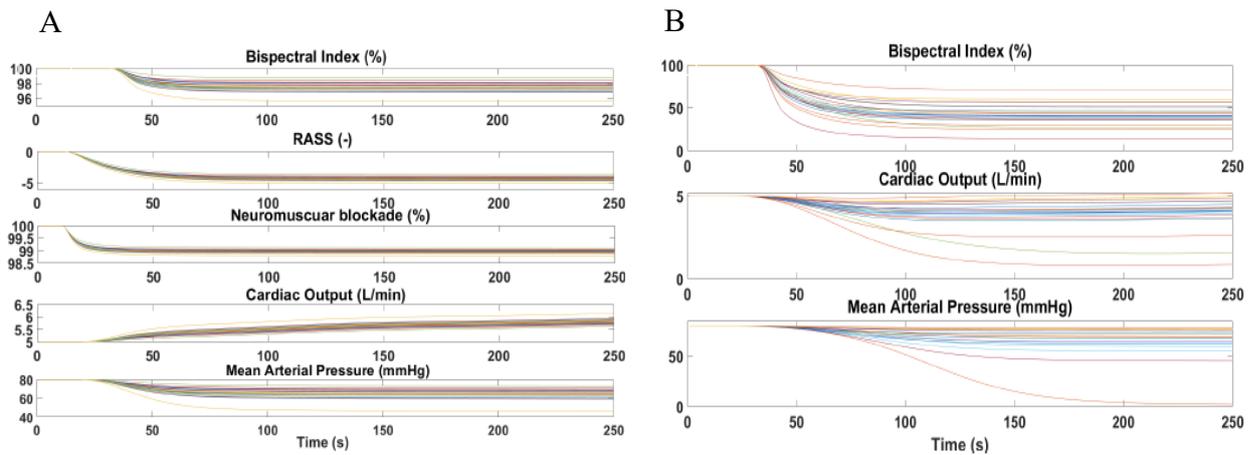


Figura 10: Tratto da [12]

Infine si è indagato l'influenza della Dopamina(DP) e del Nitroprussiato di Sodio(SNP), due farmaci che intervengono solo sulle variabili emodinamiche e non sui parametri anestetici (Figure 11A, 11B).

Il Nitroprussiato di Sodio è un composto complesso contenente ferro, cianuro e sodio. Agisce come un potente vasodilatatore, abbassando rapidamente la pressione sanguigna. Il suo effetto si manifesta entro 30-60 secondi dall'iniezione endovenosa, agendo direttamente sulla muscolatura vasale e inducendo vasodilatazione sia nelle vene che nelle arterie [18].

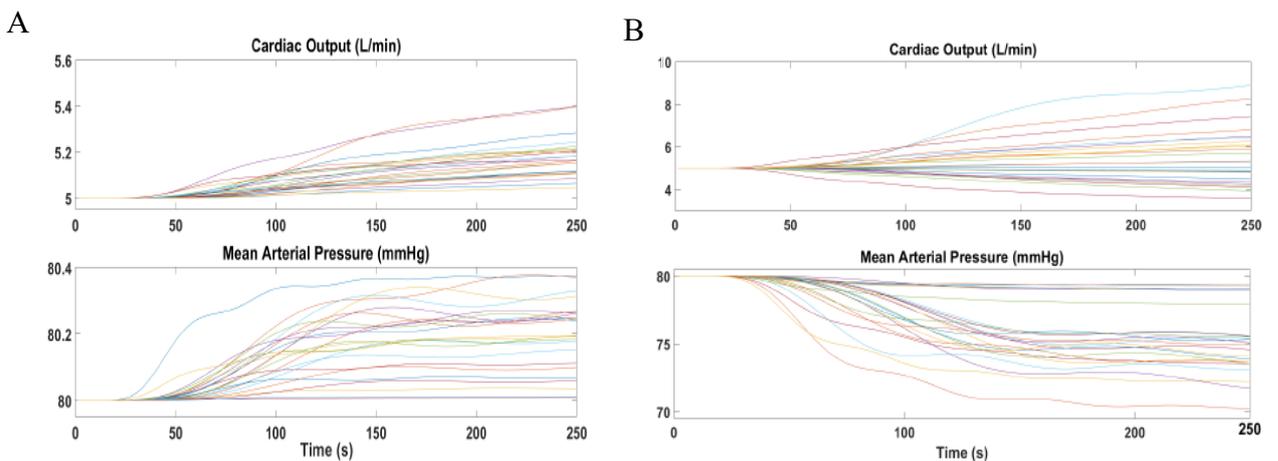


Figura 11: Tratto da [12]

La Dopamina è un neurotrasmettitore prodotto dal cervello, fondamentale per molte funzioni fisiologiche e comportamentali che controlla la vasodilatazione, aumentando il flusso sanguigno e la pressione media arteriosa [19].

Il simulatore descritto fornisce alla comunità strumenti accessibili per consentire una progettazione, valutazione e un confronto di vari algoritmi di controllo con l'obiettivo di ottimizzare il dosaggio multi-farmaco in anestesia.

Nonostante ciò, il simulatore presenta ancora delle limitazioni, per esempio, non esiste un output diretto per la valutazione del dolore. Al giorno d'oggi, il dolore viene valutato tramite indici basati su criteri euristici, e perciò non esiste ancora un modello farmacodinamico per il Remifentanil.

# Capitolo 3- I PID

I controllori PID (Proportional Integral Derivative) sono i più usati al giorno d'oggi, e si stima siano impiegati nel 90% dei loop di controllo. Sono controllori Model-Free, a circuito chiuso, implementati per la regolazione automatica e la stabilizzazione dei sistemi, sfruttando una combinazione di azioni proporzionali, integrali e derivate per ottenere prestazioni ottimali e [20]. Sono sistemi in retroazione negativa, ossia il segnale di uscita si sottrae parzialmente al segnale d'ingresso. La figura 12 mostra lo schema di controllo che impiega un controllore PID.

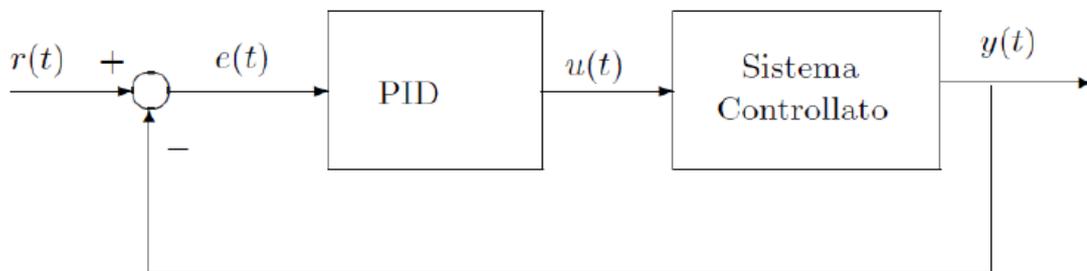


Figura 12: Schema di controllo di un PID, tratto da [20]

Quindi un PID elabora un segnale d'ingresso, detto "errore"  $e(t)$ , ottenuto come differenza tra il segnale di riferimento  $r(t)$  e la variabile controllata  $e(t) = r(t) - y(t)$ , dando poi in uscita il segnale  $u(t)$ .

Il successo dei PID è dovuto principalmente a:

- Significativa capacità di controllare una vasta gamma di processi industriali. (processi termici, meccanici, ecc.);
- Semplicità di taratura dei parametri di lavoro in quanto il loro utilizzo non necessita da parte dell'operatore una conoscenza dettagliata del processo da controllare;
- Buon rapporto efficacia/costo
- Duttilità nel loro utilizzo; spesso vengono impiegati per ottenere configurazioni più articolate per rispondere a esigenze complesse [21].

La legge di controllo del PID può essere descritta come:

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

Dove:

$K_P$ : 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  $e(t)$

Quindi il controllore PID è composto da tre parti principali:

i) AZIONE PROPORZIONALE:

lega algebricamente l'errore di tracking  $e(t)$  e l'ingresso da applicare al sistema  $u(t)$  secondo la costante  $K_P$  ed impone che  $u(t)$  sia direttamente proporzionale all'errore di controllo:

$$u_p(t) = K_p * e(t)$$

Al crescere di  $K_P$  la velocità di risposta del sistema tende a migliorare ma, tende anche a diminuire il margine di stabilità e ad aumentare le oscillazioni (Figura 13).

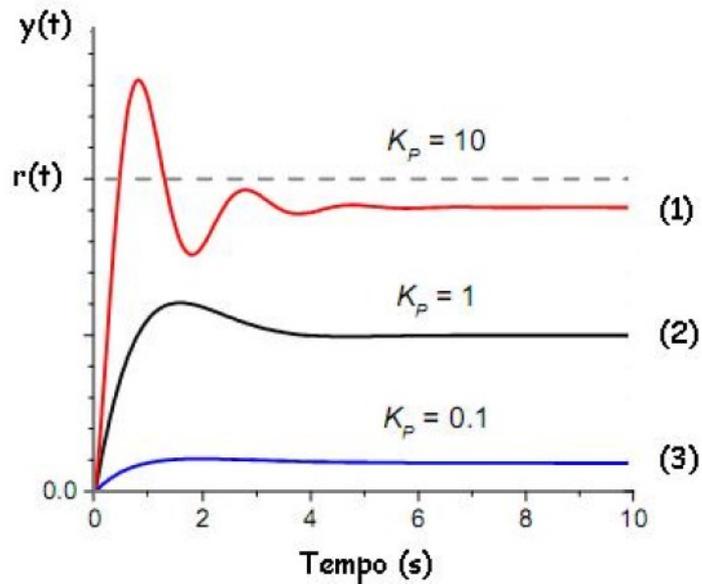


Figura 13: tratto da [8]

ii) AZIONE INTEGRALE:

Il suo contributo è proporzionale all'integrale dell'errore  $e(t)$  e la sua caratteristica principale è quella di eliminare l'errore a regime potenzialmente non compensato dalla sola azione proporzionale:

$$u_I(t) = K_I * \int_0^t e(\tau) d\tau$$

l'integrale dell'errore aumenta finché esso è positivo e diminuisce quando  $e(t)$  assume valori negativi (Figura 14).

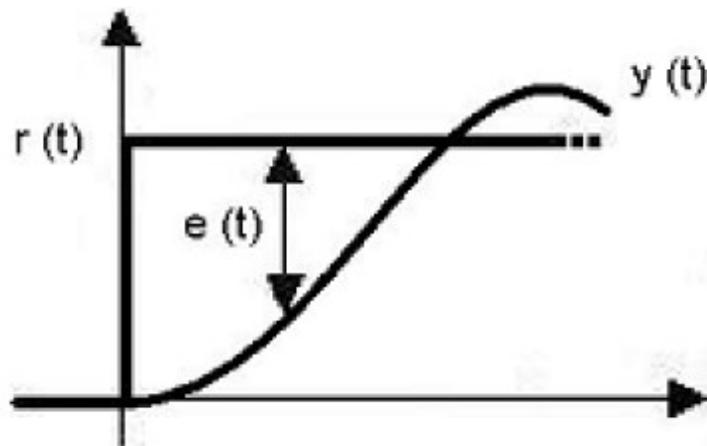


Figura 14: Tratto da [21]

### iii) AZIONE DERIVATIVA:

Fornisce in uscita la derivata rispetto al tempo dell'errore  $e(t)$ :

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

La sua funzione è calcolare la derivata del segnale in ingresso, tenendo conto delle variazioni dell'errore e cercando di prevedere e preparare l'azione correttiva futura. In pratica, fa una riduzione delle oscillazioni del segnale attorno al valore d'uscita [22].

Quindi ognuno dei 3 termini del controllore rappresenta una componente diversa dell'errore: presente (proporzionale), passato (integrale) e futuro (derivativo); il PID prende l'azione di controllo basandosi sugli errori passati, sull'errore presente e sulla previsione degli errori di controllo futuri (Figura 15).

Per prevenire le oscillazioni del sistema, è necessario un tuning per regolare i guadagni individuali di ciascuna di queste 3 componenti.

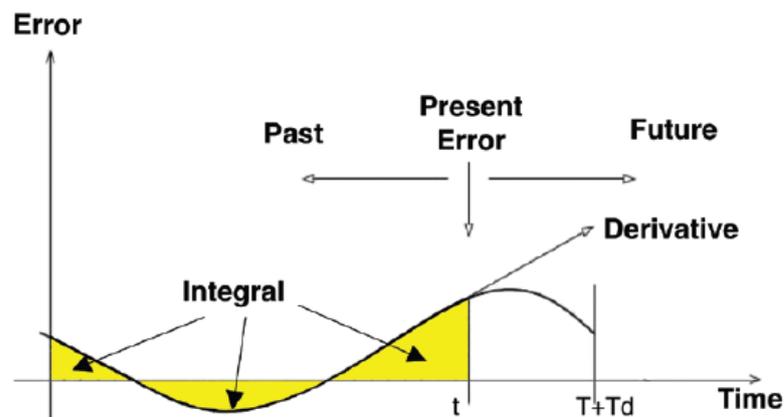


Figura 15: Tratto da [9]

## 3.1 Controllori PID in anestesia

I controllori PID sono spesso utilizzati come unico metodo di controllo nelle applicazioni cliniche, ma possono anche essere utilizzati in combinazione con altri tipi di controllori che presentano ulteriori vantaggi rispetto al controllo PID. In anesthesiologia, il controllo PID è stato spesso utilizzato per controllare la profondità dell'ipnosi. Padula F. et al. [11] analizzano l'applicazione del controllore proporzionale-integrale-derivativo (PID) nella gestione della profondità dell'ipnosi (DoH) durante l'anestesia, attraverso la somministrazione di Propofol e

l'uso del BIS come variabile di controllo. Per testare la robustezza del controller, sono stati considerati 12 pazienti e la prestazione nel caso peggiore di questo set di pazienti è stata minimizzata, prendendo in considerazione due diversi scenari: la fase di induzione e la fase di mantenimento.

Un controllore per il DoH deve essere progettato per svolgere compiti precisi come l'inseguimento del set-point e la reiezione dei disturbi. Per inseguimento del set-point si intende che il valore iniziale di BIS deve essere portato al valore finale di BIS = 50 durante la fase di induzione; dopodichè, il compito del controllore si riduce a respingere le perturbazioni che si verificano nella fase di mantenimento. Nelle simulazioni descritte in [11], per la caratterizzazione del disturbo, viene considerato un segnale a gradino di ampiezza 10, che agisce direttamente sulla variabile di controllo, seguito da un altro gradino di ampiezza -10 dopo 20 minuti. Inoltre, per questo sistema di controllo, la presenza di rumore dovuta dal BIS rappresenta un problema rilevante che verrà affrontato più avanti ('Filtraggio del rumore').

La Figura 16 mostra lo schema di controllo utilizzato in questo studio.

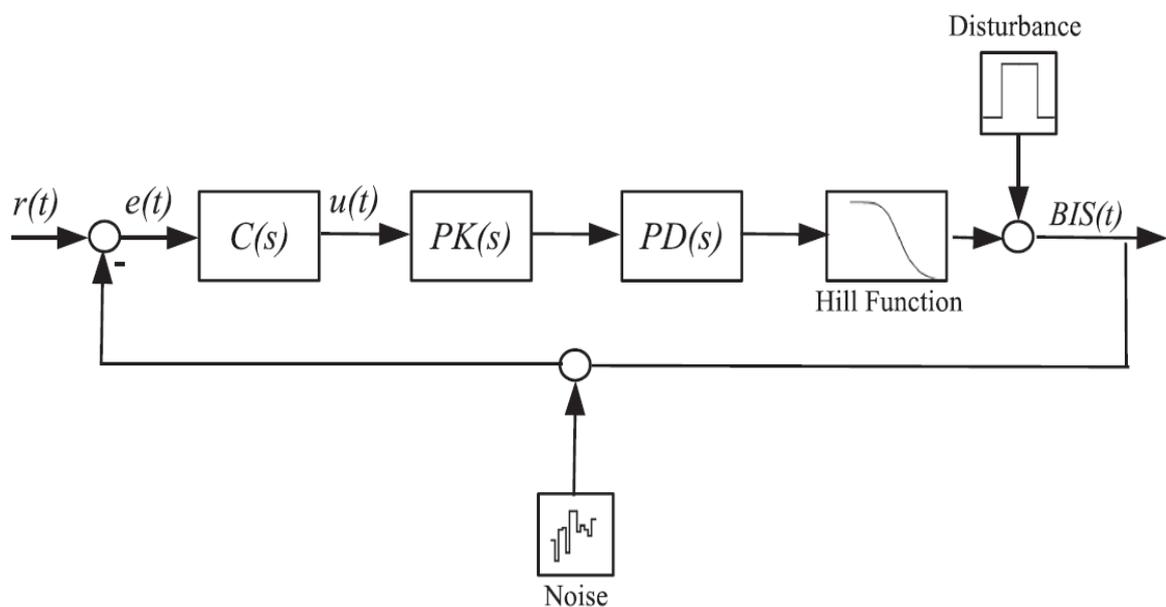


Figura 16: Schema di controllo utilizzato nello studio, tratto da [11]

### 3.1.1 Regolazione dei Parametri PID

Un grande vantaggio dei PID è la versatilità, che risulta molto utile nello studio inter-paziente. Per tarare i parametri  $K_P$ ,  $K_I$ ,  $K_D$  si è usato un algoritmo genetico poiché efficace nella risoluzione di problemi di ottimizzazione; questi algoritmi imitano il processo di selezione

naturale per la risoluzione di problemi in modo euristico [23]. La funzione da minimizzare al caso peggiore viene chiamata “funzione costo” (*IAE: Integrated Absolute Error*) ed è definita come l’integrale del valore assoluto dell’errore  $e(t)$ :

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

Il problema di ottimizzazione è stato risolto separatamente per il raggiungimento del set-point e per la reiezione dei disturbi, utilizzando un algoritmo genetico che è stato implementato nel *Matlab Global Optimization Toolbox*, il quale fornisce funzioni che cercano soluzioni globali a problemi che contengono più massimi o minimi [24]. I risultati per il set di pazienti selezionati sono mostrati nelle Figure 17 e 18 dove la variabile di controllo è normalizzata rispetto al peso del paziente e non stato considerato il rumore nel segnale BIS. Nella fase di mantenimento, la costante proporzionale del controllore è maggiore rispetto alla fase di induzione, mentre la costante derivativa è minore, portando a una regolazione più aggressiva e a una migliore prestazione nella reiezione dei disturbi, ma causando un maggiore sovralongazione nella risposta a gradino del set-point (Figura 18).

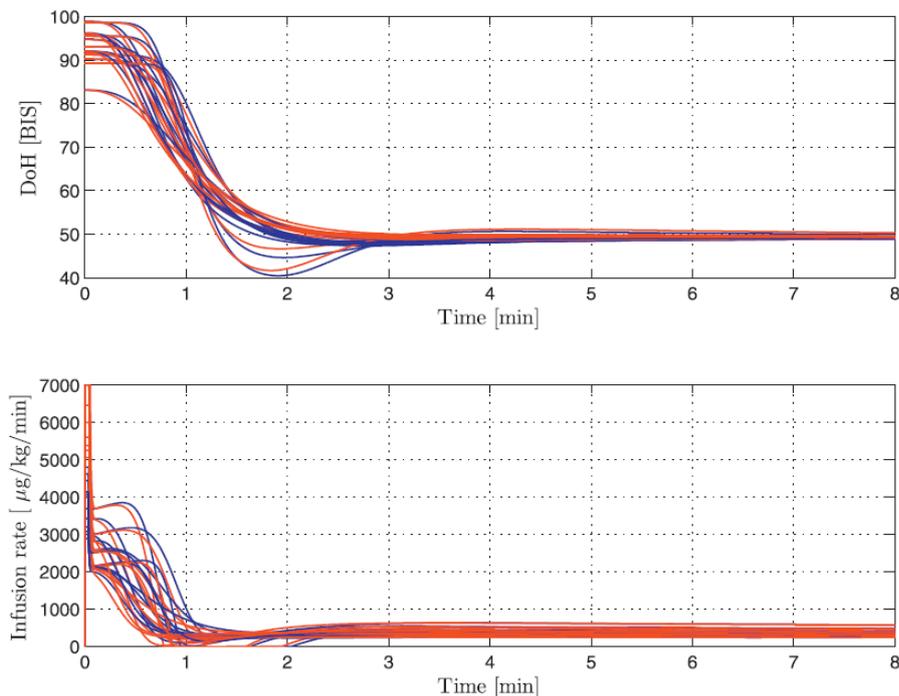


Figura 17: Risposta dei pazienti all’infusione di Propofol con il PID regolato per l’inseguimento del set-point, tratto da [11]

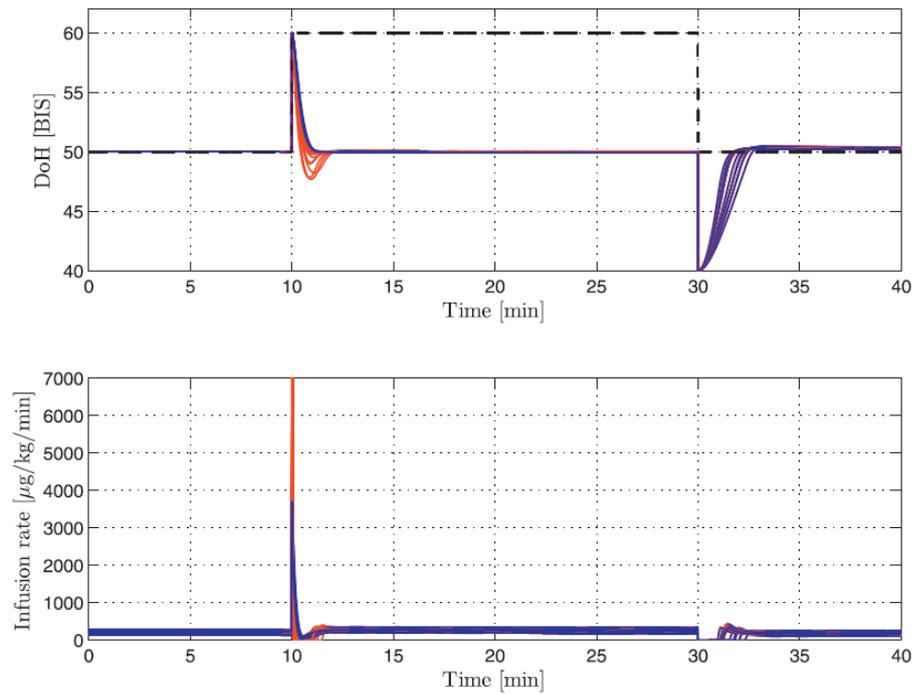


Figura 18 : Risposta dei pazienti all'infusione di Propofol con il PID regolato per la reiezione del disturbo, tratto da [11]

### 3.1.2 Filtraggio del rumore

Il controllore PID utilizzato per la regolazione della DoH ha la seguente funzione di trasferimento:

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

$T_i$  è la costante di tempo integrativa,  $T_d$  è la costante di tempo derivativa e  $T_f$  è la costante di tempo di un filtro del secondo ordine per il rumore nella variabile di controllo. Per la regolazione di  $T_f$  si utilizza un algoritmo nel quale la costante viene incrementata ad ogni ciclo e per ogni valore viene trovato l'indice IAE che viene confrontato con l'indice ottenuto nel test senza rumore. Successivamente viene determinato il caso peggiore tra i pazienti, ottenendo così l'indice di rapporto di decadimento delle prestazioni:

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

Dove  $IAE_{noise,k}$  è l'indice  $IAE$  del  $k$ -esimo paziente, mentre  $IAE_k$  è lo stesso indice ma in assenza di rumore.

L'algoritmo iterativo si interrompe quando si verifica un'eccessiva sovralongazione nella risposta.

I valori dell'indice di decadimento delle prestazioni risultanti per i diversi valori della costante  $T_f$  sono presentati nelle Figure 19 e 20.

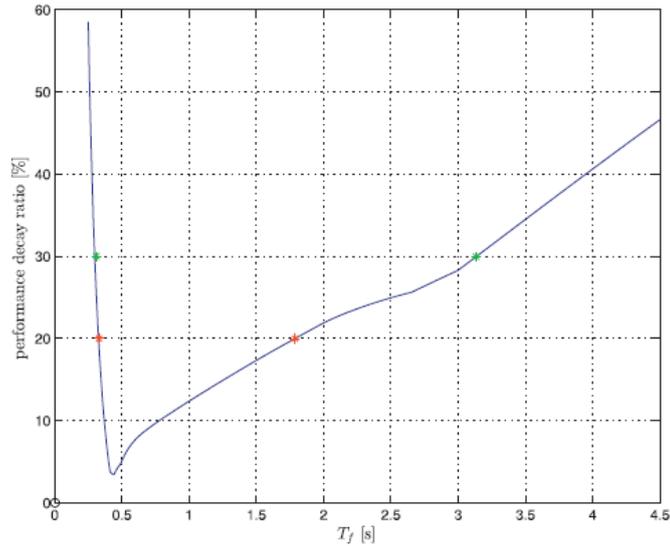


Figura 19: Andamento dell'indice di decadimento delle prestazioni per il raggiungimento del set-point, tratto da [11]

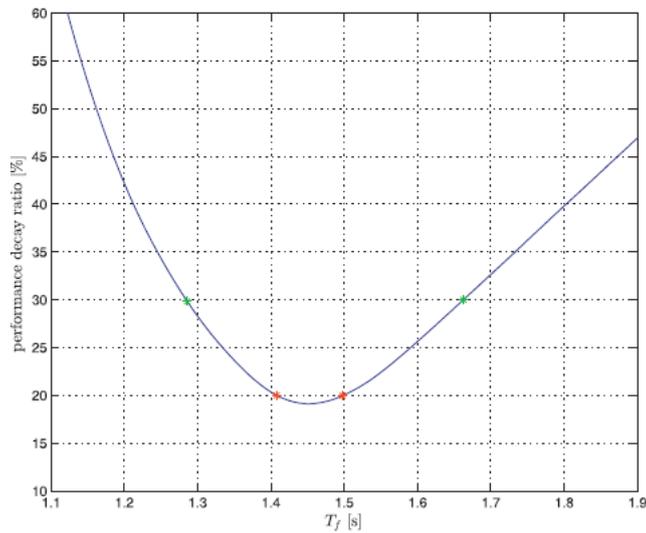


Figura 20: Andamento dell'indice di decadimento delle prestazioni per la reiezione del disturbo, tratto [11]

Le stelle rosse e verdi indicano rispettivamente i valori inferiori e superiori di  $T_f$  che comportano rispettivamente un decadimento del 20% e del 30% delle prestazioni. Analizzando

i risultati ottenuti, si può osservare che per valori bassi di  $T_f$ , il filtraggio non è effettivamente efficace. Infatti, quando il rumore di entra nel controllore con un filtraggio minimo, viene amplificato dall'azione derivativa. Lo stesso ragionamento si può applicare per valori troppo alti di  $T_f$ .

Comunque, ci sono valori di  $T_f$  che possono garantire un soddisfacente compromesso tra perdita di prestazioni e filtraggio efficace: indici di decadimento delle prestazioni ragionevoli possono essere selezionati tra il 20% e il 30%.

# Capitolo 4 – I MPC

Sebbene semplice e molto versatile, il controllore PID a volte non è appropriato, ad esempio quando il sistema da controllare presenta un ritardo significativo o quando si tratta di un sistema multivariabile. In questi casi, possono essere utilizzate diverse tecniche di progettazione di controllo basate su modelli, che producono controllori su misura per l'applicazione specifica, ma sono significativamente più complessi rispetto al controllore PID. Una di queste classi di controllori, molto popolare nelle industrie di processo, è il controllo predittivo basato su modello (*Model Predictive Control: MPC*) [9] che utilizza un modello del sistema da controllare per prevedere l'effetto di una sequenza di  $N$  azioni di controllo [25]. Per descrivere un controllo predittivo basato sul MPC, devono essere specificati i seguenti elementi:

1. Modello del sistema
2. Funzione costo
3. Vincoli
4. Risolutore numerico [25]

La metodologia di controllo di un MPC è la seguente (Figura 21):

- i. Il futuro output per un orizzonte determinato  $N$ , chiamato orizzonte di previsione, viene predetto a ogni istante temporale  $t$  utilizzando il modello del processo. Questi output previsti  $\{y(t+k|t), k=1, \dots, N\}$  dai valori noti fino all'istante  $t$  (input e output passati) e considerando i possibili futuri segnali di controllo  $\{u(t+k|t), k=1, \dots, N-1\}$ ;
- ii. Tra le sequenze di futuri segnali di controllo viene calcolata la sequenza migliore, ottimizzando una funzione costo per mantenere il processo il più vicino possibile alla traiettoria di riferimento  $r(t+k)$ . Se la funzione costo è quadratica, il modello del sistema è lineare e non ci sono vincoli, la soluzione si può ottenere analiticamente, in caso contrario, deve essere utilizzato un metodo di ottimizzazione iterativo;
- iii. La prima azione di controllo del gruppo dei futuri segnali di controllo ottimi  $u(t|t)$  viene applicata al processo mentre i segnali di controllo successivi calcolati vengono scartati. Al successivo istante di campionamento  $(t+1)$  viene acquisita la nuova misura  $y(t+1)$  ed il passo 1 viene ripetuto con questo nuovo valore, aggiornando la sequenza di azioni di controllo. Nuovamente, l'azione di controllo applicata all'istante  $t+1$   $u(t+1|t+1)$  è la prima della sequenza ottima.

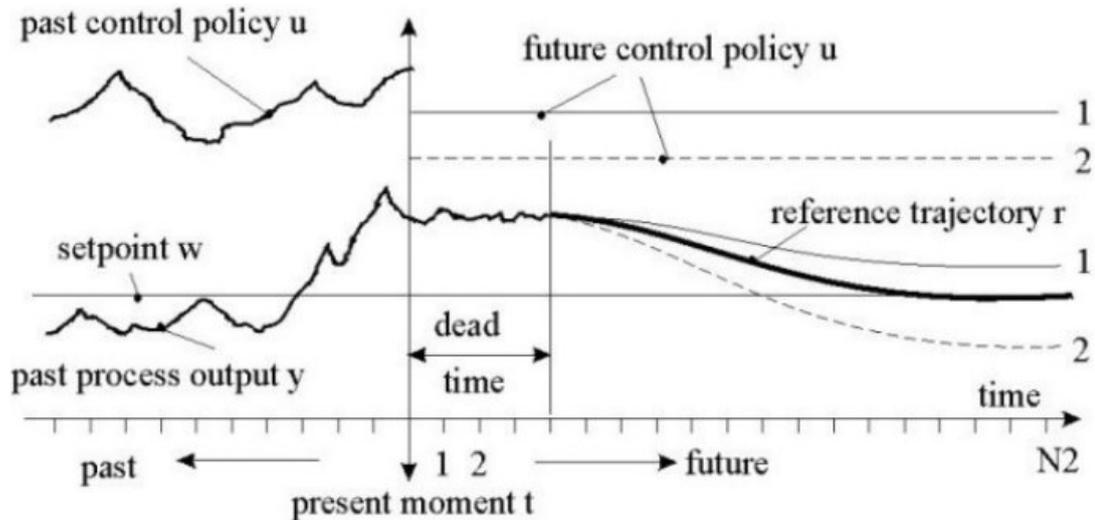


Figura 21: Funzionamento di un MPC, tratto da [26]

## 4.1 MPC in anestesia

Nello studio condotto da Ionescu C. M. et al. [3] si simula il controllo della somministrazione di Propofol utilizzando il BIS come variabile controllata; il profilo di risposta non lineare e la variazione inter- e intra-paziente dello stato ipnotico del paziente all'infusione di Propofol devono essere gestiti da un controller robusto, come l'MPC. Come già detto nel Capitolo 2, la variabile BIS può essere correlata alla concentrazione dell'effetto del farmaco, ottenendo così una relazione non lineare (curva sigmoideale). Per compensare la non linearità introdotta dalla variabile BIS, si utilizza l'inverso della curva sigmoideale, ottenendo così un modello lineare per il controllore MPC.

# Conclusioni

In questa tesi, abbiamo approfondito il ruolo cruciale dei sistemi di controllo a catena chiusa nella somministrazione dei farmaci anestetici durante l'anestesia generale. Automatizzare il controllo dell'anestesia rappresenta un grande passo avanti per rendere le procedure anestesologiche più sicure ed efficienti. Rispetto ai sistemi a catena aperta tradizionali, i sistemi a catena chiusa offrono vantaggi significativi: riescono a mantenere i livelli di ipnosi e analgesia con maggiore precisione, reagiscono più rapidamente ai cambiamenti nelle condizioni del paziente e riducono al minimo il rischio di errori umani.

L'utilizzo di controllori a catena chiusa, come i controllori PID e MPC, permette un monitoraggio continuo e una regolazione automatica dei parametri fisiologici del paziente, ottimizzando la somministrazione di farmaci in tempo reale. Questo approccio non solo migliora la sicurezza del paziente, ma anche l'efficienza operativa del team medico, riducendo il carico di lavoro e il rischio di sovra o sottodosaggio dei farmaci.

Il controllo a catena chiusa si è dimostrato particolarmente efficace nel gestire la variabilità inter e intra-paziente, una delle principali sfide nella somministrazione di anestesia. Grazie alla capacità di adattarsi in tempo reale alle diverse risposte dei pazienti ai farmaci anestetici, questi sistemi garantiscono un livello ottimale di anestesia personalizzata, riducendo al minimo le complicazioni e gli eventi avversi.

In conclusione, il progresso verso l'implementazione diffusa di sistemi di controllo a catena chiusa in anestesia non solo è auspicabile, ma necessario per migliorare ulteriormente la qualità delle cure anestesologiche. Il futuro del controllo anestetico sarà sempre più orientato verso soluzioni automatizzate e intelligenti, che permettano un'integrazione tra tecnologia avanzata e pratica clinica, assicurando i più alti standard di sicurezza e efficacia per i pazienti.

# Bibliografia e Sitografia

- [1] A. Gentilini *et al.*, «Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, fasc. 8, pp. 874–889, ago. 2001, doi: 10.1109/10.936364.
- [2] C. E. Short e A. Bufalari, «Propofol Anesthesia», *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, vol. 29, fasc. 3, pp. 747–778, mag. 1999, doi: 10.1016/S0195-5616(99)50059-4.
- [3] C. M. Ionescu, R. De Keyser, B. C. Torrico, T. De Smet, M. M. Struys, e J. E. Normey-Rico, «Robust Predictive Control Strategy Applied for Propofol Dosing Using BIS as a Controlled Variable During Anesthesia», *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 55, fasc. 9, pp. 2161–2170, set. 2008, doi: 10.1109/TBME.2008.923142.
- [4] C. E. Rosow, «An Overview of Remifentanil», *Anesth. Analg.*, vol. 89, fasc. 4S, p. 1, ott. 1999, doi: 10.1097/00000539-199910001-00001.
- [5] S. Gazzanelli *et al.*, «Monitoraggio con BIS dello stato di coscienza durante induzione dell'anestesia generale. Quale miorilassante?», vol. XXVI (4), pp. 163–169, 2005.
- [6] C. N. Sessler *et al.*, «The Richmond Agitation–Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 166, fasc. 10, pp. 1338–1344, nov. 2002, doi: 10.1164/rccm.2107138.
- [7] J. Almeida, T. Mendonça, P. Rocha, e L. Rodrigues, «Controller design for neuromuscular blockade level tracking based on optimal control», *Control Eng. Pract.*, vol. 59, pp. 151–158, feb. 2017, doi: 10.1016/j.conengprac.2016.08.019.
- [8] P. Bolzern, R. Scattolini, e N. Schiavoni, *Fondamenti di controlli automatici*, 4. ed. Milano: McGraw-Hill Education, 2015.
- [9] G. A. Dumont e J. M. Ansermino, «Closed-loop control of anesthesia: a primer for anesthesiologists», *Anesth. Analg.*, vol. 117, fasc. 5, pp. 1130–1138, nov. 2013, doi: 10.1213/ANE.0b013e3182973687.

- [10] M. Ghita, M. Neckebroek, C. Muresan, e D. Copot, «Closed-Loop Control of Anesthesia: Survey on Actual Trends, Challenges and Perspectives», *IEEE Access*, vol. 8, pp. 206264–206279, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3037725.
- [11] F. Padula, C. Ionescu, N. Latronico, M. Paltenghi, A. Visioli, e G. Vivacqua, «Optimized PID control of depth of hypnosis in anesthesia», *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 144, pp. 21–35, giu. 2017, doi: 10.1016/j.cmpb.2017.03.013.
- [12] C. M. Ionescu, M. Neckebroek, M. Ghita, e D. Copot, «An Open Source Patient Simulator for Design and Evaluation of Computer Based Multiple Drug Dosing Control for Anesthetic and Hemodynamic Variables», *IEEE Access*, vol. 9, pp. 8680–8694, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3049880.
- [13] C. De Maria, «Modelli compartimentali e farmacocinetica». 2015.
- [14] Le Jennifer, «Panoramica sulla farmacocinetica», giu. 2022.
- [15] B. Zhang e P. Liu, «Model-Based and Model-Free Robot Control: A Review», in *RiTA 2020*, E. Chew, A. P. P. Abdul Majeed, P. Liu, J. Platts, H. Myung, J. Kim, e J.-H. Kim, A c. di, Singapore: Springer Singapore, 2021, pp. 45–55.
- [16] S. E. Milne, G. N. C. Kenny, e S. Schraag, «Propofol sparing effect of remifentanil using closed-loop anaesthesia † ‡LMA® is the property of Intavent Ltd.», *Br. J. Anaesth.*, vol. 90, fasc. 5, pp. 623–629, mag. 2003, doi: 10.1093/bja/aeg115.
- [17] T. Bouillon, J. Bruhn, L. Radu-Radulescu, E. Bertaccini, S. Park, e S. Shafer, «Non–steady State Analysis of the Pharmacokinetic Interaction between Propofol and Remifentanil», *Anesthesiology*, vol. 97, fasc. 6, pp. 1350–1362, dic. 2002, doi: 10.1097/00000542-200212000-00005.
- [18] C. Cunsolo, M. De Paolis, M. Fiorani, C. Micieli, e P. Ravera, «SODIO NITROPRUSSIATO».
- [19] Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV), México, D.F., México., R. Bahena-Trujillo, G. Flores, Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Puebla, México., e J. A. Arias-Montaña, «Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central.», *Rev. Bioméd.*, vol. 11, fasc. 1, pp. 39–60, gen. 2000, doi: 10.32776/revbiomed.v11i1.218.
- [20] M. Veronesi, *REGOLAZIONE PID Fondamenti teorici, tecnica di taratura, applicazioni di controllo*, 3ª ed., vol. 78. FrancoAngeli, 2007.

- [21] G. Marro, *Controlli automatici*, 5. ed. Bologna: Zanichelli, 2004.
- [22] A. Ferrante, A. Lepschy, e U. Viaro, *Introduzione ai controlli automatici*. Milano: Cittàstudi, 2008.
- [23] K. Sastry, D. Goldberg, e G. Kendall, «Genetic Algorithms», in *Search Methodologies*, E. K. Burke e G. Kendall, A c. di, Boston, MA: Springer US, 2005, pp. 97–125. doi: 10.1007/0-387-28356-0\_4.
- [24] G. O. T. <https://it.mathworks.com/products/global-optimization.html>, .
- [25] S. Del Favero, *Simone Del Favero, Registrazione Video:*  
[https://mediaspace.unipd.it/media/Control+of+Biological+System+-+Extra+material+%28ITA%29+analogia+con+il+giocatore+di+scacchi/I\\_ene7lv5m](https://mediaspace.unipd.it/media/Control+of+Biological+System+-+Extra+material+%28ITA%29+analogia+con+il+giocatore+di+scacchi/I_ene7lv5m) *Introduction to Model Predictive Control*.
- [26] R. De Keyser, «MODEL BASED PREDICTIVE CONTROL FOR LINEAR SYSTEMS», vol. XI, 2003.

