

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Tecniche di controllo dell'anestesia attraverso il controllore PID:
confronto tra sintesi manuale e sintesi in frequenza**

26 Settembre 2024

Candidato

Michielon Samuele

Matricola

2032766

Relatore

Prof. Del Favero Simone

Correlatore

Dott. Cester Lorenzo

Anno Accademico

2023/2024

Ai miei nonni e ai miei genitori

Abstract

La seguente tesi mira ad esaminare e confrontare due diverse tecniche di taratura del PID nel controllo in catena chiusa dell'anestesia. Comparando la taratura manuale alla sintesi in frequenza saranno messi in luce i vantaggi e le limitazioni delle due procedure e del controllore stesso nella somministrazione di due farmaci: Propofol e Remifentanil.

Dopo un approfondimento teorico riguardante il controllore e le tecniche di taratura, si utilizza un modello biologico per poter simulare il comportamento dei farmaci sul paziente attraverso il software MatLab/Simulink[®] e permettere una validazione dei risultati. In prima battuta si studia un modello SISO per il solo controllo dell'ipnosi e si ottengono ottimi risultati sia con la taratura manuale che con la sintesi in frequenza. Successivamente si procede con un sistema MIMO che descrive l'effetto combinato dei due farmaci su ipnosi ed analgesia. Anche in questo secondo caso si riesce a tarare il PID con entrambi i metodi, ma questi risultano molto più complessi da applicare.

Indice

1	Introduzione	1
1.1	Anestesia	1
1.2	Bispectral Index Scale (BIS)	1
1.3	Richsmond Agitation Sedation Scale (RASS)	2
1.4	Neuromuscular Blockade (NMB)	3
1.5	Farmaci: Propofol e Remifentanil	3
1.6	Catena chiusa	4
2	Controllore PID	7
2.1	Descrizione del controllore	7
2.1.1	Azione Proporzionale	8
2.1.2	Azione Integrale	8
2.1.3	Azione Derivativa	8
2.1.4	Funzione di traferimento	9
2.2	Taratura manuale	9
2.3	Sintesi in frequenza (o di Bode)	10
2.3.1	Ipotesi sul sistema	10
2.3.2	Frequenza di attraversamento e margine di fase	11
2.3.3	Specifiche	11
2.3.4	Mappatura delle specifiche in frequenza	12
2.3.5	Determinazione del controllore	13
2.3.6	Modulo e Fase ottimali del controllore	14
2.3.7	Progettazione del controllore P	14
2.3.8	Progettazione del controllore PI	15
2.3.9	Progettazione del controllore PD	16
2.3.10	Progettazione del controllore PID	16
3	Modello Paziente	21
3.1	Modello farmaco-cinetico (PK)	21
3.2	Modello farmaco-dinamico (PD)	23

4	Simulatore	25
4.1	Campione di pazienti	25
4.2	Modello Simulink	26
4.2.1	Modello per il controllo del Propofol (SISO)	26
4.2.2	Modello per il controllo di Propofol e Remifentanil (MIMO) . .	27
5	Controllo del sistema SISO	29
5.1	Tuning manuale	29
5.2	Sintesi in frequenza	34
5.3	Confronto dei risultati	36
6	Controllo del sistema MIMO	39
6.1	Tuning manuale	39
6.2	Sintesi in frequenza	45
7	Conclusioni	53
	Bibliografia	54

1 Introduzione

1.1 Anestesia

Ogni giorno centinaia di migliaia di persone nel mondo sono sottoposte ad interventi chirurgici, la maggior parte dei quali richiedono un trattamento anestesiológico del paziente. Questa procedura permette di indurre nel paziente uno stato farmacológico sicuro in cui il soggetto è in grado di affrontare l'operazione senza che ne conservi memoria, percepisca dolore o comprometta la prestazione del personale ospedaliero.

L'anestesia presenta tre caratteristiche principali: ipnosi, analgesia e blocco neuromuscolare. Il termine 'ipnosi' si riferisce a uno stato di incoscienza del paziente, che impedisce di ricordare l'operazione. Se il paziente non dovesse essere sufficientemente sedato, potrebbero insorgere traumi o ansie postoperatorie. L'analgesia, invece, è lo stato in cui il paziente non avverte dolore, mentre il blocco neuromuscolare si riferisce all'incapacità del soggetto di controllare i muscoli volontari. Quest'ultimo aspetto è fondamentale per eseguire un intervento in modo sicuro, evitando danni fisici indesiderati sia al paziente sia al personale in sala operatoria.

1.2 Bispectral Index Scale (BIS)

Il *Bispectral Index Scale*, abbreviato con la sigla BIS, è un indice che fornisce informazioni sull'grado di ipnosi del paziente. Attraverso tecniche di elaborazione del segnale elettroencefalografico, un algoritmo permette di tradurre l'attività della corteccia cerebrale in una scala percentuale che indica lo stato di incoscienza del soggetto sottoposto alla misura [1].

Su questa scala, nella quale il valore 100 rappresenta lo stato di piena consapevolezza del paziente ed il valore 0 indica l'assenza di attività cerebrale, durante il trattamento anestesiológico si cerca di mantenere il paziente in uno spettro di valori compresi tra i 40 e 60 punti. Questo intervallo è considerato il migliore per garantire una buona sedazione del paziente e un ottimo stato di sicurezza durante la procedura.

Valore BIS	Stato di Ipnosi
100-90	Veglia
90-60	Sedazione Leggera
60-40	Anestesia
40-0	Sedazione Profonda

Tabella 1: Bispectral Index Scale (BIS)

1.3 Richsmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Il *Richsmond Agitation Sedation Scale*, o più semplicemente RASS, è la scala che permette la misurazione dell'analgesia del paziente. Nonostante sia basata sul monitoraggio dei segnali vitali, questa scala è più empirica della precedente e può richiedere l'interpretazione del medico anestesista. Questo è dovuto all'estrema soggettività della percezione del dolore, che non permette una precisa standardizzazione della misura. La tabella sottostante illustra i valori della scala [2]. Solitamente l'obiettivo è mantenere il paziente in uno stato di profonda sedazione, che corrisponde al valore -4 del RASS.

Valore RASS	Stato del paziente
4	Pericoloso e Combattivo
3	Molto Agitato
2	Agitato
1	Ansioso e Irrequieto
0	Vigile e Calmo
-1	Assonnato
-2	Leggermente Sedato
-3	Moderatamente Sedato
-4	Profondamente Sedato
-5	Coma

Tabella 2: Richsmond Agitation Sedation Scale (RASS)

1.4 Neuromuscular Blockade (NMB)

La valutazione del blocco neuromuscolare (NMB) avviene attraverso la misura della risposta del paziente ad uno stimolo elettrico. Il metodo più comune nelle pratiche ospedaliere prevede di stimolare il muscolo adduttore della mano con un treno di quattro impulsi (TOF) da 2Hz per un periodo di due secondi. Il rapporto tra la prima e la quarta contrazione muscolare (*TOF Ratio*) viene successivamente normalizzato su una scala percentuale che indica il grado di blocco neuromuscolare del paziente [3]. Su questa scala, il valore massimo corrisponde alla totale paralisi del soggetto, mentre il valore nullo corrisponde al pieno controllo motorio.

Il farmaco adottato per la sua regolazione è solitamente l'Atracurium [4], in grado di bloccare la contrazione muscolare prevenendo la depolarizzazione del potenziale d'azione. Nonostante ciò, il blocco neuromuscolare e la somministrazione di questo farmaco non verranno considerati nel seguito dell'elaborato, il quale verterà sul controllo dell'ipnosi e dell'analgesia.

1.5 Farmaci: Propofol e Remifentanil

La somministrazione di farmaco durante l'anestesia avviene per via intravenosa poiché permette un effetto rapido e molto controllato. Due farmaci molto comuni in questo ambito per il controllo dell'ipnosi e dell'analgesia sono il Propofol e il Remifentanil.

Il Propofol (2,6-diisopropilfenolo) è un farmaco ipnotico largamente utilizzato nella pratica anestesiológica. Esso possiede un profilo farmaco-cinetico e farmaco-dinamico (PKPD) relativamente semplice che gli permette di avere un effetto immediato dopo la somministrazione e garantire un breve periodo di degenza dopo l'operazione. Proprio per questo si presta benissimo al controllo dell'ipnosi durante una pratica chirurgica [5]. Altra caratteristica fondamentale è la mancanza di proprietà analgesiche, il che lo rende perfetto per l'utilizzo combinato con altri farmaci.

Il Remifentanil è un farmaco analgesico appartenente alla classe degli oppioidi. Esso

presenta un tempo di efficacia e di smaltimento molto breve [6], il che lo rendono molto favorevole al controllo. In alcuni casi può portare a rigidità muscolare o abbassamento eccessivo della pressione cardiaca e la sua somministrazione va valutata preventivamente dall'anestesista. A differenza del Propofol però, il Remifentanil non si occupa esclusivamente di controllare l'analgesia ma ha effetti anche sullo stato di coscienza del paziente.

In seguito sarà importante tenere a mente le correlazioni tra farmaci ed effetto sugli indici BIS e RASS. A tal fine viene riportata una tabella illustrativa.

	Propofol	Remifentanil
BIS	Forte	Leggera
RASS	Nessuna	Forte

Tabella 3: Influenza di Propofol e Remifentanil su BIS e RASS

1.6 Catena chiusa

Alla luce di quanto descritto nei paragrafi precedenti, è possibile automatizzare l'anestesia per migliorarne l'efficacia e la sicurezza? Come si può ridurre il carico di lavoro dell'anestesista? È possibile controllare l'intera procedura in catena chiusa?

Nella teoria dei controlli, la catena chiusa è una configurazione in cui l'uscita del sistema (*output*) viene costantemente misurata e confrontata con il valore desiderato (*reference*), attraverso una connessione in retroazione. Così facendo è possibile verificare in tempo reale quanto il sistema si stia discostando dal valore target e si può procedere con una migliore azione di controllo. Al giorno d'oggi l'anestesia viene realizzata attraverso l'utilizzo di *target-controlled infusion systems (TCI)* [7], dispositivi in grado di processare automaticamente il dosaggio iniziale del farmaco a partire dalle caratteristiche del paziente. Con questo metodo però, l'analisi dei dati di monitoraggio e la decisione di intervenire sulla base della risposta del paziente ai farmaci spetta ancora esclusivamente

al medico in sala [8]. È quindi l'anestesista a chiudere la catena, dosando e somministrando il farmaco al paziente.

L'idea è dunque quella di utilizzare un controllore che sia in grado di provvedere autonomamente alla correzione del dosaggio di farmaco sulla base della risposta del paziente ad esso. Così facendo si ridurrebbe la mole di lavoro dell'anestesista, permettendogli di dover intervenire esclusivamente in situazioni di emergenza, ed inoltre si otterrebbe una maggiore accuratezza nella quantità di farmaco somministrato, andando a ridurre ulteriormente il rischio di sottodosaggio ed overdose [9].

L'obiettivo di questo elaborato è dunque quello di analizzare il problema di controllo in catena chiusa appena descritto e verificare se un controllore PID sia in grado di assolvere correttamente a questo compito. Per fare ciò, oltre ad approfondire la teoria dei controlli, si utilizzeranno delle simulazioni al software MatLab/Simulink® e un database di pazienti per verificarne la sicurezza e l'affidabilità.

Organizzazione della tesi

Si continua ora nel secondo capitolo con un approfondimento teorico sul controllore PID e la spiegazione delle tecniche di taratura adottate nello studio. Il terzo ed il quarto capitolo sono dedicati rispettivamente al modello, che descrive la cinetica e la dinamica del farmaco nel paziente, ed al simulatore software, utilizzato per la ricerca e validazione dei parametri. Infine, si conclude negli ultimi capitoli con l'analisi dei risultati delle due tecniche di taratura in un sistema SISO per il controllo del Propofol e in un sistema MIMO per il controllo combinato di Propofol e Remifentanil.

2 Controllore PID

2.1 Descrizione del controllore

Il controllore Proporzionale-Integrativo-Derivativo (PID) è un algoritmo di controllo molto comune nelle applicazioni pratiche per via della sua versatilità e semplicità di utilizzo [10]. Esso viene implementato in un sistema in retroazione, come quello che segue [1].

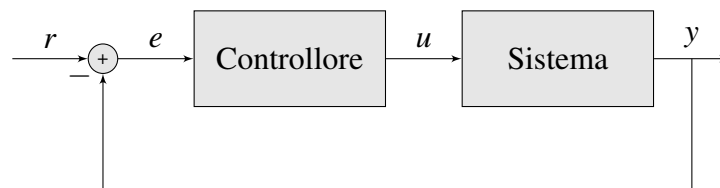


Figura 1: Configurazione in retroazione negativa

L'idea alla base di questo controllore è quella di processare il segnale d'errore (e) attraverso tre componenti differenti: proporzionale, integrativa e derivativa. I tre segnali risultanti vengono poi connessi ad un nodo sommatore per generare il segnale in uscita del controllore (u).

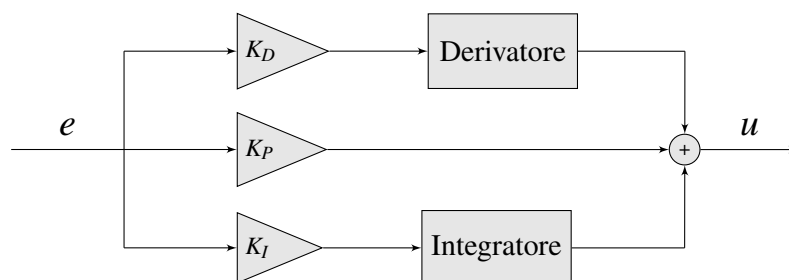


Figura 2: Configurazione del controllore PID

Ora è possibile definire le funzioni di trasferimento della catena aperta (H) e della catena chiusa (W), che dalla teoria dei controlli risultano essere:

$$H(s) = C(s)P(s) \quad , \quad W(s) = \frac{H(s)}{1 + H(s)}$$

dove $C(s)$ è la funzione del controllore PID reale.

2.1.1 Azione Proporzionale

La componente proporzionale risponde all'errore secondo un coefficiente di proporzionalità K_P . Essa è basata esclusivamente sul valore presente dell'errore e di conseguenza non ne garantisce la reiezione asintotica. Inoltre, seppur aumenti la velocità di risposta, un'azione proporzionale eccessiva può rendere fortemente instabile il sistema a catena chiusa. La funzione di trasferimento è semplicemente

$$C_P(s) = K_P$$

2.1.2 Azione Integrale

Per assicurarsi una reiezione asintotica dell'errore si aggiunge la componente integrale. A differenza della precedente, quest'azione si basa sull'intera evoluzione dell'errore, portando con sé informazione sul passato del segnale. Dalla funzione di trasferimento, che risulta essere

$$C_I(s) = \frac{K_I}{s}$$

è possibile osservare come questa introduca un polo nell'origine e questo garantisce un sistema di tipo almeno pari a uno. Ciò risulta fondamentale poiché sarà considerato in ingresso un segnale a gradino, di ordine zero. Poiché l'ordine del segnale è minore del tipo del sistema, allora si ha un errore asintotico nullo [11].

Un'altra caratteristica della componente integrale è però la scarsa prontezza nel rispondere all'errore, che la rendono inadatta ad essere utilizzata da sola. Questo perché nei primi istanti l'integrale processato è molto piccolo e acquisisce rilevanza solamente con lo scorrere del tempo.

2.1.3 Azione Derivativa

Infine la componente derivativa permette di calcolare l'andamento dell'errore attraverso la sua derivata prima. Al contrario dell'azione integrale è in grado di ridurre il tempo di salita fornendo una risposta più pronta e allo stesso tempo frenare la sovraelongazione

(overshoot). La funzione di trasferimento della derivata ideale è

$$C_D(s) = s \cdot K_D$$

tuttavia questa funzione non è fisicamente implementabile, perché impropria. Inoltre, anche assumendone la realizzabilità, se si applicasse una derivata ideale si otterrebbe un'enorme amplificazione dei disturbi alle alte frequenze. Per ovviare a ciò si approssima la funzione di trasferimento aggiungendo un polo. Così facendo si ottiene la funzione di trasferimento della derivata reale

$$C_D(s) = \frac{s \cdot K_D}{1 + s \cdot \tau}$$

Si è reso necessario l'utilizzo di una costante di tempo τ che deve essere scelta abbastanza piccola per poter approssimare il denominatore all'unità ma allo stesso tempo sufficientemente grande da ridurre l'amplificazione delle alte frequenze.

2.1.4 Funzione di trasferimento

La funzione di trasferimento completa del controllore PID è la somma delle tre componenti, ovvero:

$$C(s) = K_P + \frac{K_I}{s} + \frac{s \cdot K_D}{1 + \tau s}$$

Nell'applicazione di questo algoritmo è importante pesare opportunamente l'effetto di ogni singola azione attraverso la scelta delle costanti K_P , K_I e K_D . Esistono vari metodi in letteratura per l'identificazione di queste costanti; in questo elaborato si è scelto di comparare la taratura manuale, più empirica e di semplice comprensione, con la sintesi in frequenza o "di Bode", che risulta essere il metodo più matematicamente rigoroso.

2.2 Taratura manuale

La taratura manuale, come si può evincere dal nome stesso, è il più grezzo dei metodi di sintesi dei parametri, infatti prevede di procedere per tentativi ed errori. Ovviamente il tempo richiesto aumenta con la complessità del sistema da controllare e non sempre è possibile giungere ad una soluzione conclusiva. Ciò nonostante per sistemi non troppo

elaborati può essere un buon approccio per ottenere ottimi risultati in un tempo ragionevole.

Nell'applicare questo metodo si è cercato di procedere con il seguente ordine. Come prima cosa, si è acceso sempre il solo controllore proporzionale tenendo spente l'azione integrale e quella derivativa (ossia ponendo $K_I = K_D = 0$); successivamente qualora le specifiche prefissate non fossero state raggiunte esclusivamente con l'azione proporzionale, si è proceduto con l'ulteriore attivazione prima dell'integrale e poi della derivata. Per orientarsi nella modifica delle costanti si è seguita la tabella [4].

	Tempo di salita	Sovraelongazione	Errore a regime
Se si aumenta K_P	diminuisce	aumenta	diminuisce
Se si aumenta K_I	diminuisce	aumenta	si annulla
Se si aumenta K_D	non varia	diminuisce	non varia

Tabella 4: Comportamento delle specifiche al variare dei parametri

2.3 Sintesi in frequenza (o di Bode)

Il metodo di sintesi in frequenza (o "di Bode") di un controllore PID permette di ricavare analiticamente le costanti K_P , K_I , K_D e τ del controllore a partire da un sistema ben definito e alcune specifiche da rispettare. Queste ultime solitamente sono tempo di salita (*raising time*), tempo di assestamento (*settling time*), sovraelongazione (*overshoot*) ed errore asintotico a regime (*steady state error*).

2.3.1 Ipotesi sul sistema

Nel seguito si definisce $P(s)$ la funzione di trasferimento del sistema da controllare:

$$P(s) = \frac{n(s)}{d(s)}$$

Il sistema deve rispettare due condizioni:

- essere lineare tempo-invariante

- avere tutti i poli con parte reale non-positiva

$$\lambda \in \mathbb{C}, d(\lambda) = 0 \implies \operatorname{Re}[\lambda] \leq 0$$

2.3.2 Frequenza di attraversamento e margine di fase

E' necessario ora introdurre la frequenza di attraversamento del modulo (*gain crossover frequency*), ovvero quella frequenza ω_c per cui vale

$$|H(j\omega_c)| = |C(j\omega_c)||P(j\omega_c)| = 1$$

$$\Phi_m^H(\omega_c) = \pi + \angle H(j\omega_c)$$

dove $\Phi_m^H(\omega)$ è il margine di fase relativo alla funzione di trasferimento $H(s)$ calcolato alla frequenza ω .

Si osserva che questa frequenza ω_c non è nota a priori ma sarà dedotta in seguito. Il metodo di Bode prevede proprio di ricavare questa frequenza dalle specifiche desiderate e utilizzarla per determinare la funzione di trasferimento del controllore $C(s)$.

2.3.3 Specifiche

Le specifiche che il sistema a catena chiusa deve rispettare sono definite nel dominio del tempo e relative ad un determinato segnale di ingresso. In questo caso si assume che il segnale in ingresso sia un gradino unitario. Le più comuni sono:

- *Raising Time* [t_r^*]

Data una percentuale ($n\%$) a cui lo si vuole determinare, il tempo di salita è il tempo in secondi necessario per passare dal $n\%$ all' $(1 - n\%)$ del valore del segnale di riferimento. Solitamente si ha n pari a 5 o 10.

- *Settling Time* [t_s^*]

Data una percentuale ($n\%$) a cui lo si vuole determinare, il tempo di assestamento è il tempo in secondi necessario perché il segnale si assesti al valore di riferimento con al più un errore del $n\%$.

- *Overshoot* [os^*]

La sovralongazione è la percentuale data dal rapporto tra valore più alto assunto dal segnale nel periodo transitorio e il valore del segnale a riferimento.

- *Steady State Error* [e^*]

L'errore a regime è la differenza espressa in percentuale tra il segnale di riferimento e il valore del segnale ad un tempo infinito.

Per poter procedere, questi valori si considerano dati. Dunque noti t_r^* , t_s^* , os^* ed e^* , si vuole che le specifiche del sistema a catena chiusa siano inferiori (o uguali) a questi valori.

2.3.4 Mappatura delle specifiche in frequenza

Le specifiche sono state precedentemente definite nel tempo, essendo quello il dominio nel quale solitamente vengono fornite. Occorre però tradurle nel dominio della frequenza, anche ricorrendo a debite approssimazioni [11].

Il tempo di salita e il tempo di assestamento (entrambi al 10%) possono essere approssimati con queste formule

$$t_r^* = \frac{2.5}{\omega_c^*} \quad t_s^* = \frac{4.6}{\xi \omega_c^*}$$

dove ξ è il *damping ratio*, un valore adimensionale compreso tra 0 e 1 che descrive la propensione del sistema ad oscillare. Esso dipende della sovralongazione secondo questa relazione approssimata:

$$\xi = \sqrt{\frac{\ln^2\left(\frac{os^*}{100}\right)}{\pi^2 + \ln^2\left(\frac{os^*}{100}\right)}}$$

Quindi, queste specifiche impongono la condizione sulla frequenza di attraversamento, che deve risultare:

$$\omega_c > \omega_c^* \quad (1)$$

Sempre dall'analisi della sovralongazione è possibile ricavare tramite un'approssimazione il margine di fase ottimale in questo modo:

$$\Phi_m^* = 1.04 - 0.8 \cdot \left(\frac{os^*}{100} \right)$$

Dunque dalla sovraelongazione si ottiene la condizione sul margine di fase, ovvero:

$$\Phi_m^H(\omega_c) > \Phi_m^* \quad (2)$$

Infine per mappare l'errore asintotico si può utilizzare il teorema del valore finale, ovvero:

$$e = 100 \left(\frac{1}{1 + P(0)C(0)} \right)$$

E' importante osservare come l'errore asintotico tenda a zero nell'eventualità che il sistema sia almeno di tipo 1. Nel caso in cui non vi sia un polo nell'origine nella funzione di trasferimento della catena aperta, la specifica da rispettare diverrebbe:

$$e = 100 \left(\frac{1}{1 + P(0)K_P} \right) < e^* \quad (3)$$

La traduzione delle condizioni sulle specifiche, dal dominio del tempo a quello della frequenza, sono sintetizzate dalle equazioni (1), (2) e (3). Si procede ora con la progettazione di un controllore PID che le rispetti.

2.3.5 Determinazione del controllore

Nel paragrafo precedente si sono ottenuti una frequenza di attraversamento ω_c^* e un margine di fase Φ_m^* che rispettano le specifiche. L'intento è quello di far convergere il margine di fase della catena aperta (calcolato alla frequenza di attraversamento trovata) al margine di fase ottenuto, ovvero:

$$\Phi_m^H(\omega_c^*) = \Phi_m^*$$

Per farlo è sempre consigliabile spegnere le componenti del controllore non strettamente necessarie. Infatti, ricordando che la componente integrativa comporta al massimo uno sfasamento positivo di $\pi/2$ mentre la componente derivativa causa al più uno sfasamento negativo di $\pi/2$, si osservano delle regioni di frequenza alle quali corrisponde l'utilizzo di diversi controllori.

Definendo il margine di fase equivalente del sistema alla frequenza di attraversamento desiderata in questo modo

$$\Phi_m^P(\omega_c^*) = \pi + \angle P(j\omega_c^*)$$

Si ricava dunque la seguente tabella

Regione	Controllore
$\Phi_m^* + \pi/2 > \Phi_m^P(\omega_c^*) \geq \Phi_m^*$	P o PI
$\Phi_m^* \geq \Phi_m^P(\omega_c^*) > \Phi_m^* - \pi/2$	PD o PID
$\Phi_m^* - \pi/2 \geq \Phi_m^P(\omega_c^*)$	Non implementabile

Tabella 5: Regioni di frequenza e controllore associato

Si osserva che la proprietà integrativa viene utilizzata quando le altre non sono sufficienti per rispettare la condizione sull'errore asintotico a regime. Inoltre se le specifiche sono troppo stringenti, non è possibile implementare un controllore PID in grado di soddisfarle.

2.3.6 Modulo e Fase ottimali del controllore

Imponendo che la frequenza di attraversamento e il margine di fase siano quelli desiderati (ω_c^* e Φ_m^*), si ricavano modulo M e fase Θ del controllore in questo modo

$$|P(j\omega_c^*)C(j\omega_c^*)| = 1 \implies M = |C(j\omega_c^*)| = \frac{1}{|P(j\omega_c^*)|}$$

$$\Phi_m^* = \pi + \angle H(j\omega_c^*) \implies \Theta = \angle C(j\omega_c^*) = \Phi_m^* - \Phi_m^P(\omega_c^*)$$

Nelle prossime sezioni si ricaveranno i valori delle costanti K_P, K_I e K_D proprio imponendo che questi valori appena calcolati siano modulo e fase del controllore progettato.

2.3.7 Progettazione del controllore P

Il controllore puramente proporzionale ha funzione di trasferimento

$$C(s) = K_P$$

dunque il modulo e la fase saranno i seguenti qualsiasi sia la frequenza

$$|C(j\omega)| = K_P \quad \angle C(j\omega) = 0 \quad \forall \omega$$

Non resta che imporre che il modulo, e conseguentemente la frequenza di attraversamento, sia quello desiderato (M). Si ottiene dunque

$$K_P = |C(j\omega_c^*)| = \frac{1}{|P(j\omega_c^*)|} = M$$

Ottenuto il valore della costante proporzionale K_P occorre verificare l'assenza di errore asintotico, poiché non vi è alcuna componente integrale a garantirla. In caso non si dovesse soddisfare l'equazione (3), è necessario procedere con la progettazione di un controllore proporzionale-integrativo (PI).

2.3.8 Progettazione del controllore PI

In questo caso la funzione di trasferimento del controllore è

$$C(s) = K_P + \frac{K_I}{s}$$

Osservata ad una frequenza qualsiasi, la funzione diventa

$$C(j\omega) = K_P + \frac{K_I}{j\omega} = K_P - \frac{K_I}{\omega}j \quad \forall \omega$$

da cui si può ottenere parte reale e parte immaginaria

$$Re[C(j\omega)] = K_P \quad Im[C(j\omega)] = -\frac{K_I}{\omega} \quad (4)$$

La forma esponenziale del controllore che si vuole ottenere, ovvero con modulo M e fase Θ , risulta

$$C(j\omega_c^*) = Me^{j\Theta} = M \cos \Theta + jM \sin \Theta$$

la cui parte reale e immaginaria sono

$$Re[C(j\omega_c^*)] = M \cos \Theta \quad Im[C(j\omega_c^*)] = M \sin \Theta \quad (5)$$

Dall'uguaglianza delle equazioni (4) e (5) si ricavano i valori della costante proporzionale K_P e della costante integrativa K_I .

$$K_P = M \cos \Theta$$

$$K_I = -M\omega_c^* \sin \Theta$$

2.3.9 Progettazione del controllore PD

Analogamente è possibile sintetizzare i parametri di un controllore proporzionale-derivativo, che presenta la seguente funzione di trasferimento

$$C(s) = K_P + s \cdot K_D$$

Ad una generica frequenza questo controllore si presenta in questo modo

$$C(j\omega) = K_P + j\omega K_D \implies \operatorname{Re}[C(j\omega)] = K_P \quad \operatorname{Im}[C(j\omega)] = \omega K_D \quad (6)$$

Svolgendo calcoli simili al caso precedente si osserva che

$$\operatorname{Re}[C(j\omega_c^*)] = M \cos \Theta \quad \operatorname{Im}[C(j\omega_c^*)] = M \sin \Theta \quad (7)$$

Dunque uguagliando le equazioni (6) e (7), si giunge alla sintesi dei parametri K_P e K_D .

$$K_P = M \cos \Theta$$

$$K_D = \frac{M}{\omega_c^*} \sin \Theta$$

Anche in questo caso, come per il controllore esclusivamente proporzionale, è necessario verificare che l'errore asintotico sia tollerabile, poiché non vi è componente integrale che lo cancella. Se questo non dovesse essere il caso, si rende obbligatoria la progettazione di un controllore PID completo.

2.3.10 Progettazione del controllore PID

La funzione di trasferimento del controllore ideale è

$$C(s) = K_P + K_I \frac{1}{s} + K_D s$$

Calcolata ad una frequenza generica risulta essere

$$C(j\omega) = K_P + K_I \frac{1}{j\omega} + j\omega K_D = K_P + j \left(\omega K_D - \frac{K_I}{\omega} \right)$$
$$\operatorname{Re}[C(j\omega)] = K_P \quad , \quad \operatorname{Im}[C(j\omega)] = \omega K_D - \frac{K_I}{\omega} \quad (8)$$

Anche in questo caso, la parte reale e la parte immaginaria della funzione di trasferimento del controllore alla frequenza desiderata, risultano essere

$$C(j\omega_c^*) = Me^{j\Theta} = M \cos(\Theta) + jM \sin(\Theta)$$

$$\operatorname{Re}[C(j\omega_c^*)] = M \cos(\Theta) \quad , \quad \operatorname{Im}[C(j\omega_c^*)] = M \sin(\Theta) \quad (9)$$

Si impone poi l'uguaglianza tra la forma generica del controllore (8) ed i valori ottenuti dall'analisi della frequenza di attraversamento ottimale ω_c^* (9).

$$K_P = M \cos(\Theta) \quad (10)$$

$$\omega_c^* K_D - \frac{K_I}{\omega_c^*} = M \sin(\Theta)$$

E' facile notare però che, mentre il valore di K_P è univocamente determinato, la seconda equazione ha infinite combinazioni di K_I e K_D che la soddisfano. Per proseguire è essenziale una nuova condizione.

A tal fine si definiscono due nuove costanti di tempo

$$T_I = \frac{K_P}{K_I} \quad , \quad T_D = \frac{K_D}{K_P}$$

grazie alle quali è possibile riscrivere la funzione di trasferimento del controllore in questo modo

$$C(s) = \frac{s^2 K_D + K_P s + K_I}{s} = \frac{K_I (T_I T_D s^2 + T_I s + 1)}{s}$$

Sotto l'assunzione di T_I molto maggiore di T_D si continua con l'approssimazione della funzione come segue

$$C(s) \cong \frac{K_I (T_I s + 1)(T_D s + 1)}{s} \quad \text{con} \quad T_I = k T_D, \quad k \geq 4$$

col fine di ricavare la condizione mancante

$$T_I = k T_D \implies K_I K_D = K_P^2 / k$$

Tornando all'equazione indeterminata e facendo le debite sostituzioni è possibile ottenere i valori di K_P e K_I .

$$\omega_c^* K_D - \frac{K_I}{\omega_c^*} = M \sin(\Theta) \implies (\omega_c^*)^2 K_D K_I - K_I^2 = K_I M \omega_c^* \sin(\Theta)$$

$$K_I^2 + (M \omega_c^* \sin(\Theta)) K_I - \frac{(K_P \omega_c^*)^2}{k} = 0$$

Ricordando che K_I è un valore positivo per definizione si ottengono i valori di K_I e K_D .

$$K_I = \frac{M \omega_c^*}{2} \left(\sqrt{\sin^2(\Theta) + \frac{4}{k} \cos^2(\Theta)} - \sin(\Theta) \right) \quad (11)$$

$$K_D = \frac{K_P^2}{k K_I} \quad (12)$$

Fino ad ora si era supposto che il controllore fosse ideale, ignorando completamente il parametro τ . Un controllore del genere però non è fisicamente implementabile, come già discusso precedentemente, dunque è necessaria l'introduzione di questo elemento nella funzione di trasferimento, che diventa:

$$C(s) \cong \frac{K_I(T_I s + 1)(T_D s + 1)}{s(\tau s + 1)} \quad \text{con} \quad T_I \gg T_D \gg \tau$$

Auspiciabilmente si vorrebbe scegliere τ in modo che $\frac{1}{\tau} \gg \omega^*$. Così facendo l'impatto di questo polo sull'amplificazione e lo sfasamento del segnale sarebbe pressoché irrilevante. Tuttavia, allontanandosi molto dalla frequenza di attraversamento ω^* si amplifica notevolmente il rumore indesiderato ad alte frequenze. Dunque una buona approssimazione è solitamente la seguente.

$$\frac{1}{10\omega^*} < \tau < \frac{1}{4\omega^*} \quad (13)$$

In conclusione quindi si è ottenuto un valore ben definito per la costante proporzionale K_P (10), ma anche per la costante integrativa K_I (11), la costante derivativa K_D (12) e per il valore temporale τ (13). Esse permettono di definire univocamente la funzione di trasferimento del controllore PID e controllare il sistema in modo efficace seguendo le specifiche date.

L'ultima cosa essenziale da fare è controllare la BIBO stabilità della catena chiusa $W(s)$, condizione necessaria per garantire sicurezza nell'applicazione. Se questa non dovesse essere raggiunta, non è possibile implementare il controllore sintetizzato.

3 Modello Paziente

In questo capitolo sono presenti due modelli: il primo che descrive la dinamica del farmaco all'interno del corpo (farmaco-cinetica, PK) e il secondo che spiega l'effetto della dose farmacologica nel sito d'interesse (farmaco-dinamica, PD) [12].

3.1 Modello farmaco-cinetico (PK)

La tipologia di modelli che meglio si presta alla rappresentazione dei flussi di massa sono indubbiamente i compartimentali. Nel caso di studio vengono presi in considerazione quattro compartimenti: tre rappresentanti alcuni tessuti ed un quarto che riproduce il sito d'applicazione del farmaco.

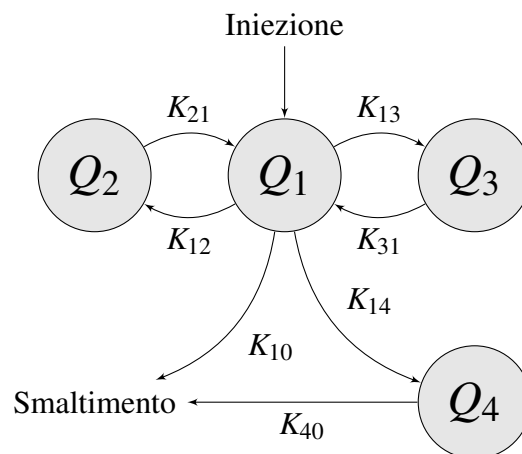


Figura 3: Modello compartimentale

Il primo compartimento (Q_1) riproduce il tessuto sanguigno, ovvero quel sito in cui la dinamica dei farmaci è molto veloce. Si nota infatti come questo sia fortemente connesso a tutti i blocchi del grafico e contribuisce allo smaltimento del farmaco. I blocchi Q_2 e Q_3 , rappresentanti rispettivamente il tessuto muscoloso e il tessuto grasso del paziente, sono due compartimenti con una dinamica meno veloce rispetto al primo. Infine è presente un quarto ed ultimo compartimento (Q_4) che rappresenta il sito efficace del farmaco. Esso sarà fondamentale per ricavare la dose di farmaco presente nella zona d'interesse per il modello descrittore l'efficacia del farmaco.

Si ricavano le equazioni del modello appena presentato in grado di tracciarne l'evoluzione.

$$\dot{x}_1(t) = -(k_{10} + k_{12} + k_{13} + k_{14})x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t) + u$$

$$\dot{x}_1(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t)$$

$$\dot{x}_1(t) = k_{13}x_1(t) - k_{31}x_3(t)$$

$$\dot{x}_4(t) = -k_{40}x_4(t) + k_{14}x_1(t)$$

Inoltre l'uscita è data dalla quantità di farmaco nel quarto compartimento.

$$y = x_4(t)$$

Il modello ricavato è parametrizzato da più parametri (k_{ij}) che lo rendono personalizzabile sulla base del farmaco utilizzato e di alcune caratteristiche tipiche del paziente come l'età, il sesso, l'altezza, il peso e la massa magra (lbm). Note queste informazioni si derivano i volumi (V_i) e i tassi di smaltimento (C_i) del Propofol in ogni compartimento (i) con le seguenti formule [13].

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

$$C_1 = 1.89 + 0.0456(\text{peso} - 77) - 0.0681(\text{lbm} - 59) + 0.0264(\text{altezza} - 177)[l/min];$$

$$C_2 = 1.29 - 0.024(\text{età} - 53)[l/min]; \quad C_3 = 0.836[l/min];$$

Da queste è possibile poi ricavate i parametri k_{ij} che regolano i flussi nel modello compartimentale.

$$k_{10} = \frac{C_1}{V_1}[1/min]; \quad k_{12} = \frac{C_2}{V_1}[1/min]; \quad k_{13} = \frac{C_3}{V_1}[1/min];$$

$$k_{21} = \frac{C_2}{V_2}[1/min]; \quad k_{31} = \frac{C_3}{V_3}[1/min]; \quad k_{40} = k_{14} = 0.456[1/min];$$

Il procedimento analogo è applicabile al Remifentanil [14] ottenendo i seguenti volumi e tassi di smaltimento

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

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

$$C_1 = 2.6 + 0.0162(\text{età} - 40) + 0.0191(\text{lbm} - 55)[l/min];$$

$$C_2 = 2.05 - 0.0301(\text{età} - 40)[l/min]; \quad C_3 = 0.076 - 0.00113(\text{età} - 40); [l/min]$$

e le variabili compartimentali

$$k_{10} = \frac{C_1}{V_1} [1/min]; \quad k_{12} = \frac{C_2}{V_1} [1/min]; \quad k_{13} = \frac{C_3}{V_1} [1/min];$$

$$k_{21} = \frac{C_2}{V_2} [1/min]; \quad k_{31} = \frac{C_3}{V_3} [1/min]; \quad k_{04} = k_{14} = 0.595 - 0.007(\text{età} - 40) [1/min];$$

3.2 Modello farmaco-dinamico (PD)

In serie al compartimentale si aggiunge poi un altro modello che descrive l'efficacia di una determinata quantità di farmaco. Per quanto riguarda il Propofol, l'efficacia è il grado di ipnosi del paziente il quale viene descritto dal *Bispectral Index* (BIS). La dipendenza di questo indicatore dalla concentrazione di farmaco è data dalla curva di Hill [15].

$$BIS = E_0 - \left(\frac{E_{max} \cdot x_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + x_e^\gamma} \right) [\%] \quad (14)$$

In questa formula l'efficacia percentuale del farmaco (BIS) è funzione della sua concentrazione x_e . Si hanno poi il coefficiente adimensionale di Hill (γ) e la costante C_{50} , che esprime la concentrazione di farmaco necessario per raggiungere la metà dell'efficacia massima (E_{max}).

Per quanto riguarda il Remifentanil invece l'efficacia del farmaco viene descritta dall'indice RASS (*Ramsay Agitation-Sedation Scale*), modellato dalla funzione di trasferimento [12]:

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

nella quale $k_1 = k_0 = 0.84$.

Infine va fatta però un'importante considerazione sull'effetto sinergico che hanno questi farmaci se utilizzati allo stesso tempo. Le equazioni sopra descritte infatti sono utilissime per descrivere sistemi SISO, che determinino l'efficacia di un farmaco alla volta preso singolarmente. Ad esempio se si vuole descrivere solamente l'effetto che ha il Propofol sul BIS, come verrà fatto in seguito, è sufficiente utilizzare l'equazione (14).

Nella pratica però è utile provvedere alla somministrazione congiunta dei due farmaci. Per modellare ciò, si considererà l'unione dei due come un terzo farmaco la cui efficacia viene descritta sempre dall'equazione di Hill.

L'efficacia dell'azione congiunta è dunque

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

dove I è il termine di interazione così ottenuto

$$I = \hat{x}_A + \hat{x}_B + \sigma(\hat{x}_A \cdot \hat{x}_B)$$

Il coefficiente σ descrive la resistenza all'interazione mentre \hat{x}_i sono le dosi normalizzate dei farmaci calcolate in questo modo

$$\hat{x}_A = \frac{x_A}{C_{50A}}; \quad \hat{x}_B = \frac{x_B}{C_{50B}}$$

4 Simulatore

Per poter simulare la somministrazione al paziente di farmaco analgesico, sia esso Propofol o Remifentanil, si rendono necessarie due cose: un campione di pazienti e un modello MatLab/Simulink®.

4.1 Campione di pazienti

Il campione utilizzato è composto da 24 pazienti riportati nella tabella [6] con l'aggiunta di un paziente fittizio corrispondente alla media degli altri [16].

Paziente	Età	Altezza	Peso	Sesso	BMI	lbm	E_0	E_{max}
1	74	164	88	Maschio	32.7	60	98	96
2	67	161	69	Maschio	26.6	53	96	95
3	75	176	101	Maschio	32.6	69	100	96
4	69	173	97	Maschio	32.4	67	91	88
5	45	171	64	Maschio	21.9	52	94	92
6	57	182	80	Maschio	24.2	62	89	88
7	74	155	55	Maschio	22.9	44	95	93
8	71	172	78	Maschio	26.4	60	86	85
9	65	176	77	Maschio	24.9	60	100	94
10	72	192	73	Maschio	19.8	62	98	95
11	69	168	84	Maschio	29.8	60	90	88
12	60	190	92	Maschio	25.5	71	94	91
13	61	177	81	Maschio	25.9	62	96	92
14	54	173	86	Maschio	27.5	63	93	89
15	71	172	83	Maschio	28.1	62	87	85
16	53	186	114	Maschio	33.0	77	97	94
17	72	162	87	Maschio	33.2	59	85	84
18	61	182	93	Maschio	28.1	69	100	95
19	70	167	77	Maschio	27.6	58	97	95
20	69	168	82	Maschio	29.1	60	92	91
21	69	158	81	Maschio	32.4	55	98	94
22	60	165	85	Maschio	31.2	60	99	95
23	70	173	69	Maschio	23.1	56	88	87
24	56	186	99	Maschio	28.6	73	95	93
Medio	65.17	172.87	83.13	Maschio	27.81	61.41	94.08	91.45

Tabella 6: Campione di pazienti

4.2 Modello Simulink

I modelli utilizzati per questo studio sono due: il primo è un modello SISO (*Single Input Single Output*), che descrive esclusivamente il comportamento del Propofol nel paziente, mentre il secondo è un modello MIMO (*Multiple Input Multiple Output*), che avendo due ingressi e due uscite rappresenta l'azione combinata di Propofol e Remifentanil.

4.2.1 Modello per il controllo del Propofol (SISO)

Il modello Simulink implementato per descrivere il controllo del Propofol presenta tre componenti: il saturatore dell'ingresso, il modello paziente descritto precedentemente nel secondo capitolo e un blocco che genera rumore sul segnale d'uscita [4].

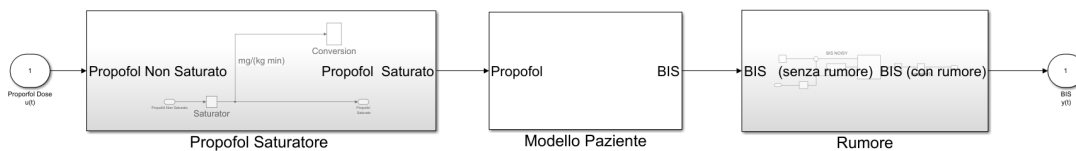


Figura 4: Modello SISO per Propofol

Successivamente, per ottenere un sistema a catena chiusa [5], è sufficiente collegarlo in feedback negativo con un PID ed aggiungere un invertente all'uscita del controllore. Questo elemento si rende necessario poiché all'aumentare della dose di farmaco somministrato, la risposta del sistema (BIS) scende dal valore basale anziché crescere.

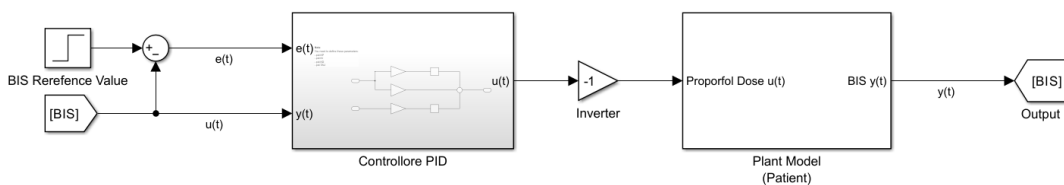


Figura 5: Feedback completo SISO

4.2.2 Modello per il controllo di Propofol e Remifentanil (MIMO)

Per quanto riguarda il secondo modello, che comprende anche il Remifentanil, la struttura è riportata nell'immagine [6]. Similmente al SISO, esso presenta dei saturatori per entrambi i farmaci e un generatore di rumore per il BIS. In aggiunta vi è solamente un blocco che arrotonda il valore in uscita del RASS, poiché questa è una scala di interi.

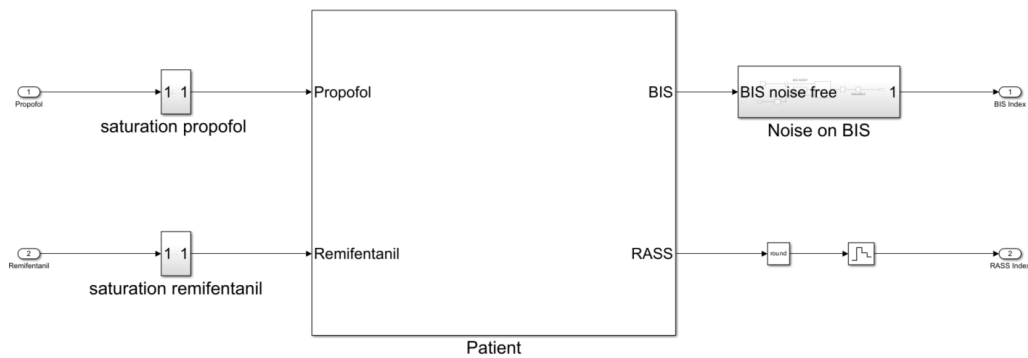


Figura 6: Modello MIMO per Propofol e Remifentanil

Il sistema paziente è posto in feedback con due controlli PID, uno per ingresso. Si ottiene così la seguente rappresentazione in catena chiusa [7].

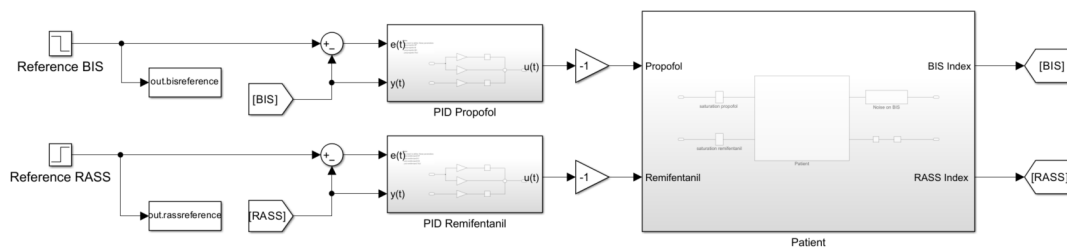


Figura 7: Feedback completo MIMO

5 Controllo del sistema SISO

In questo capitolo si andrà ad utilizzare il simulatore SISO, descritto nel capitolo precedente, per ricavare le variabili del controllore, mediante le due tecniche di taratura illustrate nel secondo capitolo. L'obiettivo è quello di stabilizzare l'effetto del Propofol nel paziente. Per fare ciò è importante ricordare che il valore basale dell'indice BIS è 100 punti, mentre lo scopo è quello di assestarne il valore attorno ai 50 punti, in un intervallo che va dai 40 ai 60 punti percentuale. L'utilizzo di Matlab/Simulink[®] permette di simulare ed osservare l'evoluzione nel tempo dell'indice BIS, ossia l'uscita del sistema, e della dose di Propofol, ovvero il segnale in uscita al controllore ed in ingresso al sistema.

5.1 Tuning manuale

L'applicazione della prima tecnica di taratura del controllore è relativamente semplice per un sistema SISO. Seguendo il metodo descritto nel secondo capitolo, il primo tentativo prevede di utilizzare solamente la componente proporzionale.

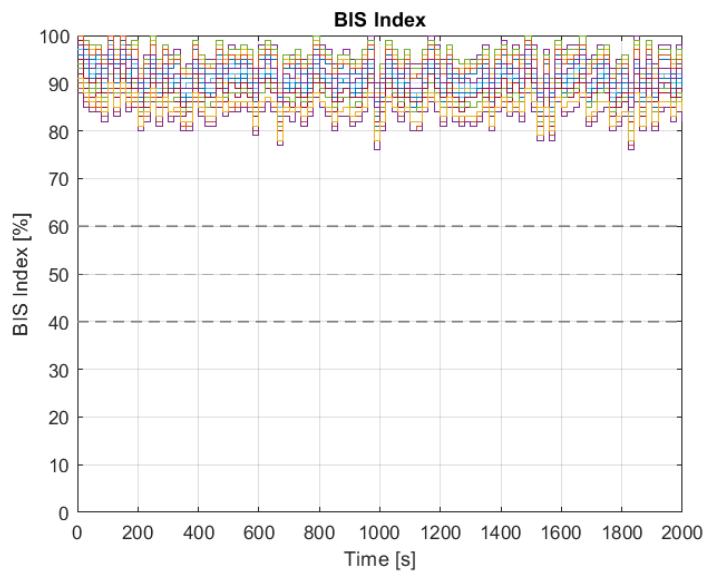


Figura 8: Controllore P: $K_P = 0.01$

Osservando che non si raggiunge il valore desiderato, ovvero è presente un forte errore a regime, si introduce la componente integrale.

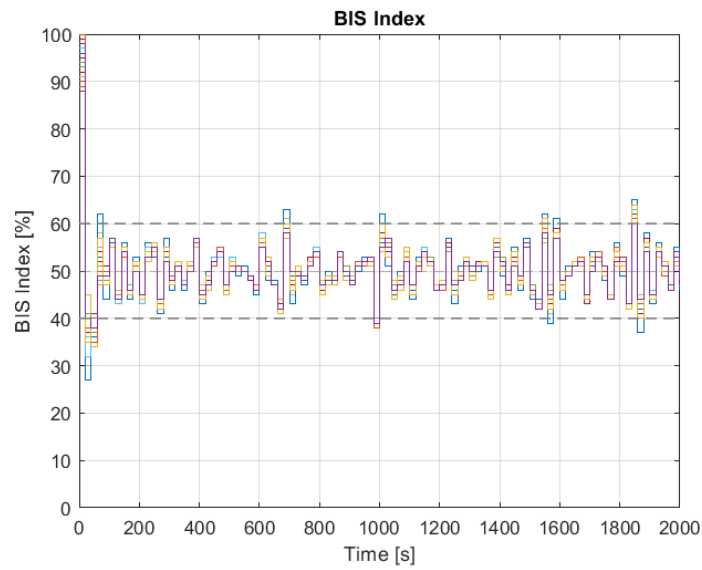


Figura 9: Controllore PI: $K_P = 0.01$ $K_I = 0.002$

In questo caso però, si ha una sovralongazione troppo elevata e non tutti i pazienti rimangono nella fascia target per l'intera evoluzione della simulazione. Occorre dunque abbassare leggermente il valore della costante proporzionale e introdurre anche l'azione della componente derivativa.

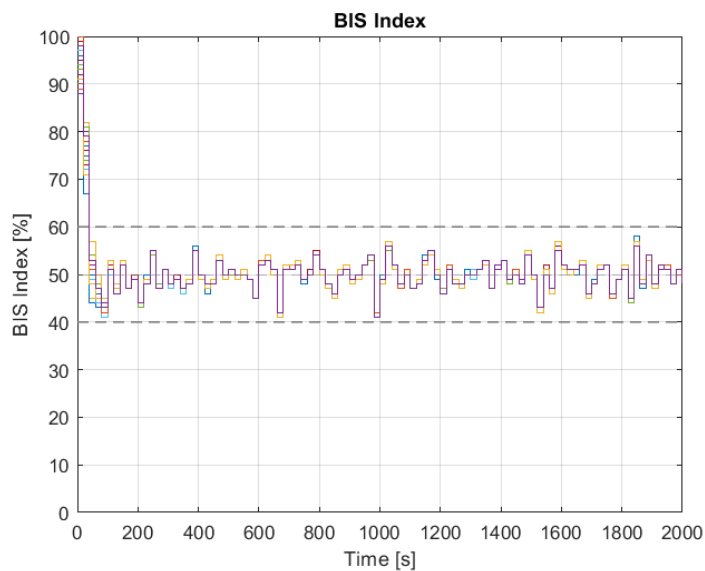


Figura 10: Controllore PID: $K_P = 0.0035$ $K_I = 0.002$ $K_D = 0.002$

Procedendo in questo modo, si trovano dunque i seguenti valori [7].

Variabile	Valore	Unità di misura
K_P	0.0035	[mg/(kg min)]
K_I	0.0020	[mg/(kg min ²)]
K_D	0.0020	[mg/kg]
τ	1	[s]

Tabella 7: Parametri del controllore PID ottenute manualmente

I risultati finali delle simulazioni, eseguiti sulla popolazione di pazienti considerati, possono essere osservati nelle immagini alla pagina successiva. La prima raffigura il caso in cui non vi è rumore nella misurazione del BIS, mentre la seconda rappresenta il caso del sistema disturbato.

Ad ogni modo, in entrambi i casi il controllore risponde bene e riesce a mantenere il valore del BIS nell'intervallo desiderato senza andare in saturazione.

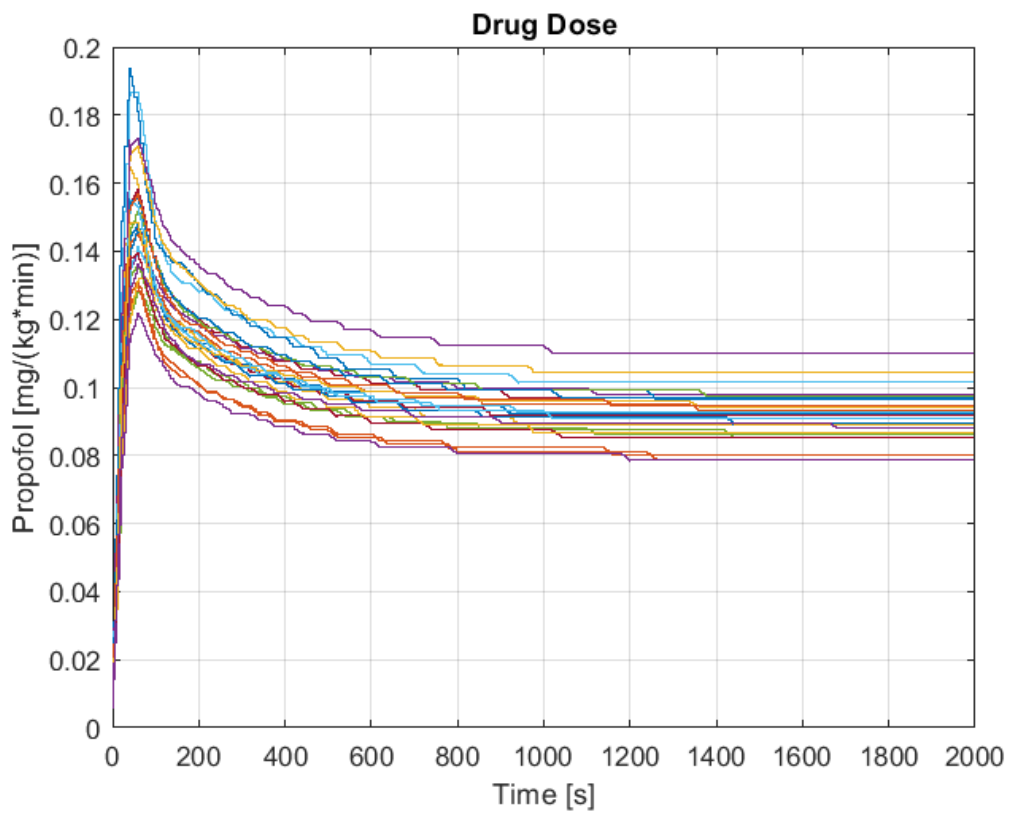
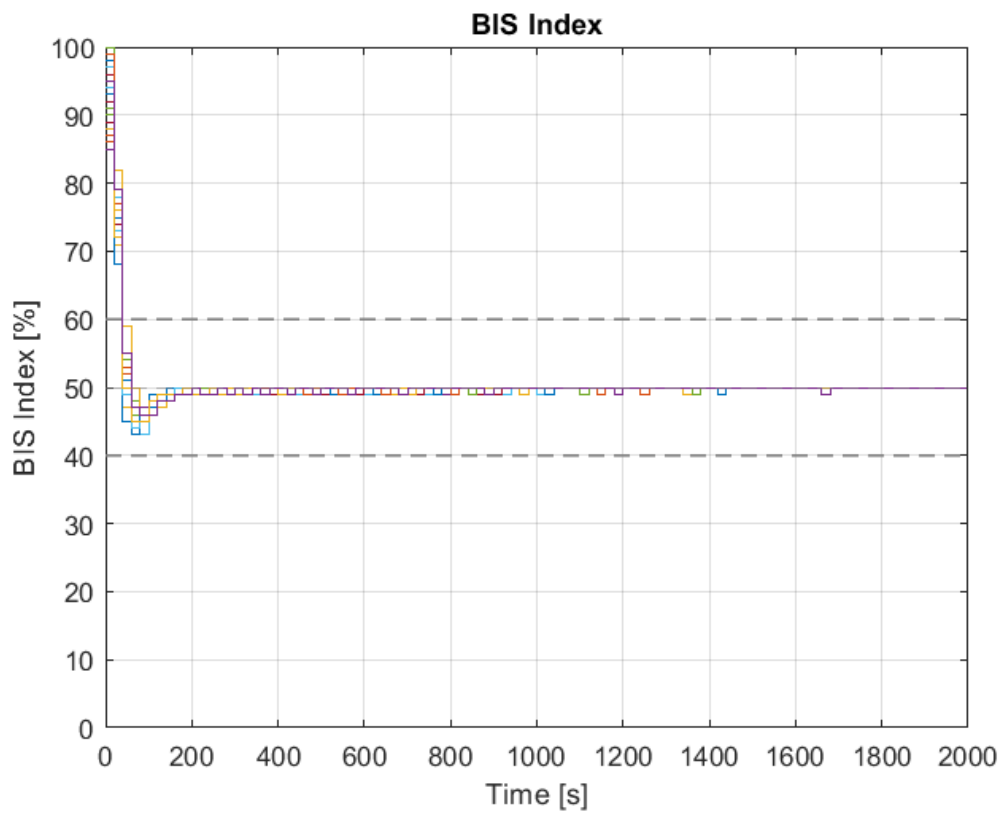


Figura 11: Evoluzione con parametri della tabella [7], in assenza di rumore.

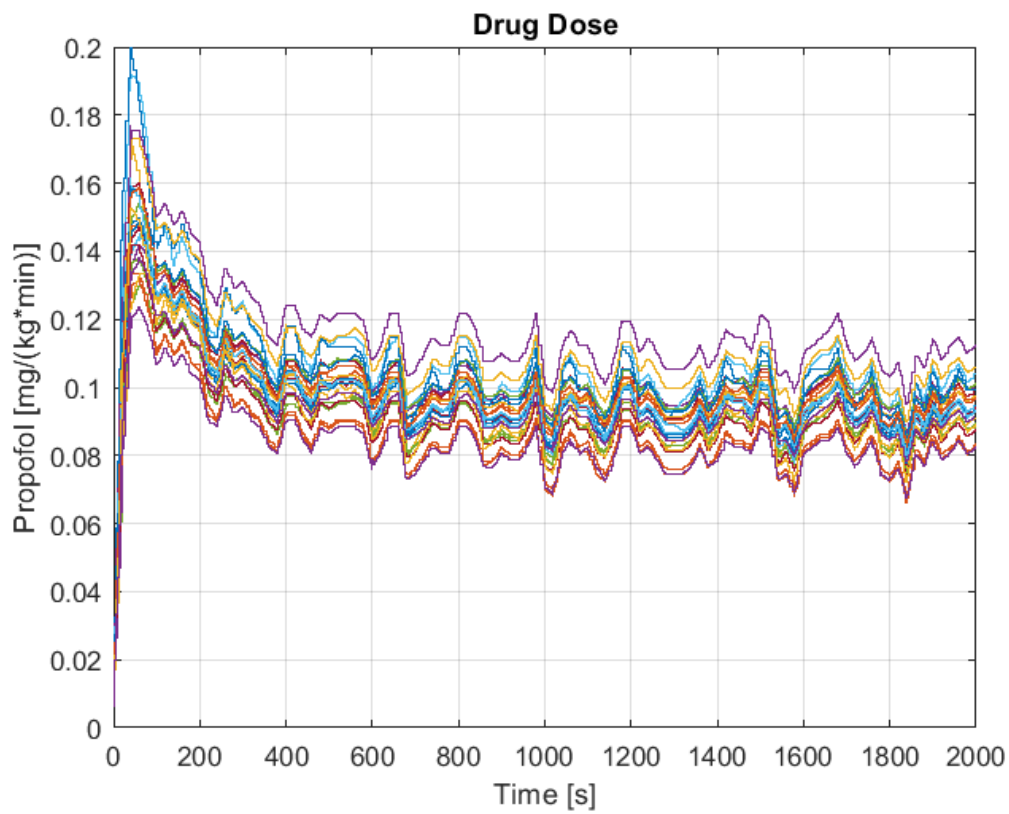
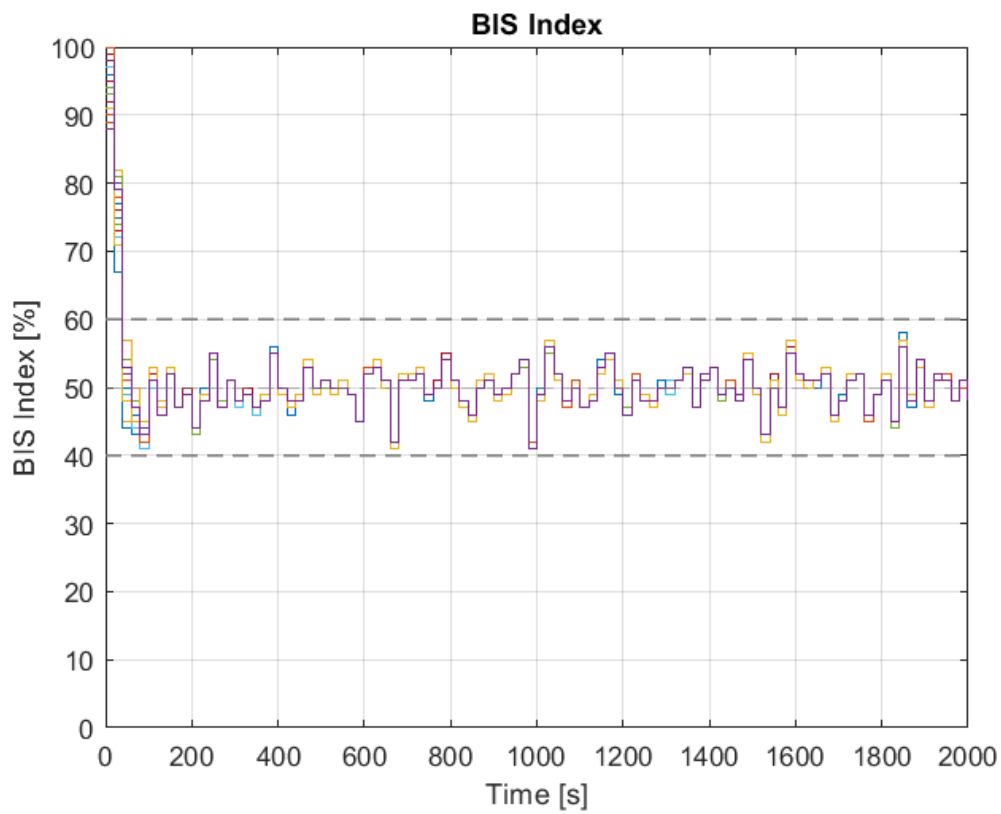


Figura 12: Evoluzione con parametri della tabella [7], con rumore.

5.2 Sintesi in frequenza

A differenza della taratura manuale, procedere con la sintesi in frequenza del controllore richiede, per poter applicare le formule derivate nel terzo capitolo, un sistema lineare e tempo-invariante ma il modello paziente comprende la curva di Hill, che risulta fortemente non lineare. Dunque si passa per la linearizzazione del sistema attorno ad un punto di equilibrio, ricavato sempre con l'utilizzo di Matlab/Simulink®.

La scelta del punto di equilibrio ricade su quello che più si avvicina al valore target a cui stabilizzare il paziente, dunque con un uscita vicina ai 50 punti. Inoltre, dato che il modello cambia in base alle caratteristiche della singola persona, per semplicità si è considerato come unico modello quello dato dai valori del paziente medio. Per ottenerlo, si è utilizzato la libreria *Model Linearizer* di *Simulink*, la quale dato un modello permette di calcolare i punti di equilibrio con determinate caratteristiche. In questo caso, il punto di equilibrio più vicino all'uscita desiderata risulta essere:

$$x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3.81 \\ 12.61 \\ 212.16 \\ 3.81 \end{bmatrix}; \quad u = 1.69; \quad y = 52.4$$

A partire dal punto di equilibrio e dal sistema non lineare si ottiene il sistema linearizzato attorno al punto. Esso in forma matriciale è

$$x = \begin{bmatrix} -0.8735 & 0.0706 & 0.0035 & 0 \\ 0.2337 & -0.0706 & 0 & 0 \\ 0.1958 & 0 & -0.0035 & 0 \\ 0.4560 & 0 & 0 & -0.4560 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u$$

$$y = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & -11.92 \end{bmatrix} x$$

con funzione di trasferimento pari a

$$W(s) = \frac{(5.435)s^2 + (0.4026)s + (0.0013)}{s^4 + (1.404)s^3 + (0.4799)s^2 + (0.0219)s + (0.00006)}$$

Derivato il sistema linearizzato e la funzione di trasferimento associata, si può procedere con la sintesi di Bode. Come prima cosa, si cerca il controllore più adatto. Per fare ciò è stato utilizzato il seguente script Matlab per calcolare la frequenza di attraversamento ω_c^* e il margine di fase Φ_m^* che rispettano le specifiche.

```

%% Requirements
% Tune a PID to grant settling time (10%) under 60s
mp_ = 0.1; % max overshoot allowed
ts10_ = 60; % max settling time (10%) allowed [s]
%% Set desired parameters
% Specs in frequency domain
d = sqrt((log(mp_))^2)/sqrt(pi^2 + log(mp_)^2); % Damping Ratio
wc_ = 4.6/(d*ts10_); % Crossover Frequency
pm_ = 1.04-(0.8*mp_); % Phase Margin

```

Successivamente, importando la funzione di trasferimento del sistema (P), si calcola il margine di fase equivalente $\Phi_M^P(\omega_c^*)$

```

%% Load Data
load('linsys.mat');
sys = ss(linsys1.A, linsys1.B, linsys1.C, linsys1.D);
P = -tf(sys);
% Get Equivalent Phase Margin
[mag, phase] = bode(P, wc_);
pm_p = pi + deg2rad(phase);

```

Comparando i valori del margine di fase equivalente e il margine di fase desiderato, si osserva che la regione di frequenza desiderata è raggiungibile da un controllore PID, come riportato dalla tabella [5]. Non resta che procedere con la sintesi dei parametri del PID, eseguita con il seguente codice.

```

% Module and Phase
Module = 1/abs(mag);
Phase = pm_ - pm_p;
%% PID Design
k = 4;

```

$$\begin{aligned} \text{pid.KP} &= \text{Module} \cdot \cos(\text{Phase}); \\ \text{pid.KI} &= \text{Module} \cdot \omega_c / 2 \cdot (\sqrt{\sin(\text{Phase})^2 + 4/k \cdot \cos(\text{Phase})^2} - \sin(\text{Phase})); \\ \text{pid.KD} &= (\text{pid.KP}^2) / (k \cdot \text{pid.KI}); \\ \text{pid.tau} &= 1/4/\omega_c; \end{aligned}$$

Si ricava dunque la tabella [8] che illustra i risultati della taratura.

Variabile	Valore	Unità di misura
K_P	0.0084	[mg/(kg min)]
K_I	0.0037	[mg/(kg min ²)]
K_D	0.0039	[mg/kg]
τ	4.33	[s]

Tabella 8: Parametri del controllore PID ottenuti con la sintesi in frequenza

5.3 Confronto dei risultati

Entrambi i metodi di taratura del controllore permettono di risolvere il problema di controllo della somministrazione del solo farmaco Propofol. E' possibile osservare infatti che in entrambi i casi, le parametrizzazioni ottenute permettono la stabilizzazione dell'indice BIS attorno al punto desiderato.

In questo sistema SISO, la taratura manuale riporta dei risultati che oscillano meno attorno al punto di equilibrio (anche in presenza di rumore), mentre il metodo analitico di Bode garantisce una risposta più veloce a fronte di un leggero aumento dell'overshoot. Si deve osservare che per applicare la sintesi in frequenza si rendono necessarie delle approssimazioni: quelle dovute alla linearizzazione del modello, che quindi porta ad applicare la tecnica su un sistema diverso da quello originale, e quelle necessarie per determinare i parametri del controllore, come spiegato nel secondo capitolo. Ad ogni modo queste limitazioni non sono invalidanti e si ottengono dei risultati che rispettano le specifiche richieste, con entrambi i procedimenti di taratura.

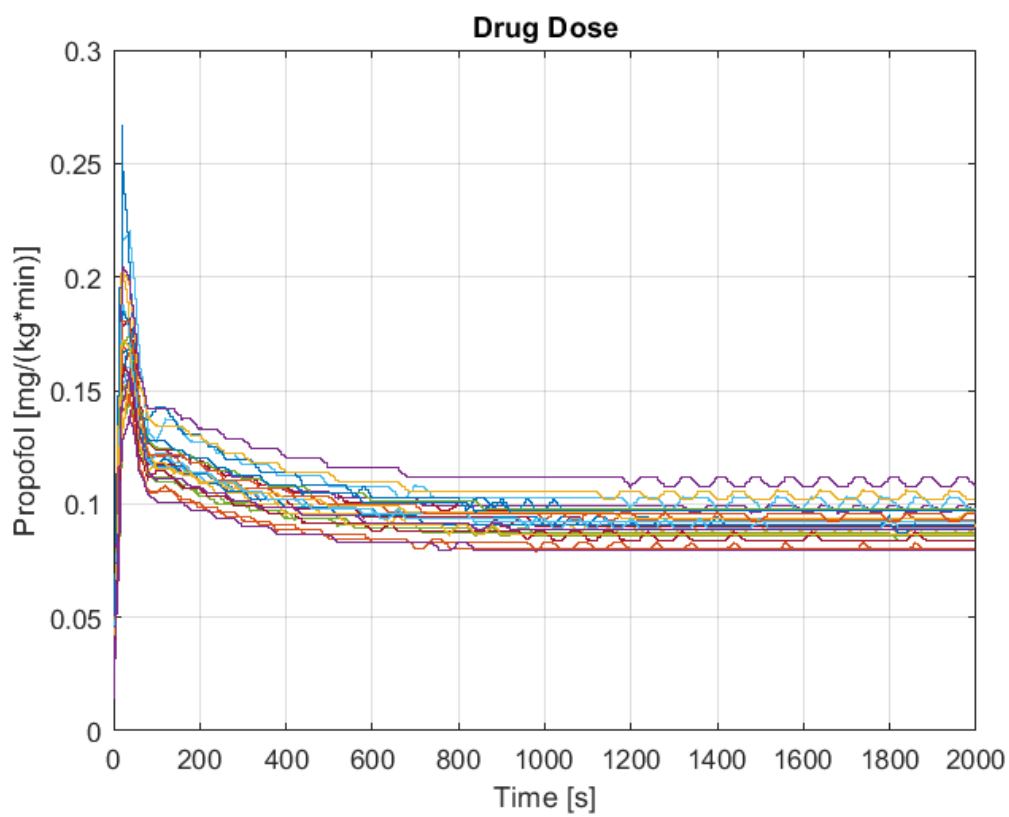
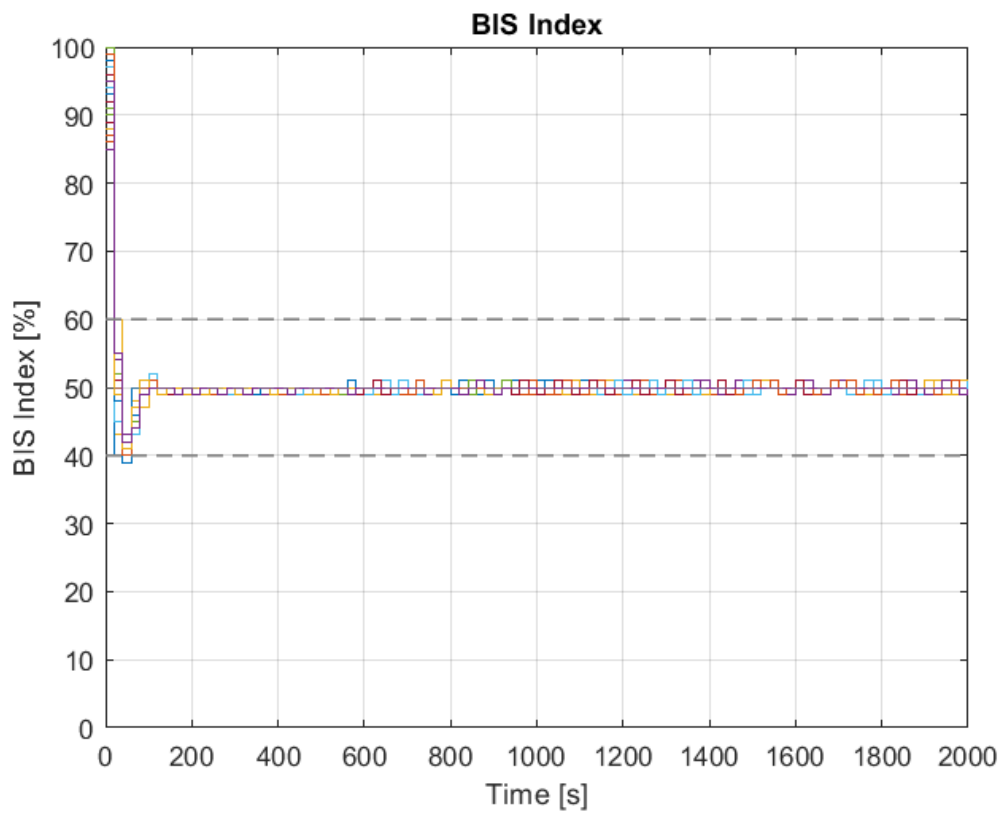


Figura 13: Evoluzione con parametri della tabella [8], in assenza di rumore.

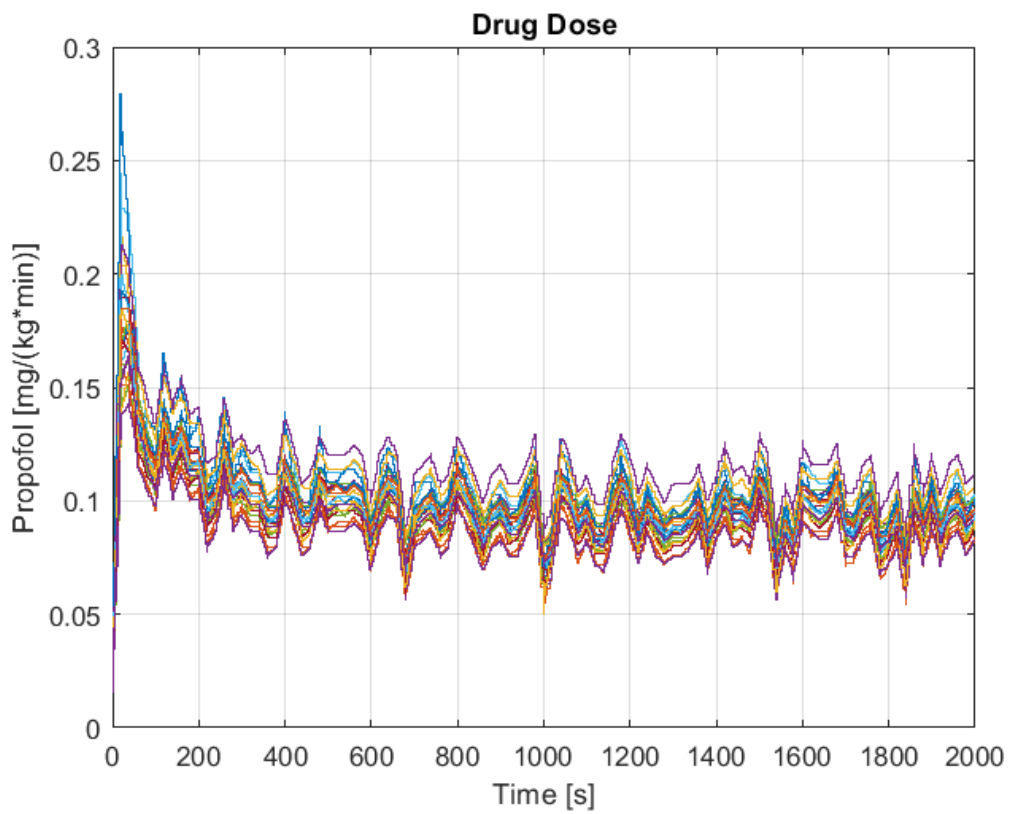
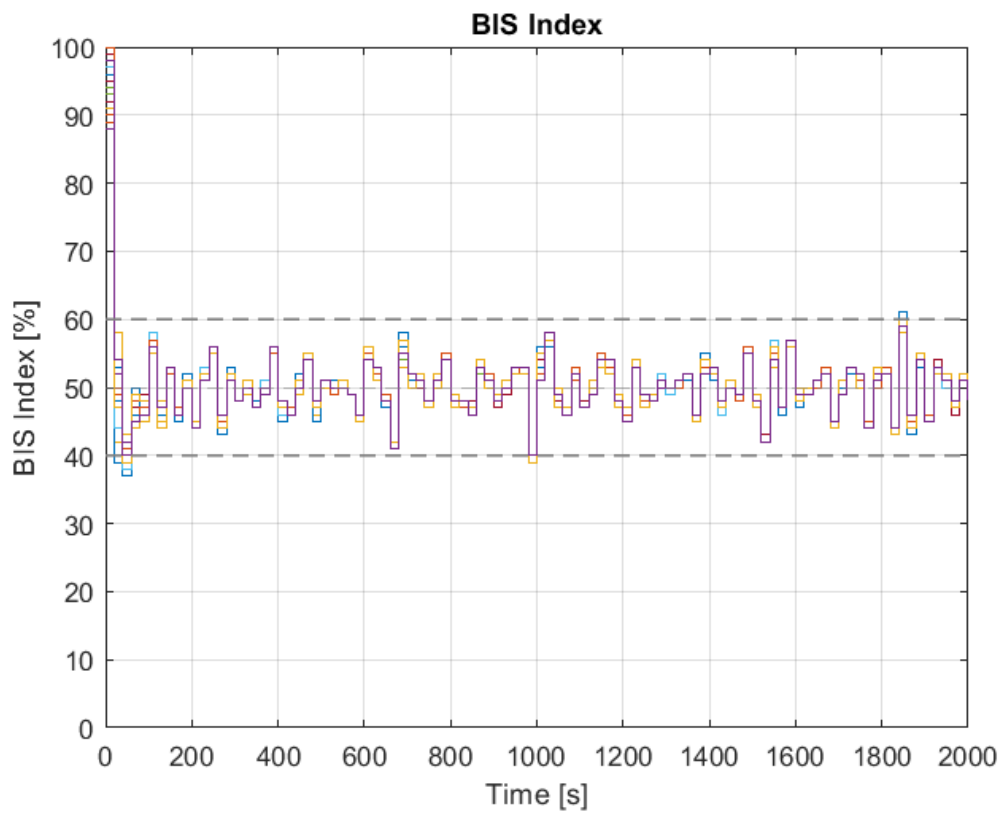


Figura 14: Evoluzione con parametri della tabella [8], con rumore.

6 Controllo del sistema MIMO

Dall'analisi del sistema SISO è emerso che entrambe le tecniche di taratura sono efficaci per un buon controllo del Propofol. Ora, con l'introduzione del Remifentanil, si verificherà se tali conclusioni possono essere estese anche ad un sistema MIMO. L'obiettivo in questo caso è ottenere le costanti K_P , K_I e K_D per due PID, uno per farmaco, in grado di stabilizzare l'indice BIS attorno ai 50 punti percentuali e il RASS al valore -4. Si ricorda inoltre che i due farmaci non hanno effetti indipendenti ma interferiscono uno con l'altro, come descritto nel primo capitolo.

6.1 Tuning manuale

La taratura manuale di un sistema a più ingressi è nettamente più complessa di un sistema SISO, poiché variando un parametro in ingresso si otterrà una variazione di tutte le uscite in modo diverso. Per procedere con ordine dunque occorre osservare meglio l'effetto che i due farmaci hanno sui due parametri da controllare. In questo caso il Remifentanil influenza entrambe le uscite mentre il Propofol incide esclusivamente sull'ipnosi, come illustrato in figura [15].

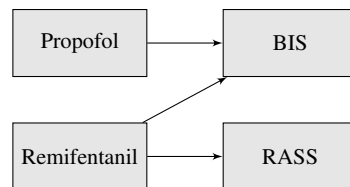


Figura 15: Rappresentazione dell'effetto dei farmaci su BIS e RASS

Dall'osservazione appena fatta si evince che il modo più semplice di continuare è: in primo luogo ricavare i valori del PID che regola il Remifentanil, in modo da stabilizzare il RASS, ed in seguito tarare il controllore del Propofol con l'obiettivo di controllare il BIS. Ciò facendo si è liberi di operare su Propofol e BIS con la certezza di non destabilizzare il valore del RASS.

Applicando questo metodo, si ottengono i valori riportati nella tabella [9].

Variabile	Propofol	Remifentanil	Unità di misura
K_P	0.00020	0.3	[mg/(kg min)]
K_I	0.00026	0.014	[mg/(kg min ²)]
K_D	0.002	0.5	[mg/kg]
τ	1	1	[s]

Tabella 9: Parametri del controllore PID ottenuti con la sintesi manuale

I risultati delle simulazioni, riportate nelle figure [17] e [19], mostrano chiaramente come le costanti del controllore riportate sopra permettano una buona stabilizzazione dei due indici. Per chiarezza illustrativa si riportano in [16] la risposta di BIS e RASS nei primi 200 secondi dall'induzione dei farmaci (stato transitorio).

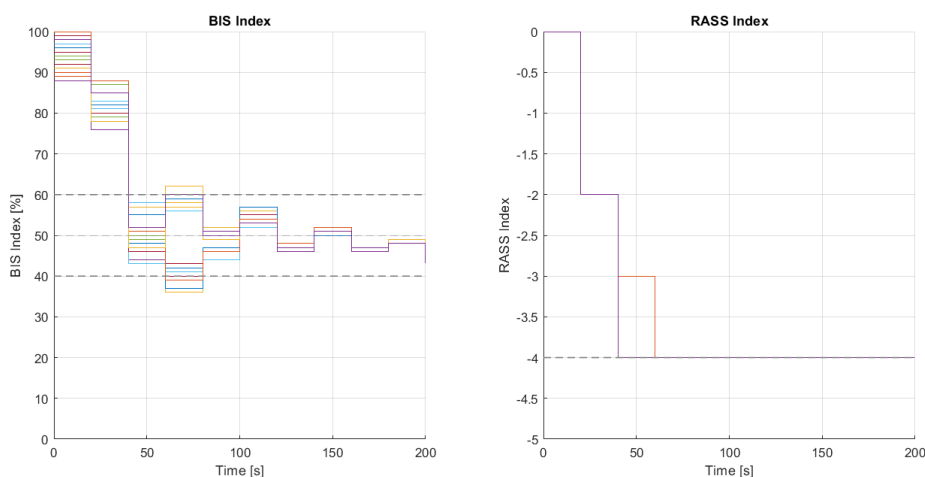


Figura 16: Transitorio in presenza di rumore

E' possibile osservare che il RASS si assesta entro 60 secondi al valore desiderato e non vi si discosta più per tutta la durata del trattamento farmacologico. Al contrario l'indice BIS per qualche paziente esce leggermente dalla fascia di valori target, anche durante la fase transitoria. Si potrebbe procedere ulteriormente con la modifica dei parametri del controllore, tuttavia i discostamenti sono minimi e non costituiscono una minaccia per la sicurezza del paziente.

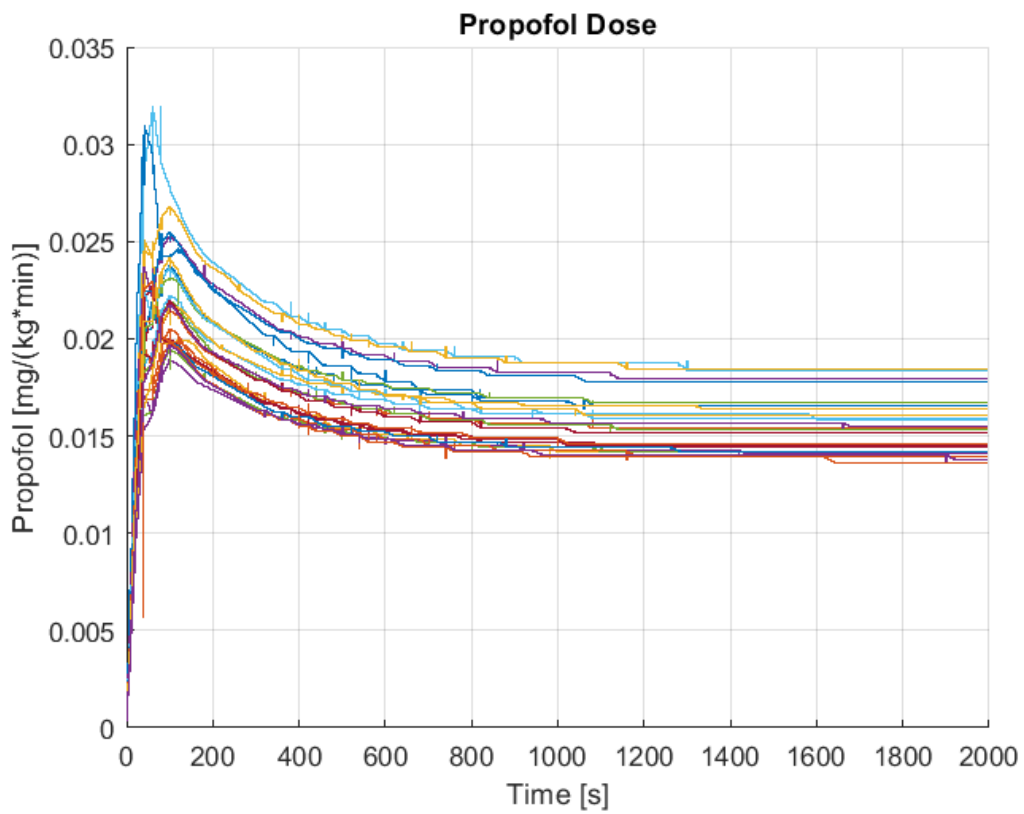
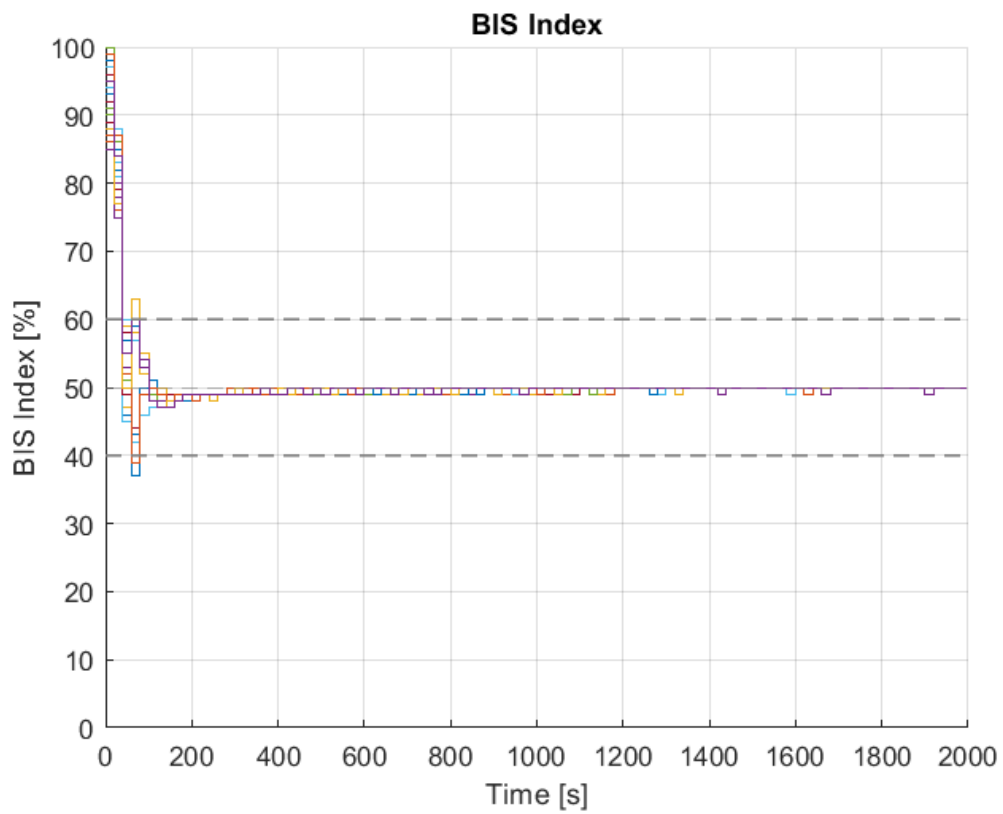


Figura 17: Evoluzione con parametri della tabella [9], in assenza di rumore.

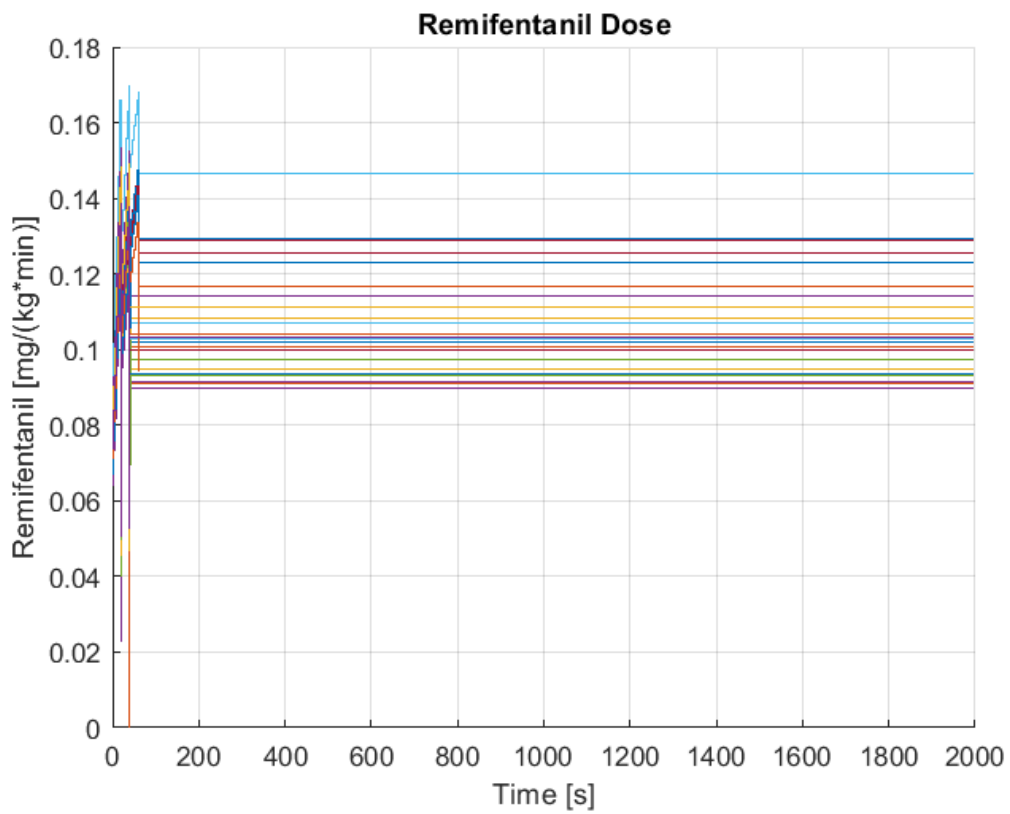
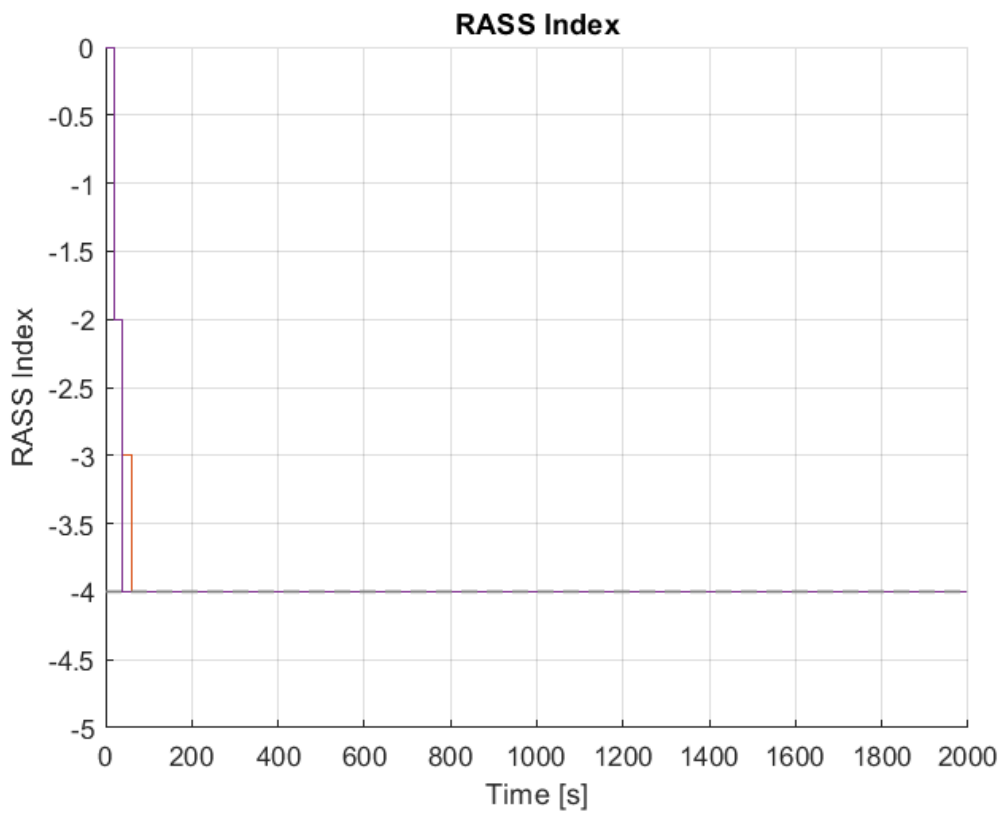


Figura 18: Evoluzione con parametri della tabella [9], in assenza di rumore.

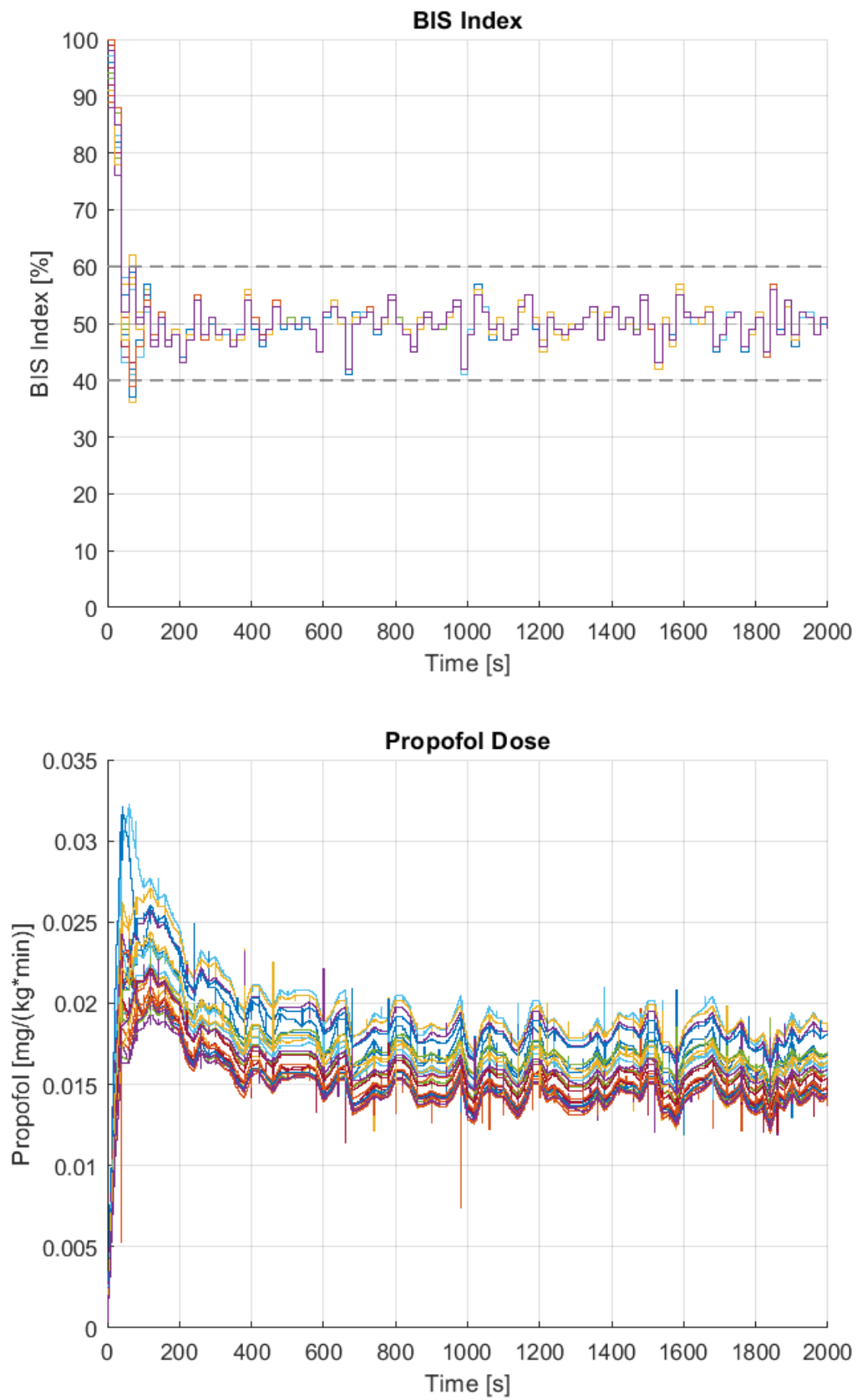


Figura 19: Evoluzione con parametri della tabella [9], con rumore.

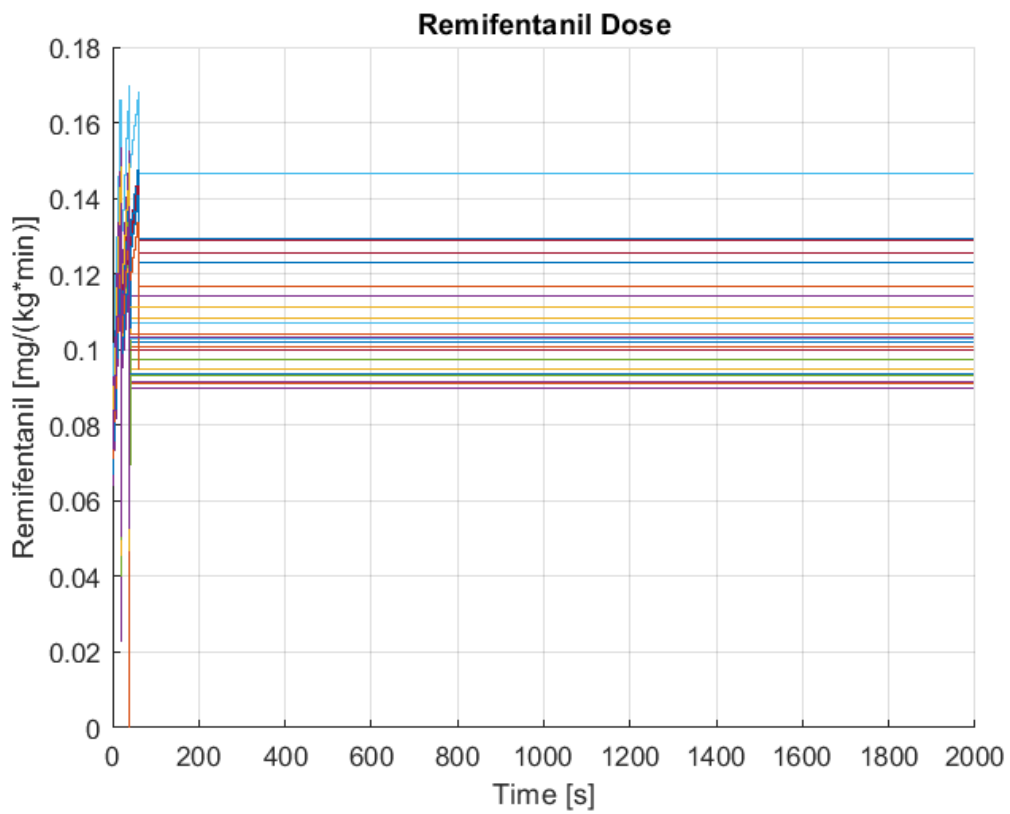
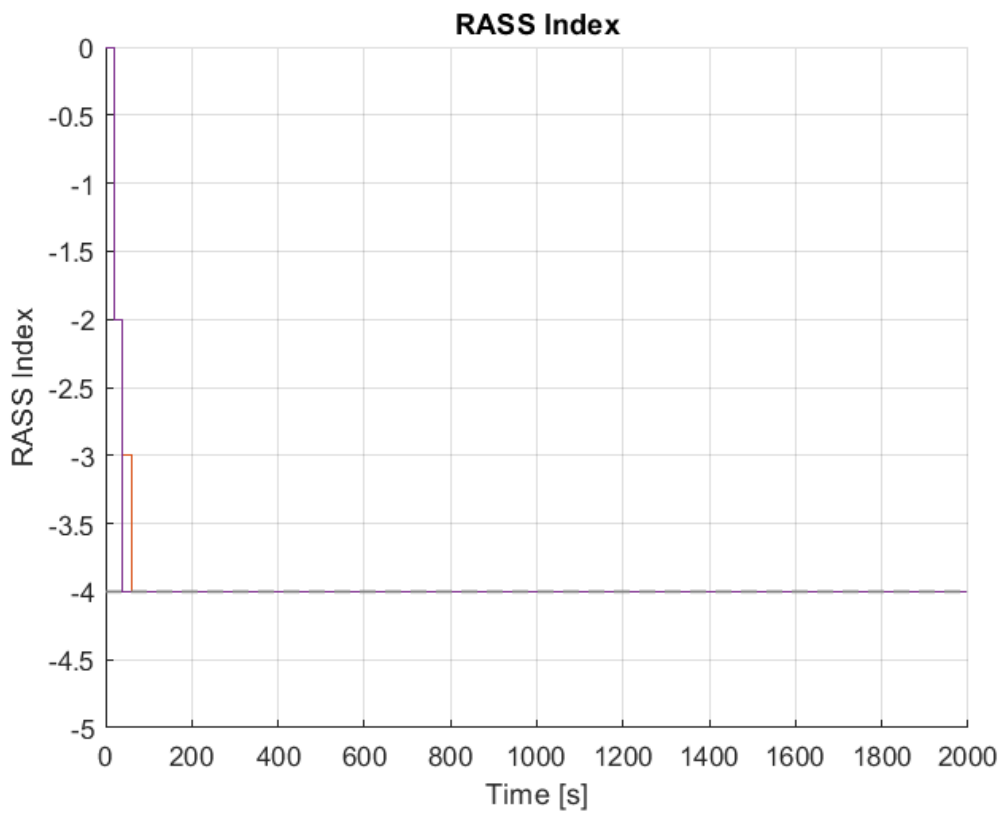


Figura 20: Evoluzione con parametri della tabella [9], con rumore.

6.2 Sintesi in frequenza

La sintesi in frequenza applicata ad un sistema MIMO richiede la linearizzazione del sistema, proprio come nel caso precedente. Al contrario del sistema SISO però non si otterrà solamente una funzione di trasferimento, bensì quattro. Questo perché ognuna di esse descrive l'influenza di uno specifico ingresso su una singola uscita [21].

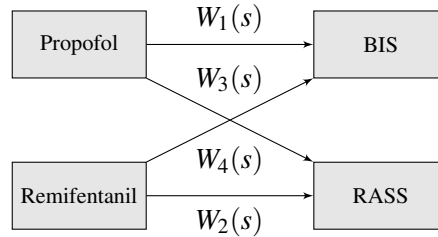


Figura 21: Funzioni di trasferimento del sistema linearizzato

L'utilizzo del software MatLab/Simulink[®] ha permesso di ricavare il seguente punto di equilibrio. Ancora una volta, la sua scelta ricade sul punto che maggiormente avvicina i valori di BIS e RASS a quelli desiderati.

$$x = \left[0.63 \quad 2.63 \quad 35.31 \quad 0.63 \quad 2.01 \quad 48.88 \quad 3.45 \quad 5.95 \quad 3.07 \quad 3.26 \right]^T$$

$$u = \begin{bmatrix} u_{\text{Propofol}} \\ u_{\text{Remifentanil}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0.323 \\ 1.82 \end{bmatrix} ; \quad y = \begin{bmatrix} y_{\text{BIS}} \\ y_{\text{RASS}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 50.26 \\ -4.02 \end{bmatrix}$$

Dalla linearizzazione del sistema originale, basato sul paziente medio, attorno al punto appena trovato si ottiene il sistema lineare e conseguentemente le funzioni di trasferimento. Le funzioni $W_1(s)$ e $W_2(s)$, che descrivono rispettivamente l'effetto del Propofol sull'indice BIS e del Remifentanil sulla scala RASS, rappresentano l'influenza diretta del farmaco sulla grandezza che esso mira a controllare.

$$W_1(s) = \frac{(41.74)s^2 + (3.014)s + (0.01007)}{s^4 + (1.519)s^3 + (0.5363)s^2 + (0.02362)s + (0.00005612)}$$

$$W_2(s) = \frac{(0.07506)s^2 + (0.01205)s + (0.0001202)}{s^6 + (3.505)s^5 + (3.658)s^4 + (1.377)s^3 + (0.166)s^2 + (0.00678)s + (0.00005438)}$$

Se vi fossero esclusivamente queste due funzioni, il sistema sarebbe scomponibile in due sottosistemi SISO studiabili indipendentemente l'uno dall'altro con le tecniche viste nel capitolo precedente. Tuttavia le funzioni di trasferimento $W_3(s)$ e $W_4(s)$, che rappresentano l'interazione Propofol-RASS e Remifentanil-BIS, risultano le seguenti.

$$W_3(s) = 0$$

$$W_4(s) = \frac{(10.98)s^2 + (1.762)s + (0.01758)}{s^4 + (1.439)s^3 + (0.552)s^2 + (0.04453)s + (0.0004078)}$$

I risultati sono congruenti con quanto atteso. E' noto infatti che il Propofol non ha alcun effetto analgesico. Proprio quest'informazione aveva facilitato la taratura manuale del sistema MIMO, permettendo di procedere agevolmente. Ciò viene confermato dalla funzione di trasferimento $W_3(s)$ che risulta essere nulla. Al contrario si conosce l'effetto del Remifentanil sull'ipnosi e la funzione $W_4(s)$ ne racchiude tutta l'informazione.

La sintesi in frequenza di un controllore però si basa esclusivamente su una funzione di trasferimento. La scelta più intuitiva è quella di utilizzare le funzione $W_1(s)$ e $W_2(s)$ poiché descrivono l'effetto diretto del farmaco sull'uscita che esso controlla maggiormente. Così facendo si ottegono i valori riportati in tabella [11].

Variabile	Propofol	Remifentanil	Unità di misura
K_P	0.003	0.31	[mg/(kg min)]
K_I	0.002	0.014	[mg/(kg min ²)]
K_D	0.002	0.48	[mg/kg]
τ	3.18	7.95	[s]

Tabella 10: Parametri del controllore PID ottenuti con la sintesi in frequenza

Nel fare ciò si è resa però necessaria un'importante semplificazione, ovvero viene trascurata completamente l'influenza di $W_4(s)$ sul sistema. I risultati della simulazione, illustrati in figura [22], confermano che non si può concludere così facilmente quest'analisi. Osservando i grafici si nota che, come atteso, l'indice bispettrale viene fortemente destabilizzato dall'effetto del Remifentanil. Non avendo considerato la quarta funzione di trasferimento, si è completamente ignorata questa interazione che però è presente nel sistema.

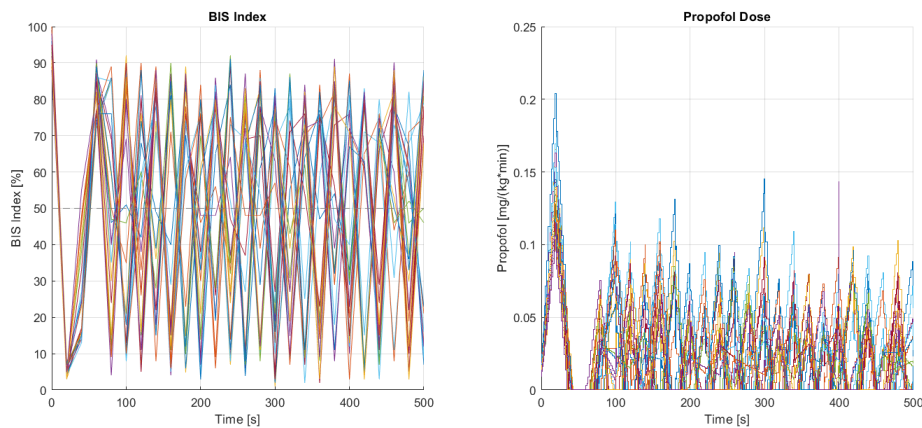


Figura 22: BIS e Propofol con parametri della tabella [11], in presenza di rumore.

Per concludere è sufficiente ridurre, in maniera poco formale, la dose di Propofol somministrata per andare ad abbassare la destabilizzazione dell'indice bispettrale. Riducendo di un ordine di grandezza i valori del farmaco ipnotico si ottengono i seguenti risultati.

Variabile	Propofol	Remifentanil	Unità di misura
K_P	0.0003	0.31	[mg/(kg min)]
K_I	0.0002	0.014	[mg/(kg min ²)]
K_D	0.0002	0.48	[mg/kg]
τ	3.18	7.95	[s]

Tabella 11: Parametri del controllore PID dopo la correzione

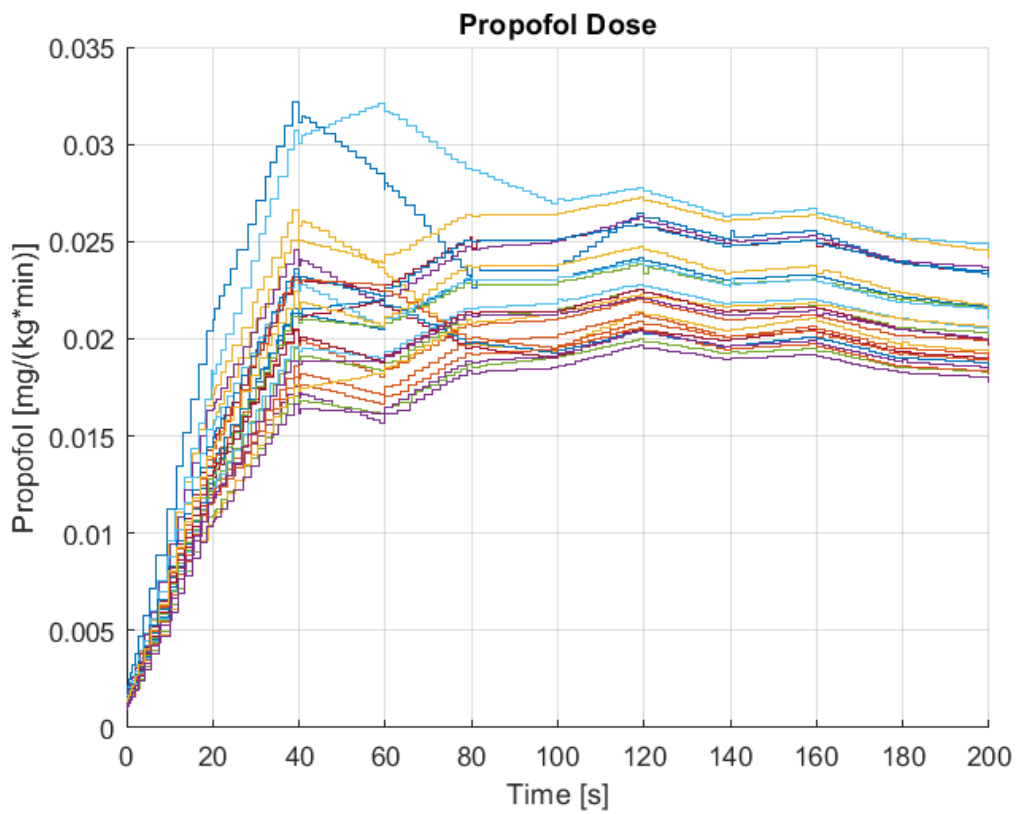
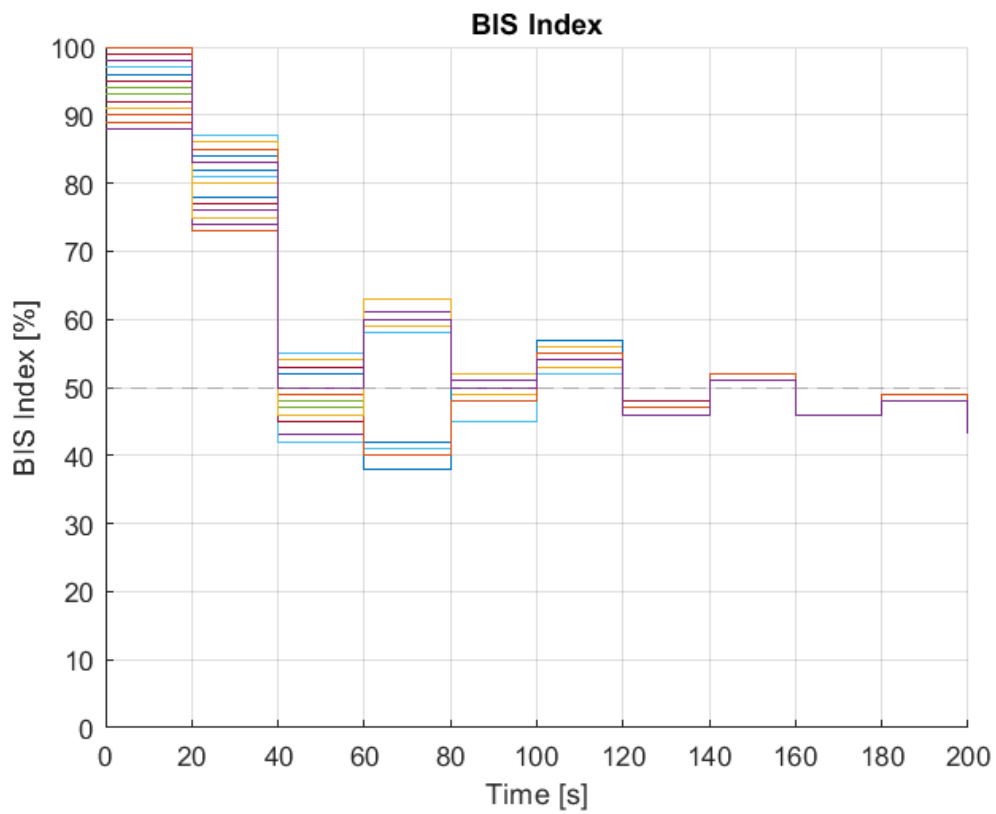


Figura 23: Transitorio di BIS e Propofol in presenza di rumore.

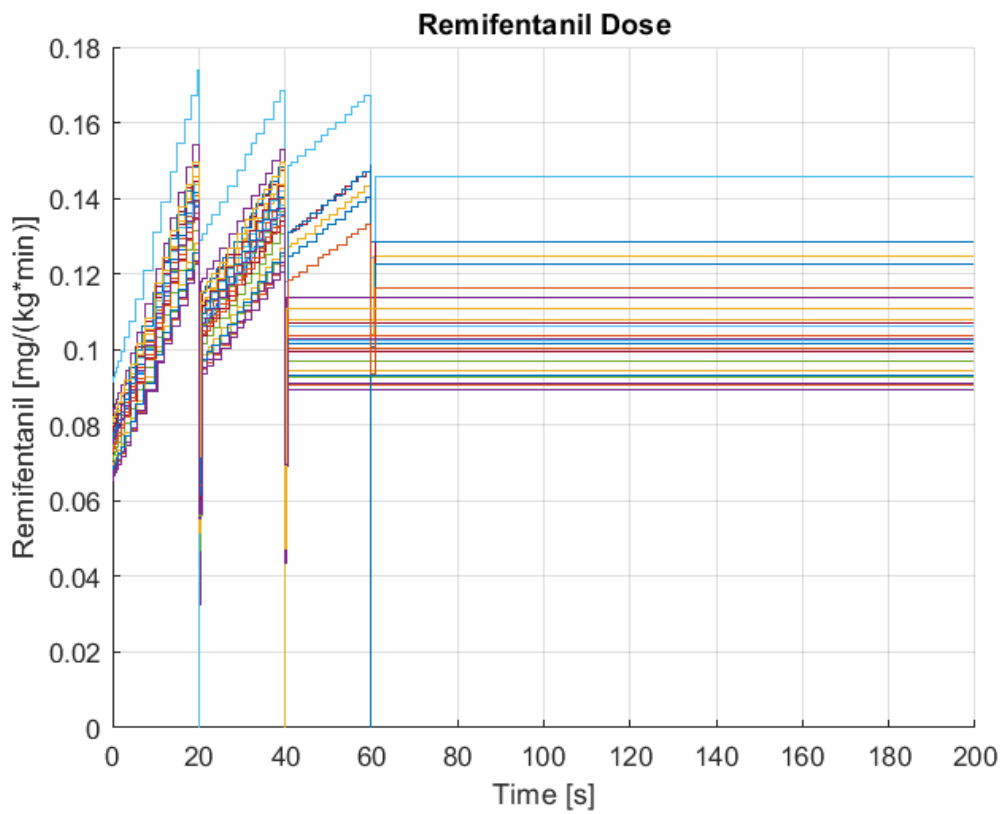
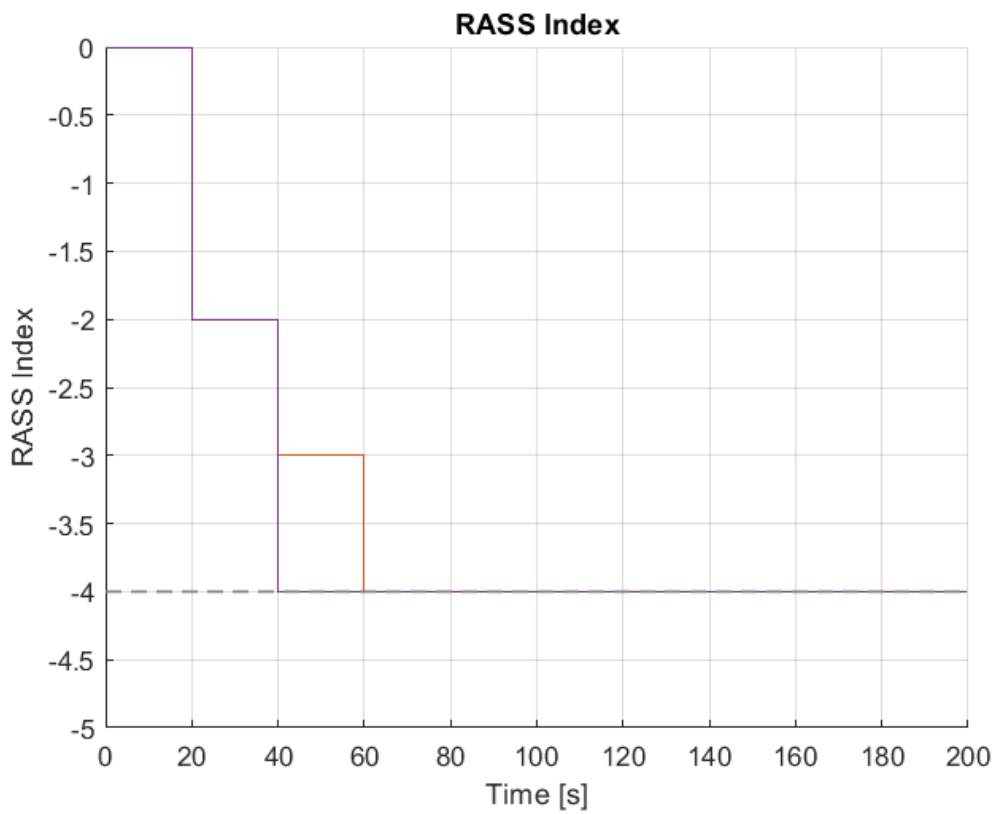


Figura 24: Transitorio di RASS e Remifentanil in presenza di rumore.

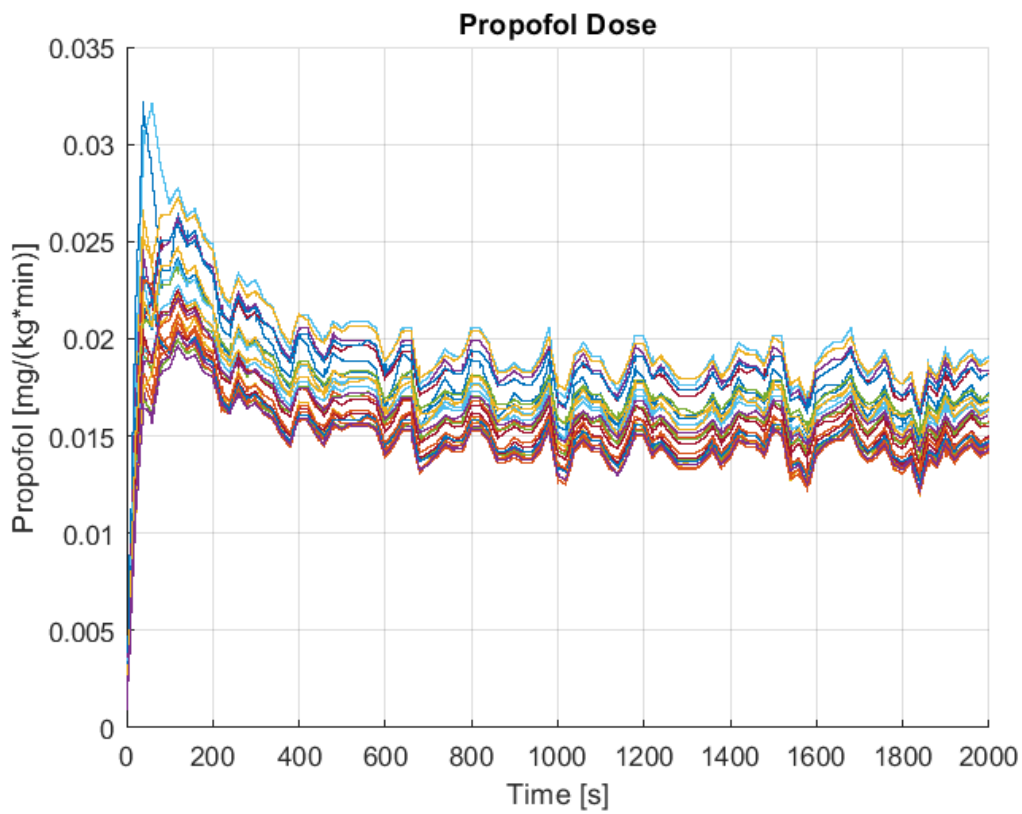
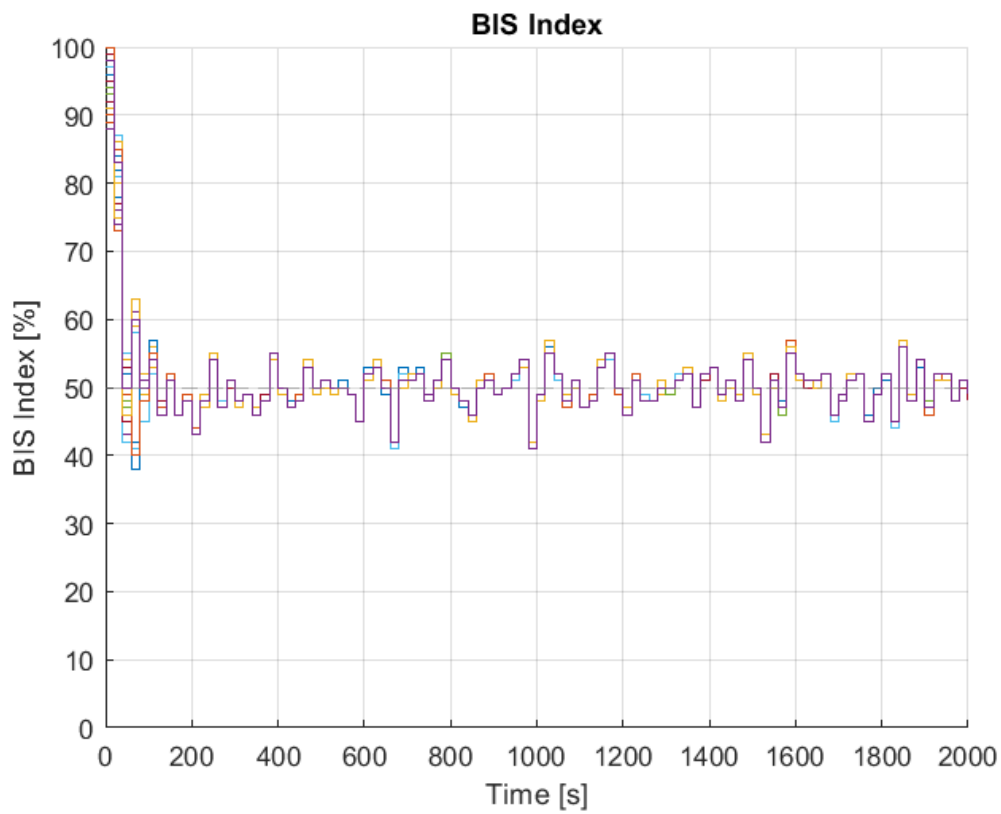


Figura 25: Evoluzione di BIS e Propofol con rumore

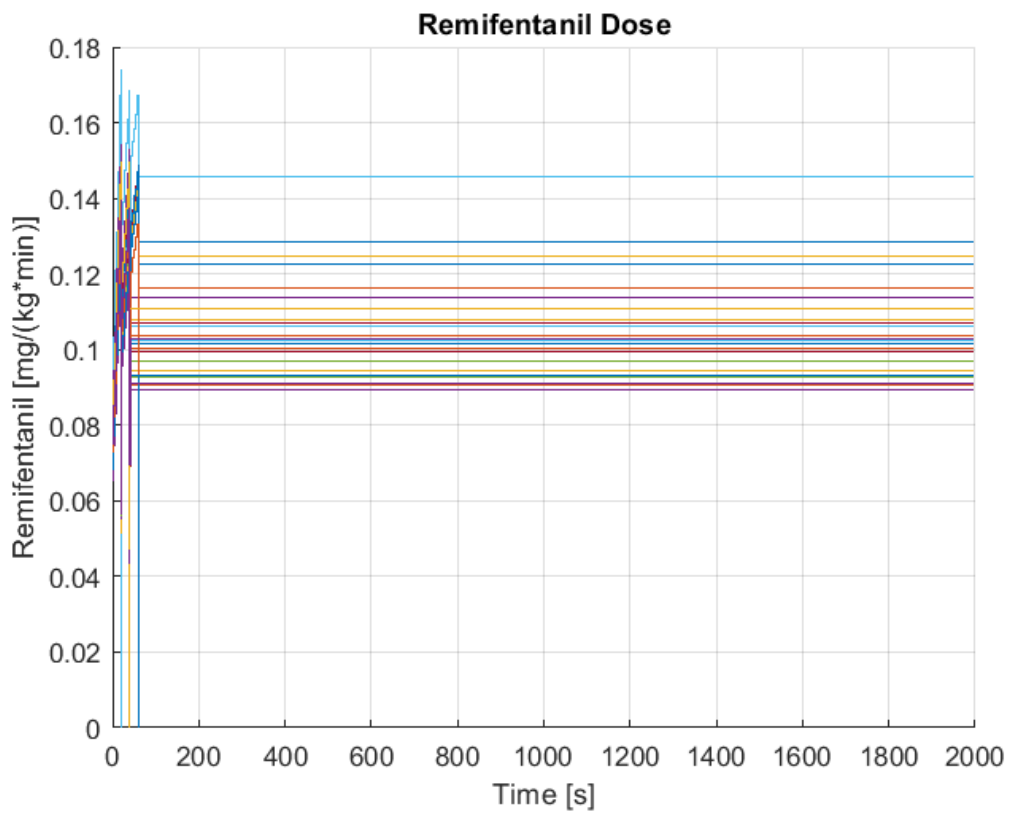
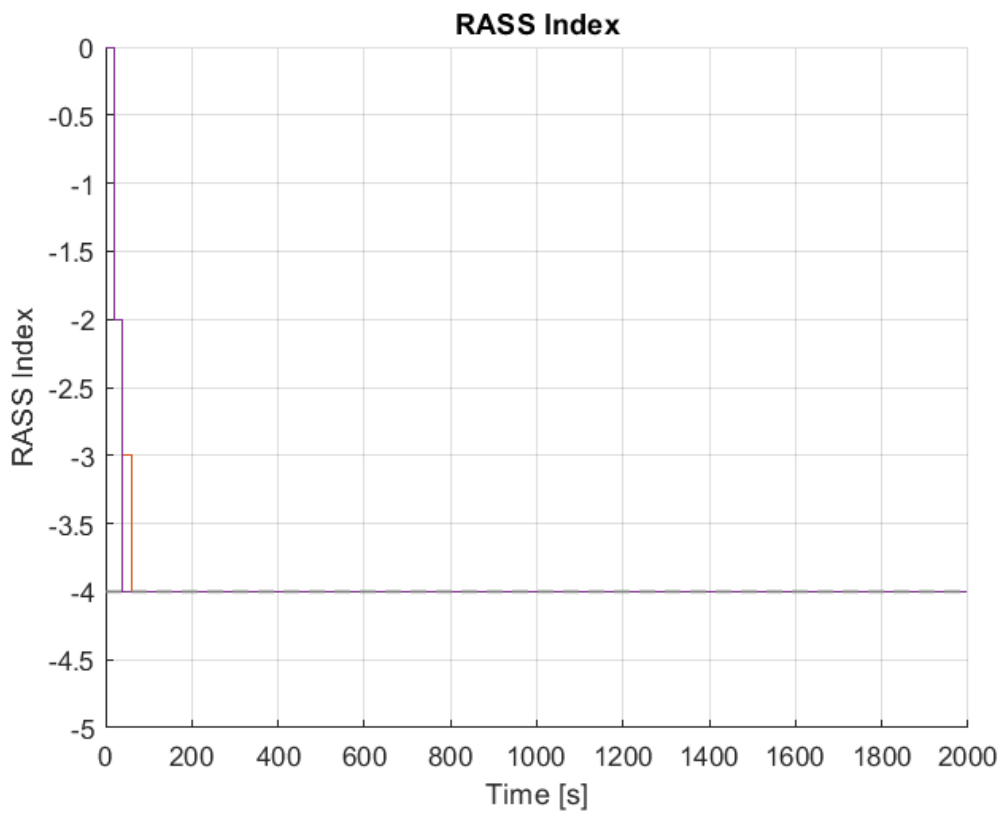


Figura 26: Evoluzione di RASS e Remifentanil in presenza di rumore.

7 Conclusioni

I risultati ottenuti in questo elaborato permettono di trarre alcune considerazioni sull'applicabilità del controllore proporzionale-integrativo-derivativo e delle due tecniche di taratura prese in esame al trattamento anestesiológico.

Per quanto riguarda il controllo di un sistema SISO non lineare, come quello che descrive l'interazione tra Propofol e BIS, il controllore risulta valido ed entrambe le tecniche di controllo hanno permesso di ricavare una taratura ottimale in un tempo ragionevole. Tutti i pazienti esaminati sono ben stabilizzati attorno al punto di equilibrio e l'applicazione pratica di questa metodologia garantirebbe un intervento sicuro, a condizione però che ci sia un solo parametro da controllare.

Man mano che si complica il problema con l'introduzione di un secondo farmaco, i valori delle costanti del PID risultano più difficili da ricavare, tanto da dover ricorrere ad ulteriori approssimazioni o correzioni aggiuntive che esulano dalle tecniche di taratura considerate. È evidente, ad esempio, che la taratura manuale per sistemi troppo complessi diventa eccessivamente dispendiosa mentre la sintesi in frequenza non permette nemmeno di raggiungere un risultato stabile, necessitando di una correzione poco formale.

Si ricorda inoltre che lo studio si è fermato ad un sistema a due ingressi e due uscite ma, come illustrato nel primo capitolo, oltre ad ipnosi ed analgesia deve essere controllato anche il blocco neuromuscolare durante l'anestesia di un paziente. Più variabili si aggiungono al problema e più questi metodi mostrano le proprie limitazioni, tanto da portare la ricerca scientifica a spostarsi verso altre tecniche di taratura o addirittura verso l'applicazione di controllori differenti.

Bibliografia

- [1] Jay W. Johansen. Update on bispectral index monitoring. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 20(1):81–99, 2006.
- [2] M. S. et Al Sessler, Gosnell. The richmond agitation-sedation scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(10):1338–1344, 2002.
- [3] Rice M.J. Ehrenfeld J. Hund, H.C. An evaluation of the state of neuromuscular blockade monitoring devices. *J Med Syst*, 40:281, 2016.
- [4] R. Hughes. Atracurium: An overview. *British Journal of Anaesthesia*, 58:2–5, 1986.
- [5] Charles E. Short and Antonello Bufalari. Propofol anesthesia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(3):747–778, 1999.
- [6] PhD. Rosow, Carl E. MD. An overview of remifentanil. *Anesthesia and Analgesia*, 89(4S), October 1999.
- [7] Bagshaw O. Anderson, B. J. Practicalities of total intravenous anesthesia and target-controlled infusion in children. *Anesthesiology*, 131(1):164–185, 2019.
- [8] M. R. et Al Checketts. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of anaesthetists of great britain and ireland. *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*, 2016.
- [9] Mihaela Ghita, Martine Neckebroek, Cristina Muresan, and Dana Copot. Closed-loop control of anesthesia: Survey on actual trends, challenges and perspectives. *IEEE Access*, 8:206264–206279, 2020.
- [10] U. Viaro A. Ferrante, A. Lepschy. Introduzione ai controlli automatici. *CittàStudi*, 2008.
- [11] A. Ferrante. Appunti di automatica per ingegneria biomedica. *Edizioni Progetto Padova*, Cap. 5-7-11, 2022.

- [12] Clara M. Ionescu, Martine Neckebroek, Mihaela Ghita, and Dana Copot. An open source patient simulator for design and evaluation of computer based multiple drug dosing control for anesthetic and hemodynamic variables. *IEEE Access*, 9:8680–8694, 2021.
- [13] Egan TD Minto CF, Schnider TW. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. i. model development. *Anesthesiology*, 86,1:10–24, 1997.
- [14] Morton N Kenny GN Minto CF, White M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, ii. model application. *Anesthesiology*, 86,1:24–33, 1997.
- [15] Sylvain Goutelle. The hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundamental and clinical pharmacology*, 22,6:633–648, 2008.
- [16] Fabrizio Padula, Clara Ionescu, Nicola Latronico, Massimiliano Paltenghi, Antonio Visioli, and Giulio Vivacqua. Optimized pid control of depth of hypnosis in anesthesia. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 144:21–35, 2017.

