

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
SEDE DI CESENA  
SECONDA FACOLTÀ DI INGEGNERIA CON SEDE A CESENA  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

TITOLO DELL'ELABORATO

**CONTROLLO AUTOMATICO DELLA  
PRESSIONE SISTEMICA IN CARDIOCHIRURGIA**

Elaborato in  
Bioingegneria L

Relatore

Prof. Gianni Gnudi

Presentata da

Debora Drudi

Sezione II

Anno Accademico 2011/2012



# Indice

|                           |          |
|---------------------------|----------|
| <b>Introduzione .....</b> | <b>3</b> |
|---------------------------|----------|

## Capitolo 1

|                                                            |          |
|------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Controllo automatico della pressione sistemica.....</b> | <b>4</b> |
|------------------------------------------------------------|----------|

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1 Cenni sul sistema cardiovascolare .....                                                                       | 4  |
| 1.2 Cenni storici e misura della pressione sistemica .....                                                        | 8  |
| 1.3 Controllo della pressione sistemica mediante<br>procedura di controllo adattativo a modello<br>multiplo ..... | 12 |
| 1.4 Supervisore del controllo adattativo a<br>modello multiplo .....                                              | 19 |
| 1.5 Controllo simultaneo di pressioni usando la<br>strategia a multi farmaco .....                                | 29 |

## Capitolo 2

### **Applicazione del controllo automatizzato della pressione sistemica nella pratica**

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>clinica .....</b> | <b>35</b> |
|----------------------|-----------|

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1 Simulazioni a computer effettuate per testare<br>l'efficacia del controllo adattativo a modello<br>multiplo usando nitroprussiato di sodio.....                                       | 35 |
| 2.2 Controllo della pressione sistemica durante<br>la cardiocirurgia e nel post-operatorio utilizzando<br>la procedura di controllo adattativo a modello<br>multiplo con supervisore..... | 46 |

|                           |                                                                                                                                        |           |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2.1                     | Controllo della pressione sistemica<br>durante interventi di cardiocirurgia .....                                                      | 49        |
| 2.2.2                     | Controllo della pressione sistemica nel<br>post-operatorio di cardiocirurgia .....                                                     | 54        |
| 2.3                       | Controllo della pressione arteriosa e polmonare<br>durante la cardiocirurgia usando la strategia<br>di controllo a multi farmaco ..... | 58        |
| <b>Conclusioni .....</b>  |                                                                                                                                        | <b>63</b> |
| <b>Bibliografia .....</b> |                                                                                                                                        | <b>65</b> |

# Introduzione

Lo scopo del mio lavoro di tesi è di mostrare come il controllo automatizzato della pressione sistemica possa introdurre vantaggi in un ambiente clinico critico come il reparto di chirurgia cardiaca.

Il controllo automatizzato della pressione sistemica è un sistema importante mediante il quale, si può portare la pressione sistemica entro dei limiti stabiliti a priori dall'equipe medica, infondendo automaticamente farmaci vasodilatatori o vasocostrittori.

I primi passi svolti in questo settore hanno portato, però, ad ottenere un controllo eccessivamente aggressivo che mette in serio pericolo la salute del paziente, per via delle risposte eccessive del sistema alle variazioni della pressione. Per questo sono stati progettati dei sistemi attorno ai primi controllori che hanno permesso un controllo veloce e sicuro.

Studi successivi hanno ulteriormente integrato questo tipo di controllore, portando ad un sistema che permette il controllo sia della pressione arteriosa che della pressione polmonare, mediante l'infusione di più farmaci.

Il mio elaborato è diviso in due capitoli: nel primo capitolo, dopo una descrizione fisiologica del sistema circolatorio e dei sistemi di misura della pressione sistemica, si passa alla descrizione della progettazione dei vari metodi di controllo automatizzato, partendo dai primi sistemi di controllo adattativo a modello multiplo (MMAC), per poi passare alla visione della progettazione del supervisore che verrà affiancato ai sistemi MMAC, per concludere con i sistemi di controllo a multi farmaco.

Nel secondo capitolo si analizzano invece i risultati degli studi effettuati sui sistemi visti nel primo capitolo. Gli studi comprendono simulazioni a computer, test su animali, e studi clinici, effettuati su pazienti di reparti di cardiocirurgia di diverse strutture sanitarie, svolti sia durante l'intervento sia nel post-operatorio

# Capitolo 1

## Controllo automatico della pressione sistemica

### 1.1 Cenni sul sistema cardiovascolare

Una descrizione semplice del sistema cardiovascolare la si può dare descrivendolo come una serie di tubi (vasi sanguigni) pieni di liquido (il sangue) connessi ad una pompa (cuore).

La funzione principale di tale sistema è quella di trasportare sostanze tra i diversi distretti del corpo. Il trasporto di sostanze può esser diviso in tre categorie:

- 1) trasporto di materiali che entrano nell'organismo attraverso l'ambiente esterno come nutrienti, acqua e gas, molto importanti per la sopravvivenza delle cellule (soprattutto per quanto riguarda l'ossigeno), senza i quali subirebbero danni irreparabili;
- 2) trasporto di materiali che si trasferiscono da una cellula all'altra dell'organismo, quali ormoni, globuli bianchi e anticorpi importanti per la comunicazione tra i vari sistemi dell'organismo;
- 3) trasporto di materiale prodotto all'interno delle cellule verso l'esterno dell'organismo, come nel caso di trasporto di anidride carbonica e i cataboliti.

Il sistema cardiovascolare è costituito dal cuore, dai vasi sanguigni (che nell'insieme formano il sistema vascolare), dal plasma e dagli elementi corpuscolari del sangue. Il cuore è la pompa del sistema, ed è suddiviso da una parete centrale, il setto, in una parte destra e una sinistra. A sua volta ogni parte è costituita da un atrio, che riceve il sangue di ritorno e da un ventricolo che svolge la vera e propria funzione di pompa. La parte destra riceve il sangue dalla circolazione sistemica e lo invia, mediante le arterie polmonari, nella circolazione

polmonare dove avviene l'ossigenazione; mentre la parte sinistra riceve il sangue dalla circolazione polmonare dopo che esso è stato ossigenato e lo pompa attraverso l'aorta nella circolazione sistemica. L'aorta si ramifica in una serie di arterie sempre più piccole fino ad arrivare in una rete di capillari, all'uscita dei quali il sangue entra in piccole vene che mano a mano diventano sempre più grandi, fino a sfociare nella vena cava superiore (vene provenienti dalla parte superiore del cuore), e nella vena cava inferiore (vene provenienti dalla parte inferiore del cuore).

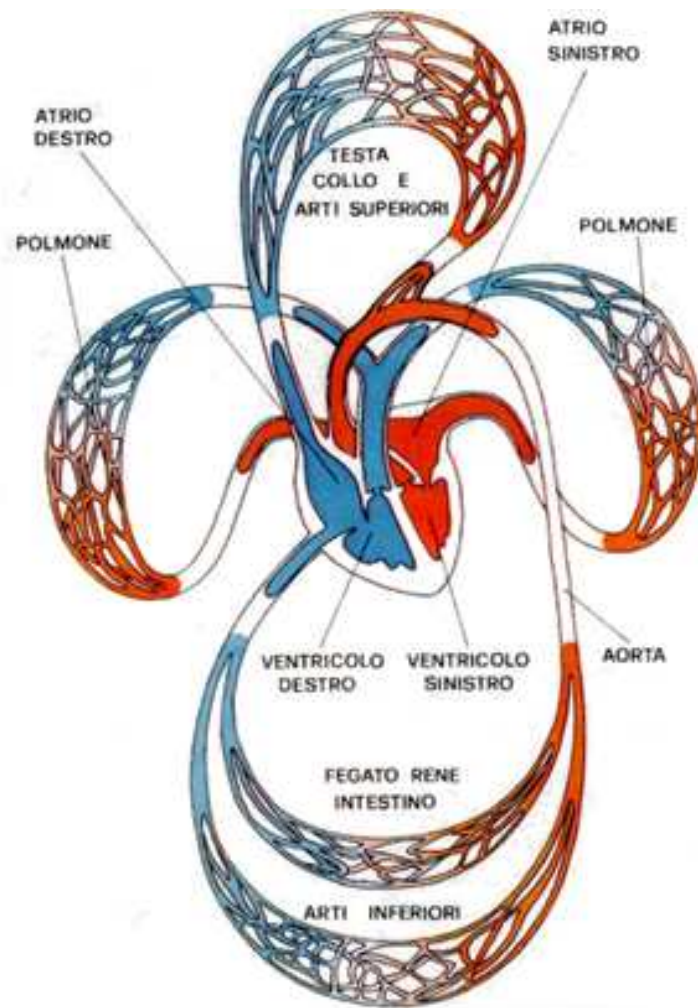


Figura 1.1 : Rappresentazione schematica del sistema cardiocircolatorio

Il sangue si muove lungo il sistema cardiovascolare in un'unica direzione grazie alla presenza di un sistema valvolare. Esso può muoversi da una parte all'altra del sistema solo se si sviluppa in una regione una maggior pressione rispetto alla pressione di un'altra parte, deve essere quindi presente un gradiente di pressione. La pressione più elevata nei vasi del sistema circolatorio si trova a livello dell'aorta e delle arterie sistemiche, mentre quella minore è riscontrabile nelle vene cave. La contrazione del ventricolo sinistro genera un aumento della pressione che viene trasferita al sangue in esso contenuto, una volta che il sangue ad alta pressione si riversa nelle arterie esse si espandono per accoglierlo, spingendo il sangue già presente in esse verso le zone periferiche; quindi la pressione generata dalla contrazione ventricolare costituisce la forza propulsiva che spinge il sangue attraverso i vasi del sistema circolatorio. Nelle varie fasi del battito cardiaco la pressione all'interno del ventricolo aumenta e diminuisce a seconda se il ventricolo è in fase di contrazione o in fase di rilassamento. Quando il ventricolo si rilassa per evitare il reflusso di sangue al suo interno si chiudono delle valvole cardiache, dette semilunari, e si ha un ritorno elastico delle arterie che in questo modo spingono il sangue nelle zone periferiche. La pressione del sangue è quindi alta nelle arterie e decresce in modo continuo man mano che il sangue fluisce all'interno del sistema circolatorio. La pressione arteriosa raggiunge valore massimo intorno ai 120 mmHg durante la sistole ventricolare, tale pressione è detta pressione sistolica, poi scende in modo regolare fino a raggiungere il valore di circa 80 mmHg durante la diastole ventricolare, tale pressione è definita pressione diastolica. All'interno dei vasi sanguigni il sangue che scorre incontra attrito, tale tendenza del sistema cardiovascolare a opporsi allo scorrimento del sangue è detta resistenza del sistema al flusso. Il flusso è inteso come la portata, cioè il volume di sangue che passa attraverso una sezione trasversale di un condotto nell'unità del



tempo. Il flusso che entra nell'aorta corrisponde alla portata cardiaca. Essa è definita come il volume di sangue che il cuore pompa in un minuto. A questo punto si definisce la pressione media arteriosa, detta MAP, come la principale forza che causa lo scorrimento del sangue. Essa è proporzionale alla gittata cardiaca moltiplicata per la resistenza periferica, e può essere calcolata come:

$$\text{MAP} = P \text{ diastolica} + 1/3 ( P \text{ sistolica} - P \text{ diastolica}).$$

Essa sarà più vicina al valore della pressione diastolica che sistolica perché la fase diastolica dura il doppio della fase sistolica. Le variazioni di pressione possono avvenire anche a livello dei vasi sanguigni, essendo anch'essi costituiti da tessuto muscolare: se i vasi si dilatano la pressione a monte diminuisce, se i vasi si restringono la pressione aumenta; questo tipo di variazioni sono alla base dei farmaci vasocostrittori o vasodilatatori che si utilizzano nel controllo automatizzato della pressione sanguigna. Nel momento in cui un vaso sanguigno si dilata il flusso di sangue al suo interno aumenta, quando invece si contrae esso diminuisce. Un altro fattore che può influenzare la pressione sanguigna è il volume del sangue all'interno del sistema circolatorio; infatti, se il volume sanguigno aumenta la pressione sale, mentre se diminuisce pure la pressione cala. Da tutto ciò si capisce che la pressione arteriosa riflette la pressione propulsiva generata dal cuore, è quindi consuetudine assumere che la pressione arteriosa sia indicativa della pressione ventricolare. Se ci si trova di fronte a pressioni abnormemente alte o basse esse possono indicare un malfunzionamento del sistema cardiovascolare. Se la pressione diventa troppo bassa (ipotensione) il flusso sanguigno non è più in grado di contrastare la forza di gravità, portando a un scarso afflusso di sangue e ossigeno all'encefalo o ad altri organi vitali. Se invece la pressione diventa troppo alta (ipertensione), la maggior spinta sulle pareti dei vasi sanguigni può provocare rottura di essi e conseguenti emorragie. Risulta quindi molto importante, soprattutto in ambiente

cardiochirurgico, che la pressione sanguigna sia mantenuta a livelli costanti, in modo da evitare conseguenze pericolose e dannose per la salute del paziente. Per questo sono stati sviluppati sistemi di controllo della pressione sanguigna in grado di intervenire prontamente non appena si verificano episodi di variazione della pressione sanguigna dai valori normali.

## **1.2 Cenni storici e misura della pressione sistemica**

Come già detto la pressione arteriosa è una variabile fisiologica considerata un buon indicatore dello stato del sistema cardiovascolare. I primi esperimenti sulla misura della pressione arteriosa risalgono al 1733 quando Stephen Hales effettuò la prima misura diretta della pressione arteriosa nel cavallo, inserendo un tubo di vetro nell'arteria dell'animale stimando la forza del muscolo cardiaco.



Figura 1.2 Disegno dell'esperimento di Hales  
(Riprodotta da Strumentazione Biomedica progetto ed impiego  
dei sistemi di misura, Guido Avanzolini, Patron editore)

La tecnica di misura venne poi perfezionata da Jean Poiseuille che nel 1828 misurò la pressione nel cane utilizzando un tubo ad U riempito di mercurio. È da allora che il mmHg rappresenta l'unità di misura adottata in emodinamica. Ma solo alla fine del 1800 l'italiano Riva-Rocci nel 1896 e gli inglesi Hill e Bernard nel 1897 misero a punto un metodo per la misura indiretta della pressione arteriosa mediante un manicotto riempito di aria: lo sfigmomanometro. Tuttora negli esami clinici di routine la pressione sanguigna si misura con tale strumento. Tale metodo però non consente di registrare le variazioni continue della pressione sanguigna, ha inoltre una bassa frequenza di ripetizione, fornisce solamente l'indicazione della pressione sistolica e diastolica, e non è utilizzabile per pressioni molto basse. Per i pazienti in condizioni critiche, come possono essere quelli in un reparto di cardiocirurgia, sarà necessario un metodo che fornisca continuamente l'andamento della pressione arteriosa, e che consenta di misurare pressioni basse fornendo risultati estremamente precisi. Per ottenere ciò si utilizza il metodo diretto di controllo della pressione sanguigna, che richiede l'inserimento di un sensore in un vaso sanguigno, e per questo è un metodo invasivo. Tale metodo oltre ad introdurre vantaggi, porta anche svantaggi, come il rischio di embolia, di emorragia, di infezioni e di danno ai vasi sanguigni e ai tessuti. Solitamente la misura diretta della pressione sanguigna si effettua con il metodo percutaneo, in cui un ago o un tubo corto di materiale plastico, detto catetere, viene inserito in un vaso sanguigno sottocutaneo o con il metodo del cateterismo, in cui un lungo catetere è inserito in una vena o in un'arteria superficiale e poi fatto avanzare fino ai grandi vasi vicini al cuore o nel cuore stesso. Il metodo di inserimento di catetere in un vaso sottocutaneo consiste nell'inserire un apposito ago nel vaso e attraverso la cavità presente nell'ago introdurre il catetere solitamente mediante l'uso di una guida. La pressione viene poi misurata collegando un sensore all'estremità

esterna del catetere. Il cateterismo è una tecnica, introdotta alla fine del 1940, che può essere utilizzata per analizzare il comportamento del sistema cardiovascolare nelle sue parti, per estrarre dal cuore campioni di sangue, per introdurre sostanze radioopache, o per iniettare farmaci direttamente nel cuore e vedere poi come il sistema risponde. La misura della pressione mediante cateterismo può essere effettuata secondo due modalità. La prima, più in uso nella pratica clinica, consiste nell'introdurre nel catetere una soluzione salina sterile, in modo che la pressione rilevata si trasmetta attraverso il fluido a un sensore collegato alla parte esterna del corpo. Nella seconda modalità il sensore è realizzato sulla punta del catetere che viene poi inserito nel punto di cui si vuol misurare la pressione. Il sensore del catetere sia esso esterno al corpo o in punta è dello stesso tipo. Come ogni tipo di sensore sarà composto da due parti distinte l'elemento sensibile primario, che sente la variazione della grandezza fisica da misurare e varia un suo attributo, e l'elemento di conversione, che converte in una grandezza elettrica la modifica subita dall'elemento sensibile primario. Il sensore è composto da più parti come si può vedere nello schema a blocchi seguente.

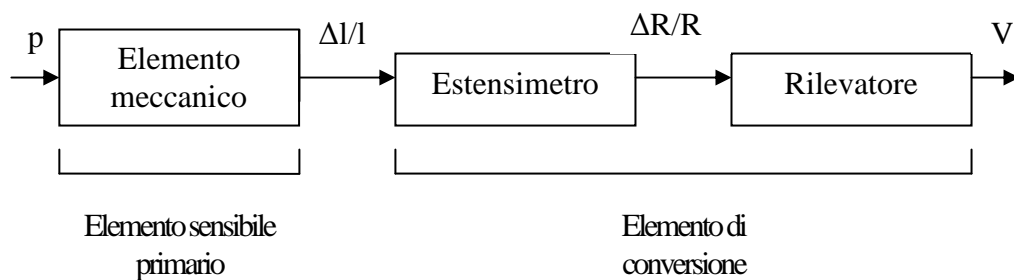


Figura 1.3 Schema a blocchi di un sensore di pressione  
(Riprodotta da Strumentazione Biomedica progetto ed impiego  
dei sistemi di misura, Guido Avanzolini, Patron editore)

La pressione viene rilevata dall'elemento meccanico, solitamente un diaframma, che subisce una deformazione correlata alla pressione da misurare, tale deformazione fa variare la resistenza dell'estensimetro rigidamente collegato all'elemento meccanico, e la conseguente

variazione di resistenza causa una variazione della tensione di uscita nel rilevatore, generalmente un ponte di Wheatstone (circuito elettrico composto da quattro resistenze messe su rami adiacenti che converte le variazioni di resistenza in variazione di tensione). Uno dei primi sensori di pressione cardiovascolare, largamente usato a partire dagli anni settanta, è costituito da un diaframma che agisce su quattro estensimetri che vengono inseriti nei rami del ponte di Wheatstone. Il sensore descritto è mostrato in figura.

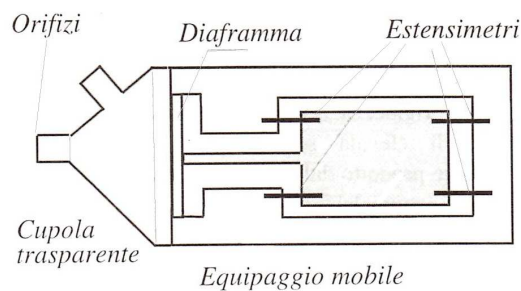


Figura 1.4 Sensore di pressione ad estensimetri  
(Riprodotta da Strumentazione Biomedica progetto ed impiego  
dei sistemi di misura, Guido Avanzolini, Patron editore)

Come si può immaginare, il monitoraggio della pressione arteriosa sta alla base del controllo automatico della pressione sistemica. Infatti il controllo automatizzato, come verrà illustrato in seguito, dovrà monitorare la pressione sistemica e, nel caso in cui si verifichi un episodio di variazione di pressione anormale, intervenire prontamente e adeguatamente per riportare il valore della pressione entro i target desiderati. Dagli anni settanta, con i pionieristici lavori di Sheppard (Sheppard, 1980), è iniziata la progettazione di sistemi di controllo ad anello chiuso che permettono di regolare la MAP usando il sodio nitroprussiato (SNP) come farmaco. Molti di questi controllori sono stati sviluppati nell'ambiente di unità di terapia intensiva e unità di terapia intensiva cardiaca, zone in cui la regolazione della pressione sistemica deve essere molto precisa. Altri sviluppatori di questo tipo di tecnologia sono: Koivo (Koivo, 1981) che ha sviluppato un regolatore self-tuning (sistema in grado di ottimizzare i propri parametri interni

di esecuzione per massimizzare o minimizzare la realizzazione di un obiettivo), Arnspanger (Arnspanger, 1983) che ha implementato un algoritmo generalizzato a minima varianza, Kaufman (Kaufman, 1984) che ha usato un sistema di controllo adattativo con modello di riferimento, Meline (Meline, 1985), il primo a usare il controllo adattativo a modello multiplo, che ha testato una combinazione di algoritmi, uno proporzionale derivativo e uno di controllo adattativo a minima varianza e Voss (Voss, 1987) che ha segnalato l'uso di un controllore in media mobile a controllo in avanti.

### **1.3 Controllo della pressione sistemica mediante procedura di controllo adattativo a modello multiplo**

La procedura di controllo adattativo a modello multiplo sfrutta leggi di controllo che in modo autonomo modificano i propri parametri per adattarsi alle modifiche che il sistema può subire durante l'esercizio delle sue funzioni. Questo genere di procedura utilizza un tipo di controllo a feedback, cioè il modo in cui questo sistema deve intervenire viene definito calcolando dapprima un segnale di errore, che è la differenza tra il valore desiderato e il valore di uscita attuale, che poi viene opportunamente filtrato attraverso un blocco adattativo che restituisce l'azione da intraprendere. Un sistema di questo genere, per il controllo della pressione sanguigna usando nitroprussiato di sodio (farmaco vasodilatatore potenzialmente tossico, abbreviato con la sigla SNP), dovrà, quando viene perturbato, rispondere rispettando determinate caratteristiche di prestazione. Tali caratteristiche sono una massima sovraelongazione di 10 mmHg, un tempo di assestamento al 20% minore di 10 minuti e un errore a regime di  $\pm 5$  mmHg. Oltre alle caratteristiche di prestazione vi sono dei parametri clinici, introdotti per aumentare la sicurezza del paziente, da tenere in considerazione. Essi sono una massima velocità di infusione ammissibile, che dipende

dalla concentrazione del farmaco e dal peso corporeo del paziente, questo perché il SNP viene metabolizzato dall'organismo sotto forma di cianuro che come noto è un veleno; un limitato aumento della velocità di infusione, per evitare rapidi decrementi della pressione che possono causare gravi ipotensioni con conseguente diminuzione del flusso cardiaco e, in alcuni casi, collasso circolatorio. Inoltre, per essere utilizzato nella pratica clinica, il controllore dovrà essere in grado di gestire una varietà molto ampia di pazienti. Per far questo il sistema dovrà identificare il tipo di paziente controllato e in seguito gestire correttamente ogni cambiamento che si presenta. La procedura di controllo adattativo a modello multiplo (MMAC) si basa sull'assunzione che l'apparecchiatura può essere rappresentata mediante un numero finito di modelli e per ognuno di essi il controllore è progettato a priori. L'insieme di tutti questi modelli costituisce la banca di controllo. Questo tipo di approccio, rispetto all'approccio a modello singolo che utilizza un procedimento di stima ricorsiva dei parametri basato su un infinito numero di modelli, ha il vantaggio di limitare l'identificazione ad un solo modello nell'insieme di quelli contenuti all'interno della banca di modelli, tutti realistici. Per meglio capire come agisce questo controllore, analizzo il caso in cui siano noti la funzione di trasferimento o il sistema controllato. Il diagramma a blocchi che rappresenta questo sistema di controllo è il seguente.

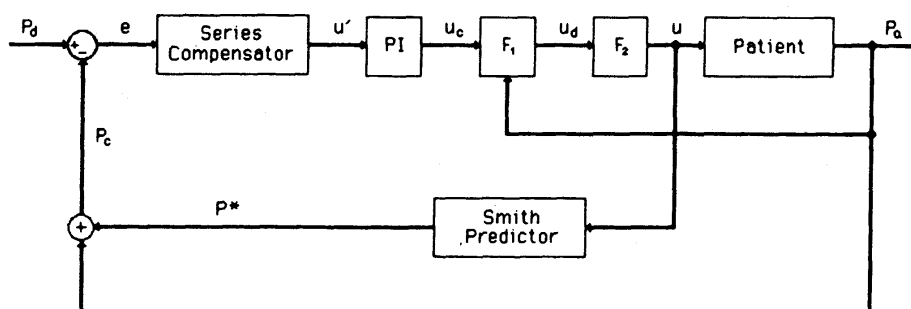


Figura 1.5 Diagramma a blocchi di un sistema di controllo con sistema controllato conosciuto (Riprodotta da Martin, 1987)

La serie di compensatori che si può notare nella figura sopra è ottenuta mediante il seguente metodo. Il controllore data una certa funzione di trasferimento, o noto il sistema controllato archivia le risposte desiderate del sistema in retroazione mediante pole-placement e feedback delle variabili di stato. Le unità successive, costituite da un controllore proporzionale integrale (PI), un predittore di Smith, e due unità non lineari sono aggiunte per aumentare la sicurezza del paziente e per raggiungere le specifiche volute. Infatti, il blocco PI permette di raggiungere un errore a regime di  $\pm 5$  mmHg senza “DC offset” (comunemente detto fuori zero); il predittore di Smith migliora le prestazioni del sistema di controllo facendo in modo che il ritardo temporale non renda instabile il sistema, ed inoltre minimizza gli effetti del disturbo; e le unità non lineari aumentano la sicurezza del paziente. La prima unità non lineare, chiamata  $F_1$  in figura, è introdotta per spegnere l’infusione di SNP nel momento in cui la pressione sanguigna scende troppo. Essa è data dalla seguente funzione:

$$u_d = F_1(P_a) = \begin{cases} u_c & \text{se } P_a \geq P_1 \\ 0 & \text{se } P_a < P_1 \end{cases}$$

dove  $u_c$  è il segnale di controllo calcolato dal blocco PI,  $u_d$  è l’uscita del blocco non lineare, e  $P_a$  e  $P_1$  sono la pressione arteriosa e la pressione limite calcolata come  $P_1 = P_d - 20$ , dove  $P_d$  è la pressione desiderata. Il secondo blocco non lineare,  $F_2$ , limita la velocità di infusione del farmaco, mediante la seguente funzione:

$$u = F_2(u_d) = \begin{cases} 0 & \text{se } u_d < 0 \\ u_d & \text{se } 0 \leq u_d \leq U_m \\ U_m & \text{se } u_d > U_m \end{cases}$$

dove  $U_m$  rappresenta la massima velocità di infusione ammissibile. Essa è calcolata nel seguente modo:

$$U_m = W_p i_m C_s^{-1}$$



dove  $W_p$  è il peso del paziente (Kg),  $i_m$  è la massima dose di farmaco raccomandata ( $600 \mu\text{g} / \text{Kg h}$ ) e  $C_s$  è la concentrazione del farmaco ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ). Per ogni modello appartenente al sistema controllato (si è fatta in precedenza l'assunzione che il MMAC è basato su un numero finito di modelli con cui si rappresenta il sistema controllato), sarà presente un controllo di questo tipo. Nella pratica clinica, però si può non essere a conoscenza di quale sia la funzione di trasferimento iniziale o quale sia il sistema controllato. Per questo è stato progettato il sistema di controllo della seguente figura. (Martin, 1987)

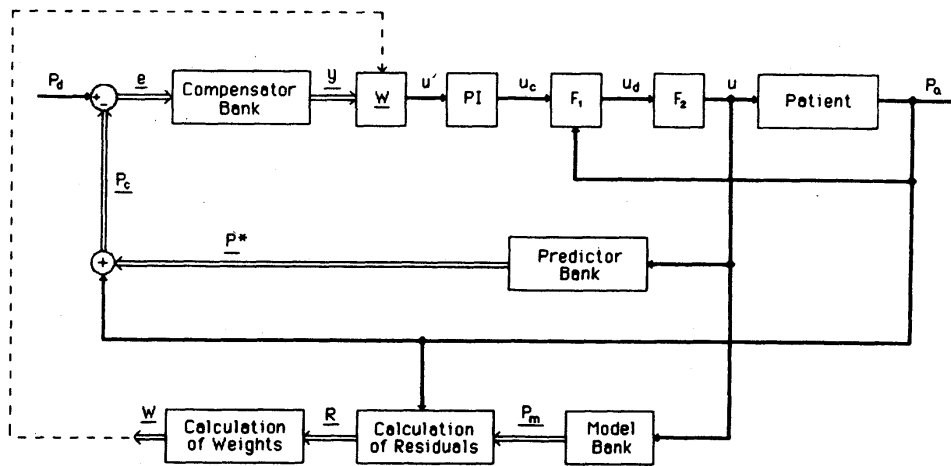


Figura 1.6 Diagramma a blocchi di MMAC per un sistema controllato non conosciuto (Riprodotta da Martin, 1987)

Questo diagramma a blocchi utilizza il controllore illustrato in precedenza a cui viene aggiunto un meccanismo adattativo necessario per decidere quale modello nella banca di modelli rappresenti meglio il sistema controllato dato. Tale meccanismo adattativo si basa sui residui relativi tra la risposta del sistema controllato e la risposta del modello. Il segnale che arriva in ingresso al blocco PI è la somma pesata delle uscite del blocco di compensazione:

$$u'(t) = \sum_{(j=1;N)} W_j(t) y_j(t)$$

dove  $y_j(t)$  sono le uscite del blocco di compensazione,  $u'(t)$  sono gli ingressi del PI,  $N$  è il numero totale dei modelli e  $W_j(t)$  sono i fattori di peso. Per il calcolo dei fattori di peso si procede in tre passi:

1) Aggiornamento ricorsivo

$$W_j'(t) = \frac{\exp[-R_j^2(t)/2V^2] W_j(t-\Delta t)}{\sum_{(i=1;N)} \exp[-R_i^2(t)/2V^2] W_i(t-\Delta t)} \quad (j=1,\dots,N)$$

2) Delimitazione a regime

$$W_j(t) = \begin{cases} W_j'(t) & \text{se } W_j'(t) > \delta \\ \delta & \text{se } W_j'(t) \leq \delta \end{cases}$$

3) Normalizzazione

$$W_j(t) = \frac{W_j(t)}{\sum_{(i=1;N)} W_i(t)}$$

dove  $V$  è il parametro di controllo del tasso di convergenza  $W_j'(t)$  con  $R_j(t)$ ,  $\delta$  è la soglia limite delle informazioni passate, e  $R_j(t)$  sono i residui di ogni modello. I residui sono calcolati normalizzando l'errore quadratico tra l'uscita della banca di controllo e l'uscita del sistema controllato. Quindi ottengo:

$$R_j(t)^2 = \{ [P_{mj}(t) - P_a(t)] / (P_0 - P_d) \}^2$$

di conseguenza:

$$R_j(t) = [P_{mj}(t) - P_a(t)] / (P_0 - P_d)$$

dove  $P_{mj}(t)$  è la pressione del modello  $j$ -esimo. Ad ogni singolo tempo  $t$ , il modello che ha minor residuo è definito come modello di allineamento, che viene poi utilizzato per rappresentare la caratteristica di modello. I valori  $\delta$  e  $V$  giocano un ruolo fondamentale nella convergenza della procedura MMAC, e del suo adattamento ai cambiamenti dei valori del sistema controllato. Infatti, per avere una rapida convergenza di  $W_j(t)$  il valore che assume  $V$  dovrà essere piccolo, anche se un valore troppo piccolo può provocare una saturazione del segnale di controllo. Allo stesso modo un grande valore di  $\delta$  aumenta la sensibilità alle nuove informazioni del sistema controllato, ma un aumento eccessivo porterà il segnale di controllo ad avere in se anche informazioni passate del sistema controllato,

ottenendo così un controllo non ottimale. I modelli che costituiscono la banca di controllo sono tutti del tipo mostrato nel seguente diagramma a blocchi.

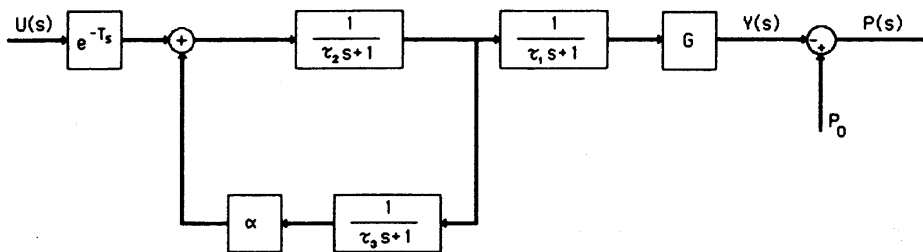


Figura 1.7 Diagramma a blocchi di un modello usato per testare il controllore (Riprodotta da Martin, 1987)

Come si può vedere la funzione di trasferimento di questo modello è:

$$\frac{Y(s)}{U(s)} = e^{-Ts} \frac{G (\tau_3 s + 1)}{\{(\tau_3 s + 1)[(\tau_2 s + 1) - \alpha]\}(\tau_1 s + 1)}$$

$$P(s) = P_0 - Y(s)$$

Dove  $P(s)$  è la pressione arteriosa,  $P_0$  è la pressione iniziale,  $Y(s)$  è il calo della pressione che si verifica per via di SNP, e  $U(s)$  è la velocità di infusione di SNP. I parametri nella funzione di trasferimento sono presi per essere:

$G$  (guadagno del sistema controllato) = da 0,25 a 9 mmHg / (ml / h),

$T$  (ritardo di infusione) = 50 s (con successivo adattamento),

$\tau_1$  (costante di tempo di azione di SNP) = 50 s,

$\tau_2$  (costante di tempo per il flusso attraverso la circolazione polmonare) = 10 s,

$\tau_3$  (costante di tempo per il flusso attraverso la circolazione sistemica) = 30 s,

$\alpha$  (frazione di ricircolo di SNP) = 0,5.

Tutti i modelli appartenenti alla banca di controllo avranno un guadagno differente l'uno dall'altro, ed un diverso tempo di ritardo stimato ad ogni cambio di set point. Per determinare il numero di modelli necessari, e il range di guadagni che essi coprono, viene

utilizzato un controllore come quello in figura 1.5. Una volta trovato il tempo di salita al 10% di ogni modello (tempo necessario per passare dal 10% al 90% della risposta), si ricava il guadagno massimo che il modello è in grado di controllare aumentando il guadagno del sistema controllato fino al 15% della sovraelongazione che si verifica. Per ricavare poi il guadagno minimo, si fa la differenza tra il tempo di salita con guadagno massimo e il tempo di salita nominale, e il risultato viene aggiunto al tempo di salita nominale, ottenendo così il tempo di salita minimo. A questo punto si abbassa il guadagno fintanto che non si raggiunge il tempo di salita minimo. Per identificare di volta in volta il tipo di modello da utilizzare, si dà in ingresso una serie di gradini di dimensioni crescenti. Partendo dall'ultimo modello si stima la velocità di infusione a regime per il desiderato calo di pressione. Una volta effettuata questa stima, si tiene questa velocità per due minuti, e se non avviene un calo di pressione maggiore di 10 mmHg, la velocità di infusione viene incrementata basandosi sul modello successivo e così via. Quando viene fatta questa operazione di identificazione vengono bypassati il blocco di compensazione e il blocco PI per evitare l'incremento degli integratori. Ogni volta che si ha un cambio dei valori della pressione maggiore o uguale a 20 mmHg la procedura viene ripetuta. Un sistema di questo tipo non può essere utilizzato in ambiente clinico, soprattutto se si è in un reparto di cardiocirurgia. Infatti, in tale ambiente, i cambi di set point sono pochi, ma sono presenti numerose perturbazioni. Durante gli interventi o nel pre e post-operatorio spesso vengono infusi farmaci vasoattivi o cardioattivi, possono verificarsi perdite di sangue, il paziente può essere riscaldato o raffreddato mentre si eseguono operazioni di bypass polmonare, si può inoltre muovere mentre è monitorato, e può percepire stimoli dolorosi, se il livello di anestesia è troppo basso durante l'intervento. Tutte queste situazioni causano nella pressione arteriosa grandi perturbazioni e con

frequenze diverse. Inoltre, la velocità di infusione di SNP può variare, come può variare la concentrazione infusa, e questo causa un rapido cambio del guadagno. Oltre a ciò, anche il tipo di anestesia utilizzato può far variare la risposta, infatti, se si utilizza ad esempio alotano la risposta dei barorecettori è più debole. Il controllore studiato in questo paragrafo, se disegnato per soddisfare i desiderati criteri di risposta al gradino, è molto aggressivo in un ambiente clinico, perché reagisce in maniera eccessiva alle perturbazioni, rischiando di nuocere alla salute del paziente. Per questo, come vedremo nel prossimo paragrafo, è stato sviluppato questo tipo di controllore aggiungendo un sistema di supervisione che rileva le perturbazioni ed interviene sulle funzioni di controllo incrementando così la sicurezza del paziente (Martin, 1992a).

## 1.4 Supervisore del controllo adattativo a modello multiplo

Il supervisore del controllo adattativo a modello multiplo, come già detto nel paragrafo precedente, è un sistema progettato per essere aggiunto al MMAC al fine di ottenere un incremento della sicurezza. Esso ha la funzione di “domare” il controllore, in modo da non avere effetti nocivi sulla salute del paziente. Il concetto di supervisore del controllo adattativo può essere descritto dalla seguente figura.

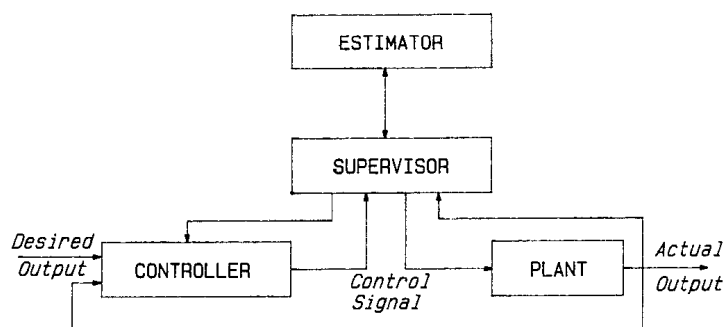


Figura 1.8 Diagramma a blocchi di un sistema di controllo con supervisore  
(Riprodotta da Martin, 1992a)

Come si può vedere il segnale di controllo e l'attuale uscita sono gli ingressi del supervisore. I processi interni al supervisore analizzano questi segnali e determinano le situazioni in cui il controllore deve operare in situazioni non rientranti nei suoi standard. Se le condizioni attuali possono essere gestite dal solo controllore, il segnale di controllo e l'uscita attuale sono mandati all'estimatore che determina i parametri del sistema controllato, e il segnale di controllo è inviato al sistema controllato. Se invece le condizioni correnti non possono essere gestite in maniera corretta dal controllore, il supervisore fa aggiustamenti al controllore, all'estimatore e se necessario al segnale di controllo. Questo tipo di controllo viene gestito dal supervisore mediante tre livelli interni. Il primo livello setta la velocità di infusione, il secondo si interessa ai cambiamenti non fisiologici della MAP e il terzo si occupa dei cambiamenti fisiologici della MAP potenzialmente pericolosi. Vediamo ora più nello specifico come i tre livelli operano.

Primo livello: Limite di velocità di infusione.

Il primo livello del supervisore è un'estensione della caratteristica di sicurezza già vista in precedenza per la procedura MMAC. Infatti questo livello limita la velocità di infusione del farmaco vasodilatatore. Esso viene progettato, per evitare gravi episodi ipotensivi in pazienti ipersensibili al farmaco infuso. Per ovviare a questo problema, questo livello farà in modo che il limite di velocità di infusione si basi sui modelli di un gruppo di modelli conosciuti (si basa quindi su una sorta di banca di modelli). Normalmente, nella procedura MMAC, la massima velocità ammissibile è calcolata basandosi sul modello con più alto fattore di peso. Il modello 1 che è il modello con più basso guadagno, avrà la velocità di infusione più elevata impostata come massima velocità ammissibile. Tutti gli altri modelli, con guadagni sempre più alti, avranno velocità di infusione via via più basse. La massima velocità di infusione per ogni modello è

calcolata dall'ammontare di farmaco necessario a far decrescere la MAP del modello di 100 mmHg. Una volta raggiunta questa velocità il controllore lo notifica all'operatore. Se non vi fosse il supervisore quando il sistema MMAC rileva un aumento di pressione il modello passa dal modello 5 al modello 1, il che comporta un aumento rapido della velocità di infusione con un successivo picco ipotensivo della MAP per via dell'aumento, come si può vedere nella figura in seguito.

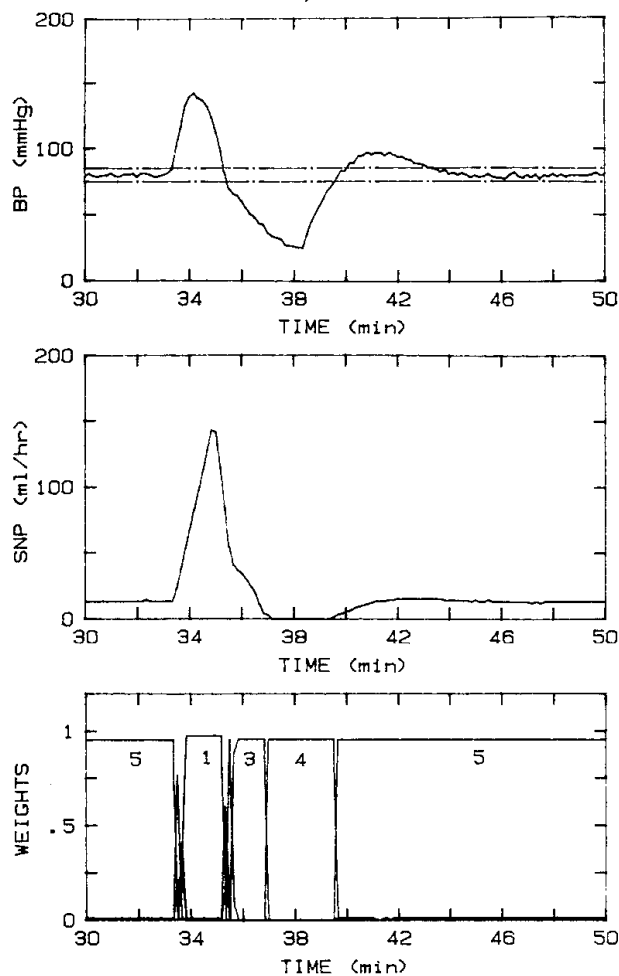


Figura 1.9 Simulazione della reazione del controllore senza supervisore ad un episodio ipertensivo (Riprodotta da Martin, 1992a)

Il supervisore attenua questo rimbalzo ipotensivo, dovuto allo spostamento da un modello con peso maggiore a uno con peso minore durante le perturbazioni, definendo il "miglior" modello su cui basare la massima velocità di infusione. Esso è definito come il modello con

maggior peso, cioè il modello che controlla il sistema controllato, nell'ultimo periodo in cui il controllo risulta corretto, quindi con una MAP entro i  $\pm 5$  mmHg della pressione desiderata. In questo modo, se si verifica un'improvvisa perturbazione il cambio di peso improvviso, dovuto al cambiamento della MAP, non comporta più un pericolo per il paziente. Se il limite imposto dal miglior modello è meno restrittivo del limite di tossicità del farmaco, il limite su cui si baserà la velocità di infusione sarà questo e non quello del "miglior" modello. Il miglioramento apportato da questo livello si può vedere nella seguente figura.

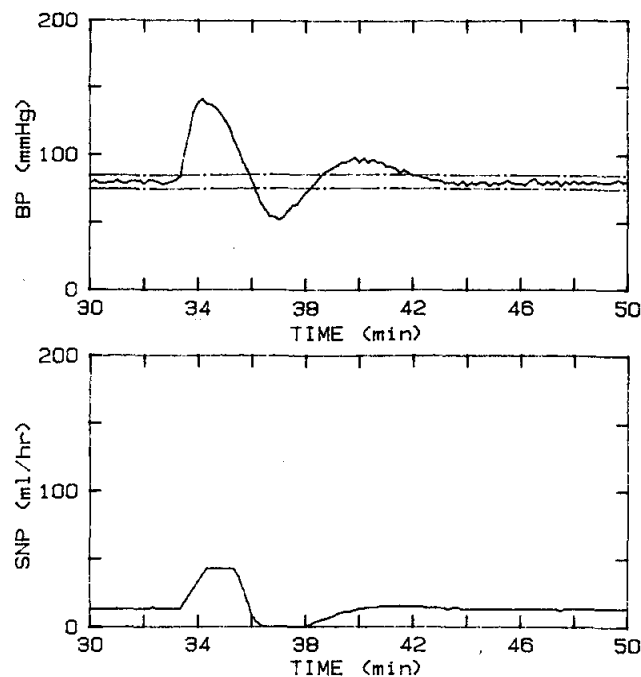


Figura 1.10 Simulazione del controllo di un episodio ipertensivo aggiungendo il primo livello del supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Come si può vedere il limite massimo di velocità è raggiunto in base al modello 5 invece che al modello 1, riducendo sensibilmente il rimbalzo ipotensivo. Una caratteristica aggiuntiva di questo livello del supervisore, è che, se il controllore commette un errore durante l'identificazione iniziale, sottostimando la sensibilità del paziente, per via di un'incorretta saturazione della linea del farmaco, o per un



significativo aumento della MAP basale del paziente, il supervisore lo riscontra, aggiorna il “miglior” modello incrementandolo e resetta il controllore, in modo che la variabile di controllo corrisponda al modello.

Secondo livello: Rilevamento dati artefatti.

Questo livello del supervisore riconosce quando si hanno cambiamenti nella MAP non dovuti a fattori fisiologici, cioè quando si è in presenza di artefatti. Questi cambiamenti sono dovuti a perdite di sangue, alla perdita della linea arteriosa o a reflussi. Questi tipi di cambiamenti sono riconoscibili perché nella MAP si hanno variazioni molto rapide e di grande entità, molto spesso un aumento di 300 mmHg. Se questo livello di supervisore non vi fosse, il controllore incrementerebbe la velocità di farmaco vasodilatatore anche se non necessario e si andrebbe incontro a un grave episodio ipotensivo o a un episodio ipertensivo dovuto al fatto che il SNP viene ridotto dopo essere stato incrementato, come si può vedere dalla seguente figura.

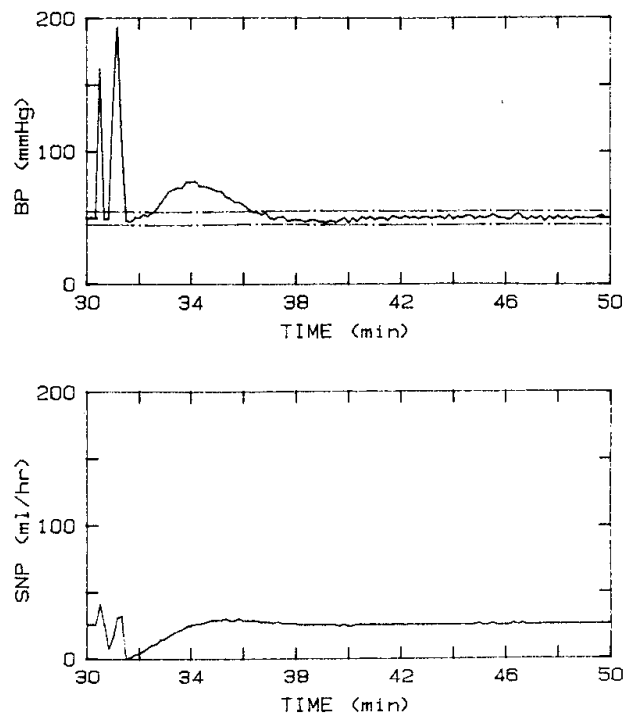


Figura 1.11 Simulazione di controllo di artefatti senza il secondo livello del supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Questo livello opera quindi rilevando l'artefatto della MAP, lo scarta e lo sostituisce con la risposta del paziente basata sul "miglior" modello. Questa previsione della MAP è utilizzata poi per i calcoli del controllore. Utilizzando la previsione basata sul "miglior" modello si evitano gli errori che si produrrebbero se si utilizzasse la MAP rilevata prima dell'artefatto e nel frattempo la vera MAP cambiasse veramente. Questo tipo di controllo dura fino a che la perturbazione non cessa, e nel caso essa dura più di 2,5 minuti lo notifica all'operatore e cessa l'infusione. Il miglioramento apportato da questo livello lo si può vedere in figura.

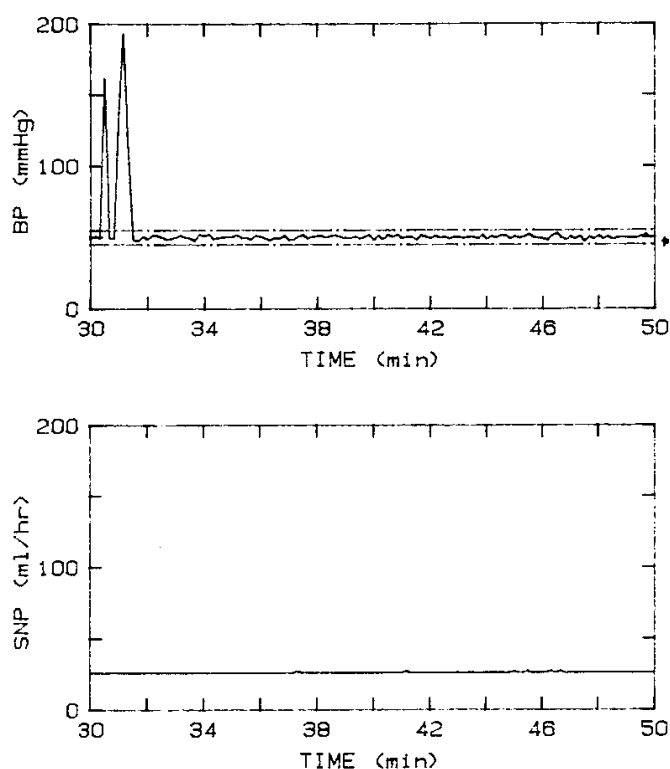


Figura 1.12 Simulazione di controllo di artefatti aggiungendo il secondo livello del supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Tale sottoprogramma fa quindi in modo che l'infusione di SNP rimanga la stessa che si stava infondendo prima dell'artefatto, facendo rimanere la MAP entro il limite di  $\pm 5$  mmHg dalla banda desiderata.

Terzo livello: Rapidi cambiamenti fisiologici della MAP.

Questo livello del supervisore risponde in modo ottimale ai cambiamenti potenzialmente pericolosi della MAP. Tali cambiamenti possono occorrere quando si hanno diminuzioni della MAP dovute ad emorragie o all'infusione di farmaci e, se quando accadono l'infusione di SNP non diminuisse si incorrerebbe ad episodi ipotensivi molto gravi, in alcuni casi anche mortali. Quindi il terzo livello cerca rapidamente bassi valori e decrementi fisiologici della MAP e ferma l'infusione del farmaco vasodilatatore, tenendola a zero fino a quando la MAP non sale sopra la soglia. Una volta risalita il controllore viene resettato a una velocità di infusione a regime costante, basata sul "miglior" modello, per evitare episodi di rimbalzo ipertensivo con il pericolo di incorrere a un successivo episodio di calo della MAP. Un altro momento in cui questo livello del supervisore interviene è quando si presenta un episodio ipertensivo fisiologico, con conseguente incremento della velocità di infusione di farmaco vasodilatatore. Infatti se la salita di MAP è solo transitoria si ha un rimbalzo ipotensivo. Per evitare questo, questa parte del supervisore guida il controllore a portare la MAP al valore di riferimento senza incorrere in un grave episodio ipotensivo. Questo è realizzato mediante un algoritmo che non permette alla velocità di infusione del farmaco di aumentare una volta passato il picco, creando inoltre una decrescita di tale velocità basandosi sulla pendenza di decremento della MAP. Quando poi la MAP è vicina al valore di riferimento o dopo un tempo stabilito, il blocco PI del controllore viene resettato e riavviato. Nelle figure seguenti si può vedere come questo livello opera sia nella situazione in cui viene iniettato un farmaco vasocostrittore, sia quando viene iniettato un farmaco vasodilatatore.

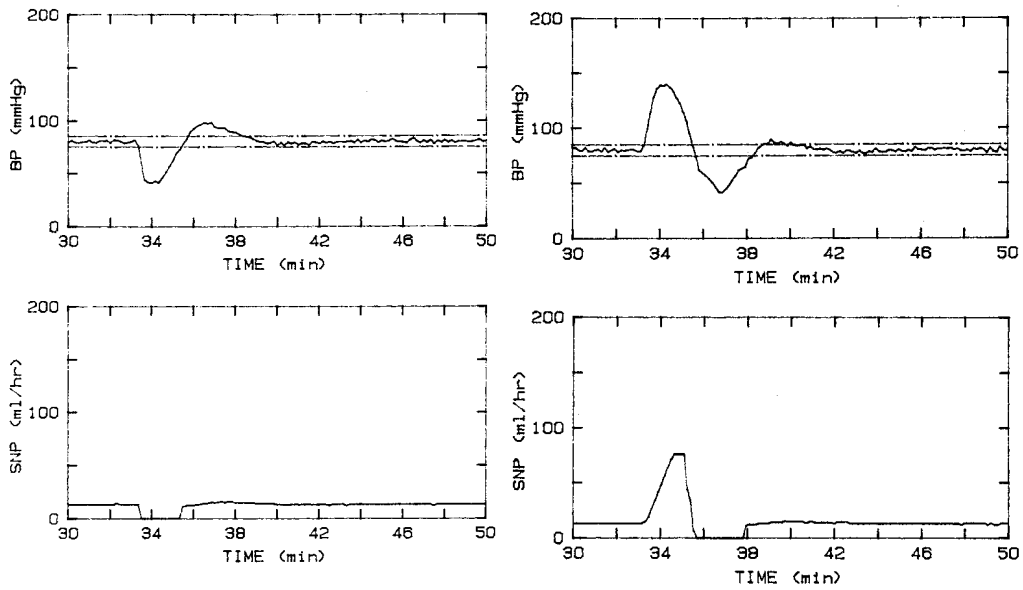


Figura 1.13 Simulazione di un episodio ipotensivo e ipertensivo con il terzo livello del supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Quando tutti e tre i livelli sono presenti si può dire che la rete di protezione del paziente è completa. Se infatti si simula il flusso pulsatile del sistema cardiovascolare, mediante un modello non lineare composto da cinque compartimenti, rappresentati mediante elementi capacitivi con un certo numero di elementi resistivi, inerziali e reattivi, (Mandel, 1985; Martin, 1986) e lo si fa controllare dal nostro sistema composto dal controllore e dal supervisore otterremo il risultato riportato nella prossima figura.

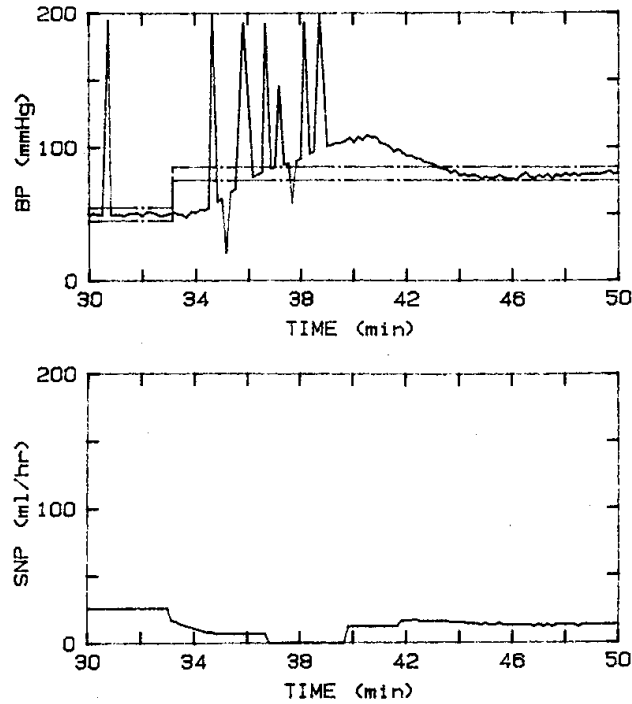


Figura 1.14 Simulazione di controllo con modello pulsatile con tutti e tre i livelli del supervisore attivati (Riprodotta da Martin, 1992a)

Come si può vedere il sistema di controllo ignora la prima fluttuazione che dura meno di un minuto e la sostituisce con la pressione del “miglior” modello; risponde alla seconda fluttuazione che dura 4 minuti spegnendo l’infusione del farmaco vasodilatatore dopo 2,5 minuti dall’inizio della fluttuazione. Nella prossima figura si vede la reazione del sistema di controllo all’iniezione di un farmaco vasocostrittore seguita da quella di farmaco vasodilatatore.

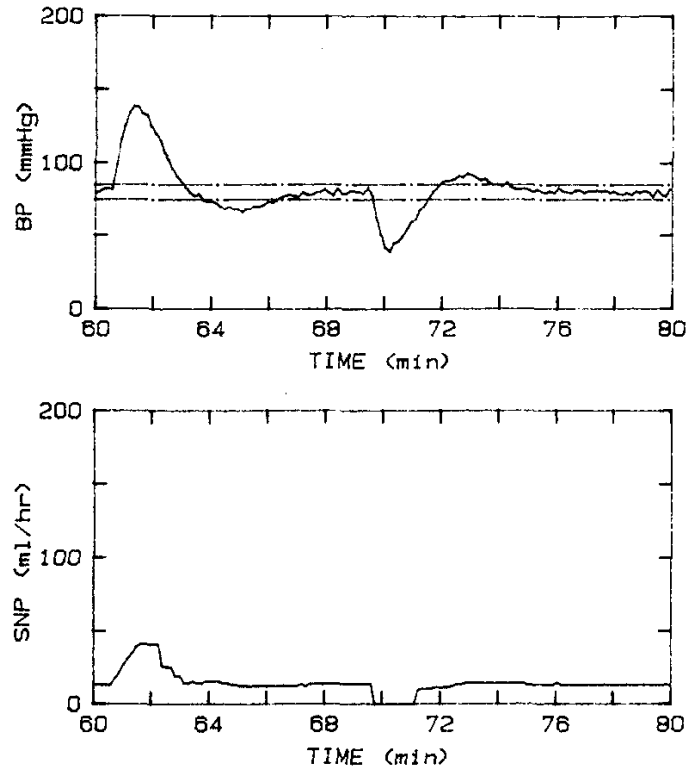


Figura 1.15 Simulazione di controllo di episodi ipertensivi e ipotensivi in successione con i tre livelli del supervisore attivati (Riprodotta da Martin, 1992a)

Come si può vedere nella prima perturbazione la combinazione del primo e del terzo livello del supervisore permette al controllore di adeguarsi alla salita della MAP, evitando però il rimbalzo ipotensivo. Nella seconda perturbazione la rapida discesa della MAP fa sì che il controllore chiuda l'infusione del farmaco vasodilatatore, e una volta che la MAP inizia a risalire inizializza nuovamente il blocco PI e mantiene costante la velocità di infusione, in modo da evitare il rimbalzo ipertensivo. Una caratteristica aggiuntiva di questa procedura di controllo è quella di avere l'abilità di "guardare". Ciò significa che se per un determinato motivo al controllore non è permesso di sorvegliare il paziente, è in grado di "guardare" cosa fa l'anestesista, e una volta ricollegato si adatta alla velocità di infusione impostata dall'anestesista.

I sistemi di controllo visti fino ad ora possono essere usati sia nel pre e post-operatorio sia durante gli interventi cardiocirurgici, e come

vedremo nel prossimo capitolo la loro introduzione ha portato notevoli miglioramenti. Tale tipo di procedure di controllo però nella pratica clinica non sono accettate pienamente. Infatti, i controllori descritti fino a questo momento, sono tutti a singolo farmaco, cioè controllano la sola pressione sanguigna mediante un unico farmaco vasoattivo. Questo comporta che non vi è controllo dell'emodinamica globale, di conseguenza per pazienti affetti da insufficienza cardiaca, quindi emodinamicamente instabili, in cui sono necessari aggiustamenti delle velocità di infusione di più farmaci, quali vasoattivi e isotropi, tali sistemi non sono idonei. Per questo nel prossimo paragrafo verrà descritto il controllo mediante un sistema a multi farmaco.

## **1.5 Controllo simultaneo di pressioni usando la strategia a multi farmaco**

Quando si è in un reparto di cardiocirurgia, ci si trova ad operare con pazienti che sono emodinamicamente instabili, affetti da insufficienza cardiaca. Per questo tipo di pazienti il solo controllo della pressione sistemica effettuato utilizzando un unico controllore a singolo farmaco vasodilatatore non basta. Tuttavia, la fattibilità di schemi di controllo che prevedono la variazione contemporanea delle velocità di infusione dei vari farmaci, è difficilmente realizzabile. Infatti la differenziazione degli effetti dei vari medicinali è piuttosto difficile quando le velocità di infusione possono variare simultaneamente, ed inoltre si potrebbero contemporaneamente attivare farmaci non compatibili tra loro, facendo correre dei rischi al paziente. Per potere progettare quindi un tipo di controllore che possa utilizzare vari tipi di farmaci i ricercatori si sono basati su come opera manualmente un anestesista. Essi hanno infatti notato che l'anestesista prima controlla le variabili emodinamiche più importanti e poi cerca di evitare cambiamenti simultanei delle velocità di infusione dei farmaci. In questo modo è possibile controllare sia la pressione arteriosa sia la pressione

polmonare ed è possibile agire nella maniera adeguata per riportare le pressioni ai valori desiderati quando si verificano episodi patologici, siano essi di genere ipertensivo o ipotensivo. Facendo quindi riferimento a come normalmente interviene un anestesista, in letteratura è stato quindi proposto il progetto di un insieme di regole con varie priorità che attivano ad intermittenza il controllore ottimale, selezionandolo da una serie di controllori a singolo farmaco strutturati nella maniera vista nel paragrafo precedente (Hoeksel, 1999). Questo tipo di schema decisionale è schematizzato nella seguente figura.

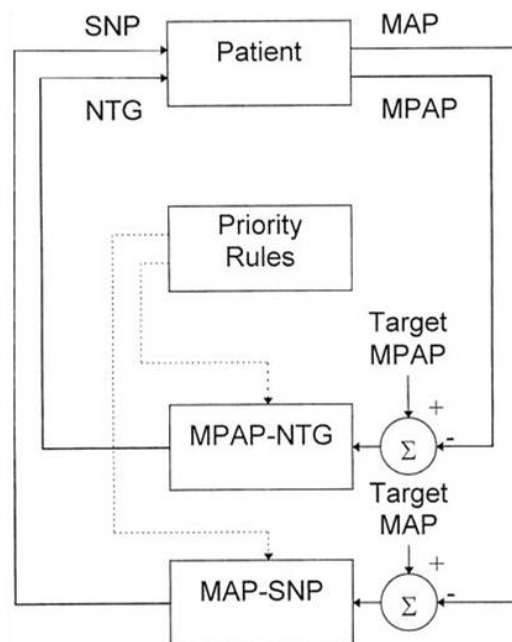


Figura 1.16 Schema a blocchi di un sistema a multi farmaco (Riprodotta da Hoeksel, 1999)

Le regole hanno inoltre, come si vede dalla figura, il ruolo di analizzare le velocità di infusione dei farmaci e la differenza della MAP e della MPAP (pressione media polmonare) dai valori desiderati. Per controllare le pressioni si utilizzano farmaci di diverso genere, si avranno quindi controllori che operano con diversi tipi di farmaci. Entrando nello specifico è stato utilizzato nitroprussiato di sodio (SNP) o nitroglicerina (NTG) per controllare l’ipertensione arteriosa, noradrenalina (NAD) o dobutamina (Dobu) per il controllo



dell'ipotensione arteriosa, e nitroglicerina (NTG) per l'ipertensione polmonare. L'anestesista può selezionare tutte le possibili combinazioni dei cinque controllori ad eccezione della combinazione MPAP-NTG e MAP-NTG e della combinazione MAP-DOBU e MAP-NAD, che non possono essere attivate contemporaneamente. Quando è stato selezionato un controllore a singolo farmaco sono state tenute presenti delle considerazioni derivanti dalla pratica medica che possono essere riassunte nel modo seguente: l'ipotensione arteriosa provoca la diminuzione della perfusione degli organi vitali, quali cuore, reni, e cervello; l'ipertensione arteriosa invece aumenta il carico di lavoro del ventricolo sinistro che può causare ischemia miocardica, mentre le alte pressioni sistoliche causano un incremento di episodi di rottura di punti di sutura con conseguenti emorragie; l'ipertensione polmonare può significare un malfunzionamento della funzione di pompa del cuore; l'ipotensione polmonare può essere indice di un riempimento circolatorio insufficiente. Tali considerazioni possono essere ulteriormente precisate indicando l'indice di gravità dell'ipertensione o dell'ipotensione. Ad esempio, se è desiderato un valore della MAP di 80 mmHg è da considerare normotesa una pressione arteriosa da 75 a 85 mmHg, leggermente ipertesa da 85 a 95 mmHg, moderatamente ipertesa da 95 a 100 mmHg, ipertesa da 100 a 120 mmHg e gravemente ipertesa > 120 mmHg. Considerazioni simili sono state effettuate per la MPAP, se infatti è desiderato un valore di 20 mmHg, è da considerare normotesa una pressione polmonare da 17 a 23 mmHg, ipertesa da 23 a 27 mmHg e ipertesa > 27 mmHg. Gli stessi intervalli possono essere ottenuti mediante le stesse considerazioni per l'ipotensione arteriosa o polmonare. Le regole di priorità tengono conto delle caratteristiche di ciascun farmaco (infatti per controllare l'ipertensione arteriosa lieve si preferisce usare NTG, mentre per un'ipertensione alta si preferisce usare SNP), del tipo di episodio che si verifica e del tipo di livello di gravità, ed intervengono

in maniera adeguata attivando il giusto controllore. L'anestesista inizialmente seleziona i controllori da utilizzare durante il processo di controllo, e poi lascia il sistema libero di agire come meglio crede. Per permettere al sistema di controllo di poter attivare il giusto controllore a singolo farmaco sono state implementate delle regole di priorità mediante un sistema di controllo basato sulle regole. Il sistema di controllo utilizza la logica a due valori booleana (vero, falso), e tiene traccia del tempo in cui un'affermazione è stata vera o falsa. Le regole prioritarie sono state implementate con l'utilizzo di un elenco ordinato di dichiarazioni "if-then" con la seguente costruzione generale, "if" a) non è trovata nessuna richiesta di attivazione, b) il controllo di un singolo farmaco è efficace, c) il controllore a singolo farmaco è stato selezionato dall'anestesista e quindi può essere attivato, d) il controllo del controllore che è attivato nel momento in cui avviene la richiesta è stabile, e) l'attivazione del controllore non provoca conflitti con altri controllori a singolo farmaco, f) vi è la condizione di attivazione; "then" attivare il controllore a singolo farmaco desiderato. Per definizione, la logica condizionale ("if-then") permette di rispondere in un determinato modo, in questo caso accendendo il controllore, se la condizione dichiarata è rispettata. Questa lista di condizioni assicura che l'ordine in cui sono riportate le regole determini la priorità delle stesse, infatti le condizioni riportate nella parte alta hanno più alta priorità di quelle sottostanti. Sempre dalla definizione di questo tipo di logica, se la condizione con più alta priorità non viene rispettata le condizioni con più bassa priorità non vengono nemmeno prese in considerazione, e per attivare con successo il controllore tutte le condizioni devono essere rispettate. Il controllo efficace che viene richiesto nella condizione b) si ha quando l'infusione di un farmaco non è ancora stata limitata al suo valore massimo o minimo. La regola c) fa in modo che solo i controllori selezionati dall'anestesista all'inizio dell'operazione di controllo siano attivabili. Le regole di

attivazione con priorità minore di queste due richiedono la stabilità del controllore attivato al momento, come si vede nella condizione d), mentre le regole con priorità più alta non richiedono nessuna stabilità del controllore attivato o richiedono una stabilità bassa. Tale stabilità è stata valutata analizzando la pendenza della relativa velocità di infusione del farmaco. Quando viene rilevato un cambiamento della MAP molto grande, il sistema di controllo non permette di commutare tra loro i controllori a singolo farmaco. Inoltre se è presente un grande incremento della MAP, il supervisore di sicurezza mantiene costanti le velocità dei farmaci che abbassano la pressione mentre ferma tutti i farmaci che fanno aumentare la pressione. Stesso tipo di controllo avviene durante episodi ipotensivi, in cui il controllore tiene costanti le velocità dei farmaci che innalzano la pressione, mentre blocca le velocità di infusione dei farmaci che la abbassano. L'implementazione di alcuni vincoli logici non permette l'attivazione dell'infusione di NAD fino a che l'infusione di SNP non è posta a zero. Quando il controllo risulta inefficace, cioè quando non si nota un cambiamento della pressione dopo che la velocità di infusione di un farmaco è cambiata o quando la velocità di infusione è limitata al suo valore massimo o minimo, le regole con priorità più basse tentano di disattivare il controllore a singolo farmaco. Queste regole inoltre tentano di attivare un controllore diverso ogni 6 minuti, se il controllore attivo raggiunge il suo obiettivo di controllo. Tutti gli andamenti dei farmaci sono monitorati attraverso dei monitor, ove sono indicate anche le velocità di infusione, oltre che i valori della pressione arteriosa diastolica e sistolica, della pressione polmonare e della frequenza cardiaca. Inoltre è stato inserito un meccanismo che attraverso una chiave di arresto permette all'anestesista di bloccare tutte le infusioni dei farmaci nel caso riscontri il fallimento del sistema. Come vedremo nel prossimo capitolo, l'introduzione di questo genere di controllore ha portato notevoli benefici alla pratica

chirurgica. Infatti, il controllore agisce in maniera affidabile, riducendo complicazioni operatorie e post-operatorie, e libera il personale sanitario da un notevole carico di lavoro, facendo risparmiare tempo che può essere poi speso per ottimizzare altri aspetti nella cura della salute del paziente.

## Capitolo 2

# **Applicazione del controllo automatizzato della pressione sistemica nella pratica clinica.**

Come si è già detto nel capitolo precedente l'introduzione del controllo automatizzato della pressione sistemica durante le operazioni cardiocirurgiche o nel post-operatorio ha portato notevoli miglioramenti sia per quanto riguarda le complicazioni riscontrate, sia per quanto riguarda la degenza, sia per quanto riguarda i problemi conseguenti alle operazioni. In questo capitolo si vedranno più nello specifico i miglioramenti che questo tipo di procedura apporta valutando studi clinici effettuati utilizzando i vari metodi di controllo.

### **2.1 Simulazioni a computer effettuate per testare l'efficacia del controllo adattativo a modello multiplo usando nitroprussiato di sodio.**

Come abbiamo visto precedentemente, questo controllore non può essere utilizzato nella pratica clinica per via della sua risposta troppo aggressiva alle perturbazioni. Quindi, è stato solo testato mediante simulazioni a computer, per non far correre dei rischi ai pazienti (Martin, 1987). Sono state lanciate tre serie di simulazioni: le prime e le seconde sono state fatte utilizzando un modello lineare, non perfettamente rappresentativo del sistema cardiocircolatorio, variando i parametri del sistema, mentre la terza serie è stata effettuata mediante un modello non lineare, a flusso pulsatile rappresentativo del sistema cardiovascolare (Martin, 1986; Mandel, 1985). Il modello non lineare consiste in cinque compartimenti, rappresentati da elementi

capacitivi, con un numero di elementi inerziali, resistivi e reattivi. Tutte le simulazioni sono state svolte con l'intento di far abbassare la pressione da un valore di 75 mmHg ad un valore di 50 mmHg. La prima e la seconda serie di simulazioni sono state lanciate con il modello lineare rappresentato nel paragrafo precedente (figura 1.7). Nel primo caso sono state lanciate trenta simulazioni, con un guadagno di modello che varia da 0,25 a 9 mmHg e tempo di ritardo di infusione che varia da 10 a 50 s, per rappresentare al meglio vari tipi di potenziali pazienti. Gli altri parametri di modello sono stati tenuti ai valori nominali visti nel paragrafo 1.3 del capitolo precedente. In tutti i casi è stato aggiunto un rumore di fondo utilizzando una serie di rumori gaussiani bianchi, con una varianza di 4 mmHg. I risultati di due specifiche simulazioni sono riportati nelle figure seguenti.

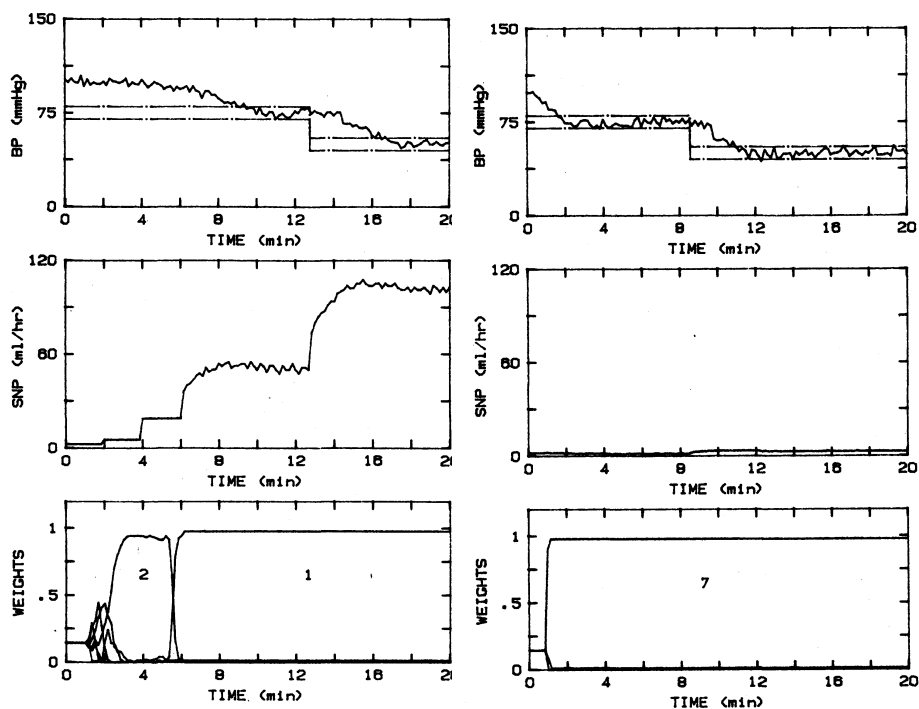


Figura 2.1 Simulazione con modello lineare del sistema MMAC  
(Riprodotta da Martin, 1987)

La serie di figure a sinistra mostra i risultati per un guadagno di 0,25 mmHg e un tempo di ritardo di 50 s, e rappresenta il caso peggiore.

Nelle figure di destra il guadagno è di 9 mmHg e il tempo di ritardo di 10 s, e rappresenta il caso migliore. Il sistema inizialmente reagisce ricavando il corretto modello da utilizzare, per portare la pressione del modello a 75 mmHg, in base ai tempi di risposta che il sistema ha all'infusione di SNP partendo dal modello con fattore di peso maggiore e velocità di infusione minore, fino ad arrivare al modello che farà riscontrare un cambiamento apprezzabile della MAP; questa fase è detta di identificazione. In questa fase nei trenta casi lanciati la massima sovraelongazione è di 7,5 mmHg, la media di 1,85 mmHg, il massimo tempo di assestamento è di 9,4 minuti mentre la media è di 5,8 minuti. Nel secondo passaggio invece il sistema una volta ricavato il modello da utilizzare deve abbassare la pressione dal valore di riferimento di 75 mmHg a un valore di 50 mmHg. In questa fase la massima sovraelongazione è di 4,5 mmHg, mentre la media è di 2,4 mmHg, il tempo di assestamento massimo è di 3,7 minuti, mentre il tempo medio è di 2,6 minuti. Da questa prima serie di simulazioni si può notare che il MMAC è un sistema robusto ai disturbi che copre una grande varietà di pazienti, tenendo la sovraelongazione e il tempo di assestamento sotto i livelli voluti (rispettivamente, 10 mmHg e 10 minuti). Nella seconda serie di simulazioni sono stati cambiati i valori nominali dei parametri di modello  $\alpha$ ,  $\tau_1$ ,  $\tau_3$  ponendoli ,rispettivamente a 0,3, 40 s, 45 s, il guadagno e il tempo di ritardo sono stati gli unici parametri che sono potuti variare per adattarsi ai cambiamenti del sistema controllato. Anche in questo caso è stato aggiunto il rumore di fondo. Questo tipo di simulazione è presentata nella seguente immagine.

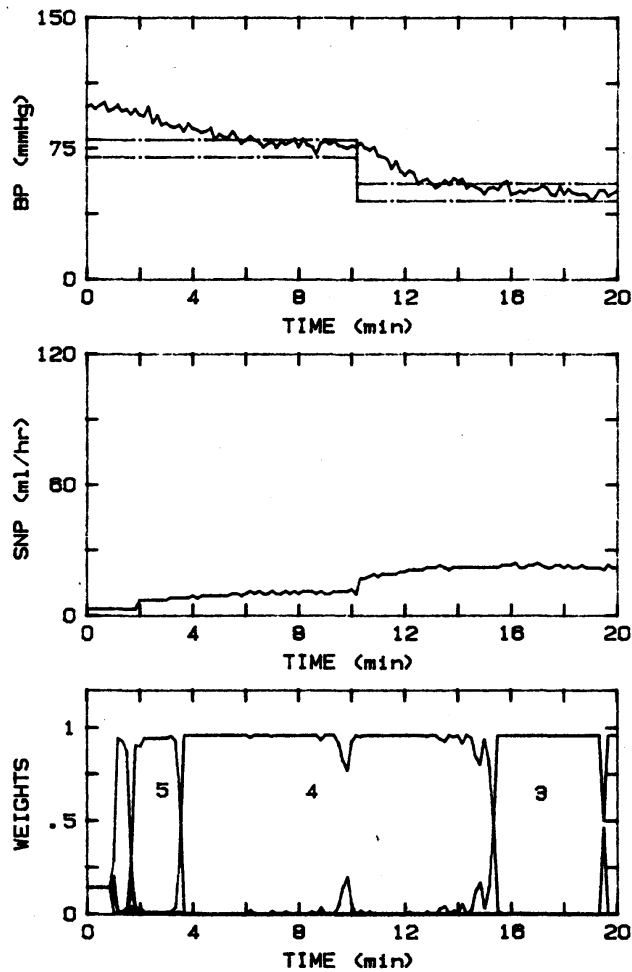


Figura 2.2 Simulazione con modello lineare del sistema MMAC  
(Riprodotta da Martin, 1987)

La pressione è stata portata al 20% del calo desiderato in circa 6 minuti, per quanto riguarda l'identificazione. Una volta identificato il modello, il secondo cambio di pressione voluto è stato ottenuto con tempo di assestamento di circa 3,5 minuti con una sovralongazione di circa 0,5 mmHg. Un'altra simulazione è stata fatta per testare la risposta del controllore alla variazione di guadagno in funzione del tempo. Questo caso lo si può vedere nella figura della pagina seguente.



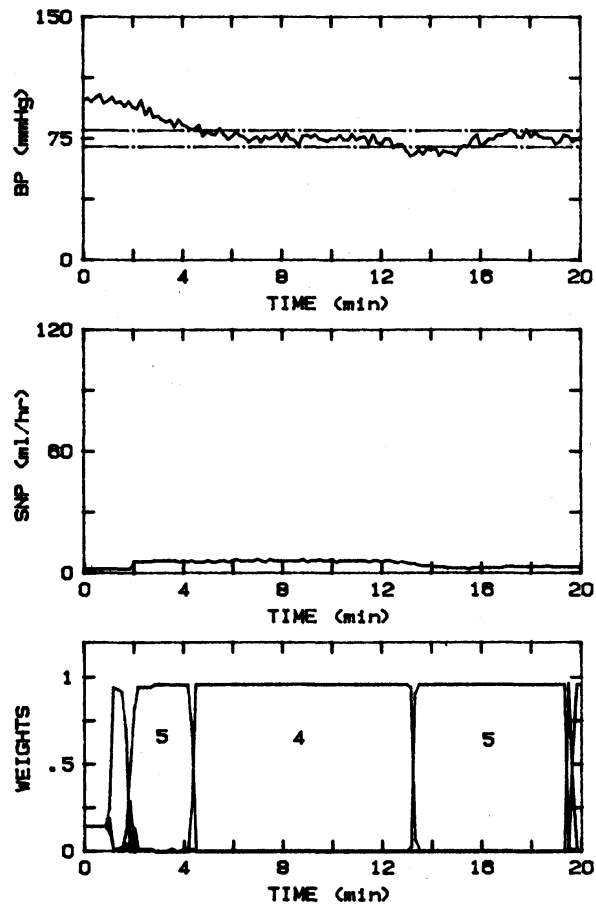


Figura 2.3 Simulazione con modello lineare con guadagno incrementale del sistema MMAC (Riprodotta da Martin, 1987)

Questa figura mostra la reazione del sistema controllato a un modello con guadagno incrementale. Al 12° minuto il guadagno del sistema controllato è raddoppiato e il controllore, quando si è accorto di ciò, circa al 13° minuto, si è adattato passando da un modello a peso minore a un modello a peso maggiore. La prossima simulazione verifica la risposta del sistema a un cambiamento del tempo di ritardo del sistema controllato. La risposta a questo tipo di simulazione è presentata in seguito.

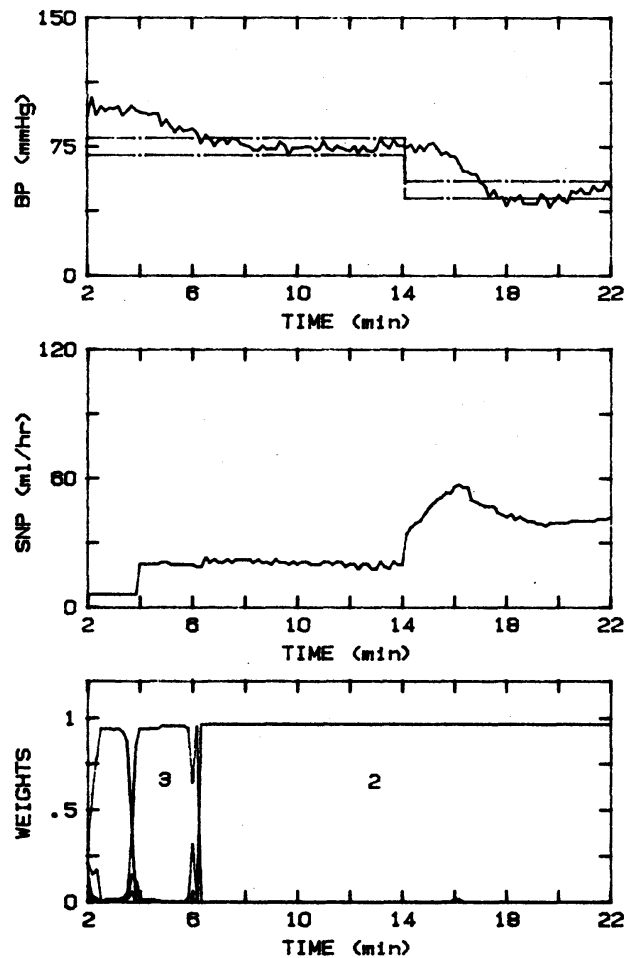


Figura 2.4 Simulazione con modello lineare del sistema MMAC  
(Riprodotta da Martin, 1987)

Il tempo di ritardo è stato incrementato da 10 a 60 s al minuto 10. La stima fatta inizialmente del tempo di ritardo è quindi scorretta e mette in difficoltà il controllore durante il cambiamento di set point da 75 mmHg a 50 mmHg, cosa che avviene al minuto 14. Come si può vedere, inizialmente il controllore aumenta la velocità di infusione di SNP come se non si rendesse conto del calo di pressione desiderato. Poi però, al minuto 16,5, viene nuovamente stimato il tempo di ritardo e la velocità di infusione cala drasticamente, evitando il presentarsi di una sovraelongazione elevata. La terza serie di simulazioni è stata eseguita, come già detto in precedenza, mediante un modello non lineare. Questo tipo di simulazione è stata sostituita alla simulazione sui cani, apportando vantaggi e svantaggi. Lo svantaggio è che il modello usato in questa simulazione non rappresenta fedelmente

l'essere umano, mentre magari il cane si avvicina di più. Il vantaggio principale è che questo tipo di modello permette di simulare un elevato numero di pazienti, più di quelli che si riuscirebbero a simulare con un cane. Il modello in questione permette di variare molti parametri, quali la resistenza delle vene, la forza della contrazione cardiaca, gli effetti respiratori e molti altri. Anche per questa serie di simulazioni è stato aggiunto il rumore di fondo. La prima simulazione eseguita è riportata nella figura sottostante.

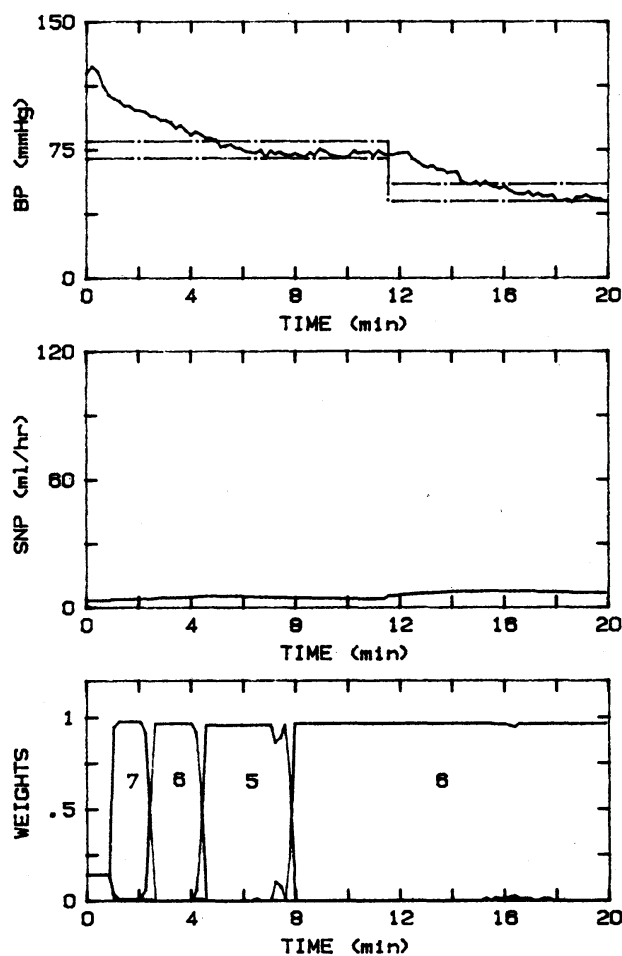


Figura 2.5 Simulazione con modello a flusso pulsatile del sistema MMAC (Riprodotta da Martin, 1987)

In questo caso il modello è stato impostato perché simulasse un paziente di 90 kg con elevata sensibilità al SNP. Il rumore che si nota in questa figura e nelle prossime è dovuto agli effetti della respirazione e agli effetti del rumore del sistema. I barorecettori sono stati impostati

al 25% della forza come se l'anestesista avesse somministrato un alto dosaggio di alotano. Il controllore in questo caso risponde al primo cambio di set point con un tempo di assestamento al 20% di 4,5 minuti con sovralongazione di 4 mmHg. Nel secondo cambio, invece, si ha un tempo di assestamento circa di 3,5 minuti con una sovralongazione di 4 mmHg. La figura successiva mostra un modello con alta sensibilità al SNP e i barorecettori al 75%.

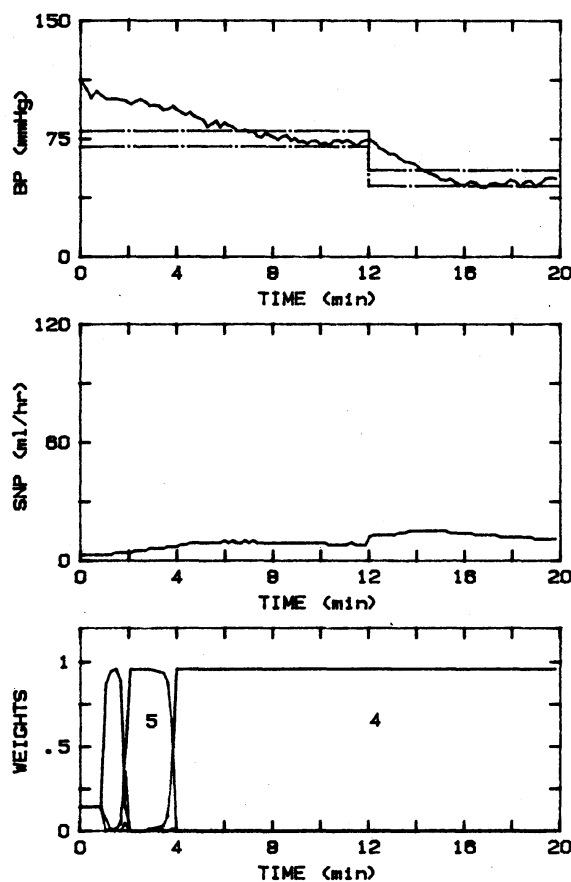


Figura 2.6 Simulazione con modello a flusso pulsatile del sistema MMAC (Riprodotta da Martin, 1987)

Il controllore in questo caso porta la pressione arteriosa entro il limite desiderato nella fase di identificazione con un tempo di assestamento al 20% di 6,5 minuti e una sovralongazione di 3 mmHg. Al secondo cambio di set point il tempo di assestamento è di 2,5 mmHg con una sovralongazione di 5 mmHg. Il controllore successivamente testato è stato messo alla prova mediante un modello che simula un paziente

uguale a quello di prima, ma con barorecettori totalmente inibiti, 0%, da una dose molto alta di alotano iniettata dall'anestesista. In questo caso come si vede nella successiva figura, nella fase di identificazione, il tempo di assestamento è di 3,5 minuti con una sovraelongazione di meno di 1,5 mmHg. Nella seconda fase invece il tempo di assestamento è di 4 minuti con sovraelongazione di 0,5 mmHg.

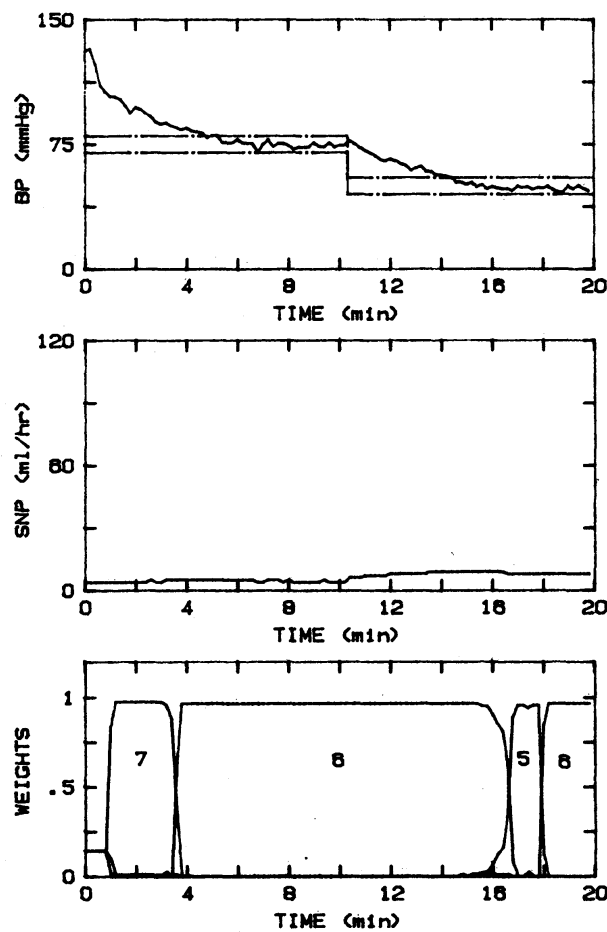


Figura 2.7 Simulazione con modello a flusso pulsatile del sistema MMAC (Riprodotta da Martin, 1987)

Questa simulazione mostra che se i barorecettori sono totalmente inibiti il controllore non trova difficoltà ad individuare il modello giusto da utilizzare. In un caso realistico, però, l'azione dei barorecettori è presente ed influenza parecchio il controllore, come si è visto precedentemente.

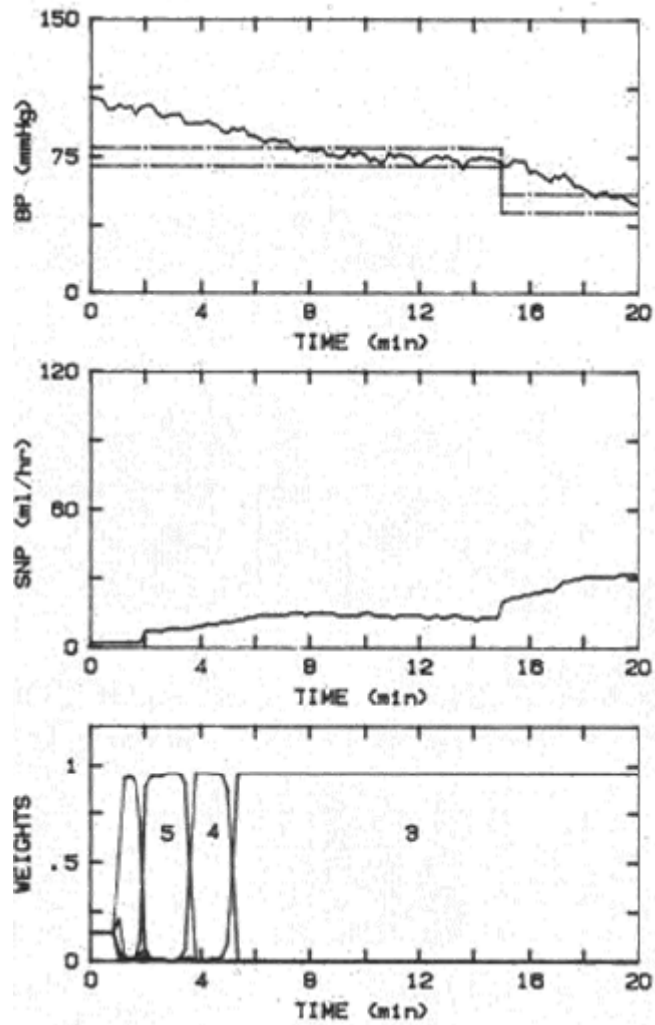


Figura 2.8 Simulazione con modello a flusso pulsatile del sistema MMAC (Riprodotta da Martin, 1987)

La figura sopra mostra la simulazione con un modello mediamente sensibile al SNP. Il tempo di assestamento è di poco meno di 7 minuti, mentre la sovraelongazione è di 2 mmHg, in fase di identificazione. Nella fase di cambio di set point, il tempo di assestamento è di circa 3,5 minuti con una sovraelongazione di 2,5 mmHg. La prossima figura mostra un modello che simula un paziente in modo identico a quello della simulazione precedente ma con una forte emorragia che inizia al minuto 10.

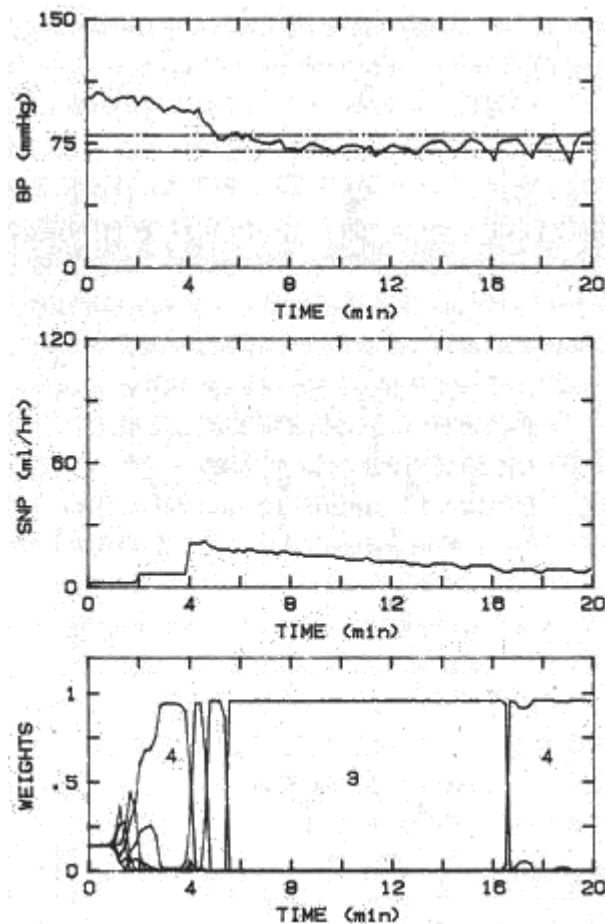


Figura 2.9 Simulazione con modello a flusso pulsatile del sistema MMAC (Riprodotta da Martin, 1987)

In questo caso il controllore in fase di identificazione, porta la pressione del paziente entro i limiti in 4 minuti con una sovraelongazione di 3,5 mmHg. Poi appena inizia l'episodio emorragico abbassa immediatamente l'infusione di SNP per compensare l'innalzarsi della sensibilità del paziente al SNP per via della diminuzione del volume sanguigno.

Tutte queste simulazioni mostrano che questo tipo di controllore risponde velocemente al cambio di set point in tutte le situazioni controllate. Come già detto nel capitolo precedente esso, però, non viene utilizzato nell'ambiente clinico per via della sua risposta aggressiva alle perturbazioni che possono presentarsi in un reale episodio di controllo.

## **2.2 Controllo della pressione sistemica durante la cardiochirurgia e nel post-operatorio utilizzando la procedura di controllo adattativo a modello multiplo con supervisore**

Prima di veri e propri studi clinici, questo controllore, come il precedente, è stato prima testato tramite simulazioni a computer, e tramite test su animali. In seguito viene riportato un breve riassunto di come questo sistema di controllo è stato testato mediante esperimenti su animali (Martin, 1992a). Anzitutto sono stati scelti cinque cani di vario genere e peso (dai 16 ai 46 kg) per meglio simulare le diverse tipologie di risposta del controllore. I cani sono stati anestetizzati, intubati e durante l'intervento sono state controllate e mantenute in un certo range la CO<sub>2</sub> dell'aria espirata e la temperatura. La pressione è stata misurata attraverso un'arteria femorale, inserendo un catetere percutaneo attaccato ad un trasduttore di pressione collegato ad un amplificatore. Il SNP è stato infuso mediante un catetere inserito in una vena della zampa anteriore, attraverso una pompa di infusione. La sperimentazione consiste nel vedere come reagisce il sistema di controllo a una serie di perturbazioni dopo aver abbassato la MAP da 80 mmHg a 60 mmHg. I disturbi a cui deve reagire sono quelli che possono avvenire in un ambiente clinico; infatti consistono in fluttuazioni della linea arteriosa, iniezioni di norepinefrina (o noradrenalina), iniezioni di isoproterenolo, disconnessione della linea di infusione di SNP, con una riconnessione successiva, e variazioni del ritardo di trasporto utilizzando una flebo di Ringer lattato.



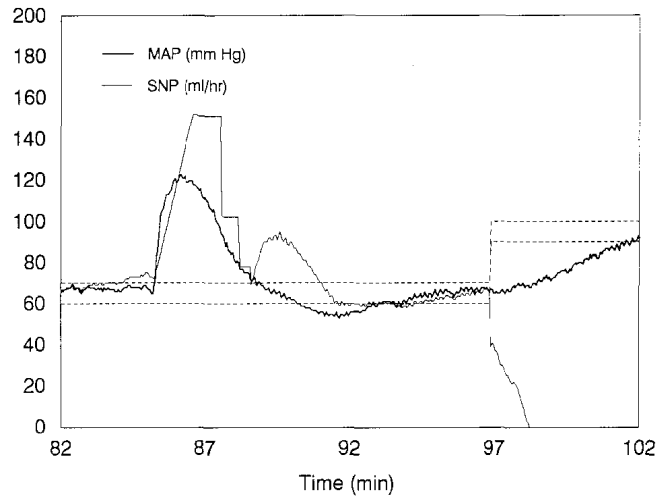


Figura 2.10 Risultato degli esperimenti su cani applicando il controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

La figura sopra mostra come in seguito a un'iniezione di noropinefrina, che causa un incremento significativo della MAP, il controllore incrementa rapidamente la velocità infusa di SNP alla sua velocità massima determinata mediante il "miglior" modello. Una volta riportata la MAP entro il limite, si vede un decremento del SNP, in modo da limitare il rimbalzo ipotensivo. La figura seguente indica come il sistema reagisce a un rapido calo della MAP.

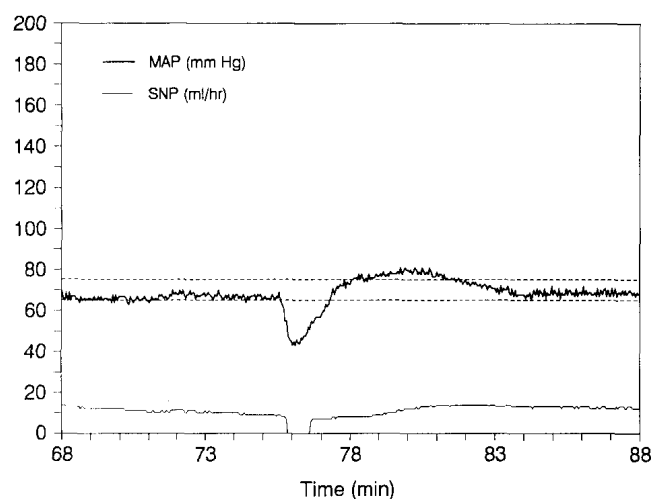


Figura 2.10 Risultato degli esperimenti su cani applicando il controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Come si può vedere, durante l'improvviso episodio ipotensivo, indotto mediante l'iniezione di isoproterenolo, il sistema di controllo spegne l'infusione di SNP e, dopo che la MAP viene riportata entro i limiti, il controllore riavvia l'infusione di SNP iniziandolo al valore iniziale per limitare il rimbalzo oltre la soglia. Quando si opera in un ambiente clinico può capitare che la linea di infusione di SNP si disconnetta accidentalmente dal paziente e venga in seguito riconnessa, senza però che lo staff medico controlli lo stato del controllore. Questo caso è stato testato e la figura seguente ne mostra i risultati.

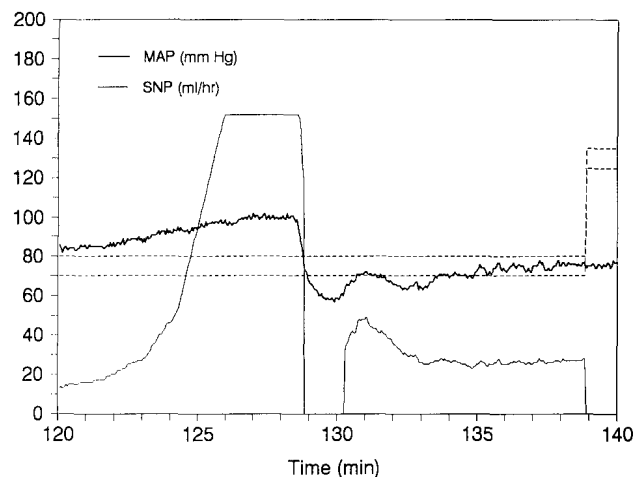


Figura 2.11 Risultato degli esperimenti su cani applicando il controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Come si può notare in seguito alla disconnessione, la MAP inizia a salire e il controllore non vedendo una risposta all'incremento della velocità di infusione di SNP, porta tale velocità al valore massimo consentito dal "miglior" modello. Una volta riconnessa, vedendo un decremento improvviso della MAP, il controllore spegne l'infusione di SNP in modo tale da non avere gravi episodi ipotensivi, riavviandola solo quando la MAP inizia ad aumentare nuovamente. La prossima figura mostra come il sistema reagisce a fluttuazioni non fisiologiche.

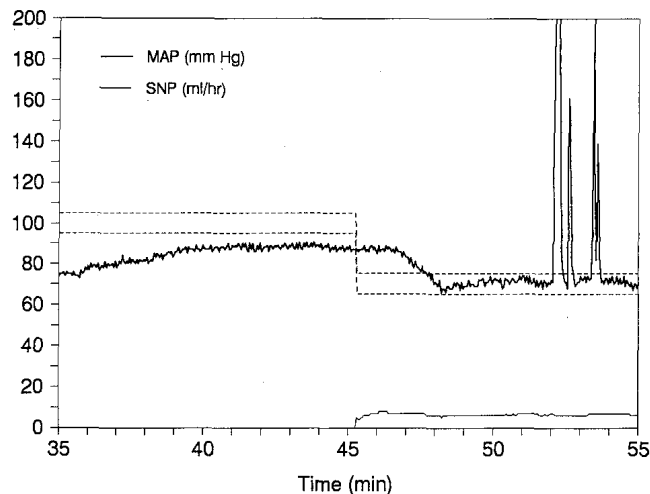


Figura 2.12 Risultato degli esperimenti su cani applicando il controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992a)

Dalla figura si evince che tali artefatti vengono ignorati correttamente dal sistema, che li sostituisce con la MAP derivante dal “miglior” modello. Poiché questi esperimenti hanno dimostrato che questo tipo di controllo è più sicuro del precedente, e che risponde in modo corretto alle varie tipologie di perturbazioni che possono presentarsi in un ambiente clinico, i test sugli animali sono stati seguiti da studi sulla reazione del controllore alle vere perturbazioni che possono presentarsi in ambiente clinico, provando il controllo su pazienti che hanno prima firmato il consenso informato. In seguito verranno riportati gli studi clinici che sono stati effettuati per testare questo tipo di sistema sia durante le operazioni cardiache (Martin, 1992b; Hoeksel, 2001) sia nel post-operatorio di tali operazioni (Chitwood, 1992).

### 2.2.1 Controllo della pressione sistemica durante interventi di cardiocirurgia

Questo studio, come già detto, è stato svolto per valutare le prestazioni del sistema di controllo con supervisore nell’ambiente delle operazioni cardiocirurgiche (Martin, 1992b). La procedura di controllo è stata fatta partire dopo il trasporto del paziente in sala operatoria, ma il

controllore è stato fatto partire nel momento ritenuto più opportuno dall'equipe medica, ed informato della MAP desiderata. Come nel caso dei cani, la pressione è stata misurata mediante un catetere arterioso a soluzione salina, il cui segnale finale è stato dato in ingresso al controllore che poi controlla la pompa di infusione. L'immagine seguente mostra come si comporta il controllore in seguito a una fluttuazioni della linea arteriosa.

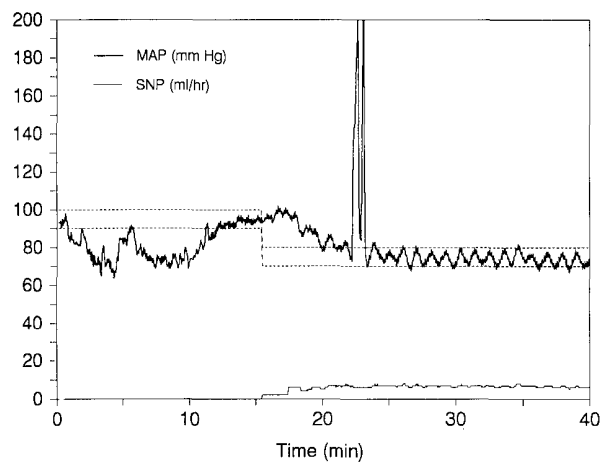


Figura 2.13 Dati di paziente durante l'intervento e sottoposto al sistema di controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992b)

Come si può notare, il controllore riconosce come artefatti tali perturbazioni e non incrementa, giustamente, la velocità di infusione di SNP. Da questa figura si può notare anche il tempo morto della pompa di infusione, infatti, le fluttuazione della MAP mentre l'infusione di SNP è costante, sono causate dai tempi di risposta della pompa. Quando il paziente riceve uno stimolo doloroso, come è mostrato nella figura sottostante, dovuto ad esempio all'espansione dello sterno (minuto 71), la MAP tenderebbe ad aumentare; il controllore, invece, interviene prontamente aumentando la velocità di infusione di SNP, e la mantiene al livello desiderato, senza incorrere in un episodio ipertensivo.

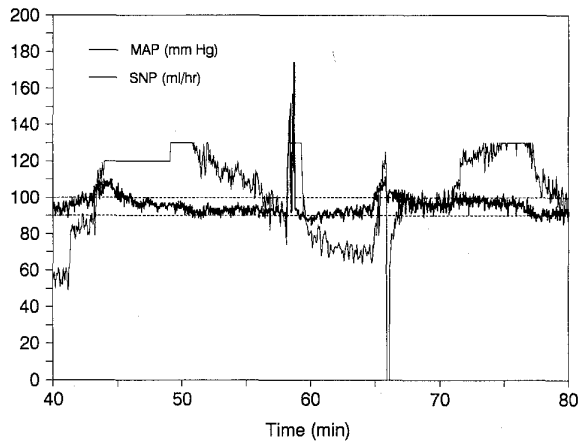


Figura 2.14 Dati di paziente durante l'intervento e sottoposto al sistema di controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992b)

Un altro episodio in cui la MAP può subire cambiamenti significativi si ha quando un paziente viene riscaldato o raffreddato o quando viene variata la sua posizione, come è mostrato nelle figure successive.

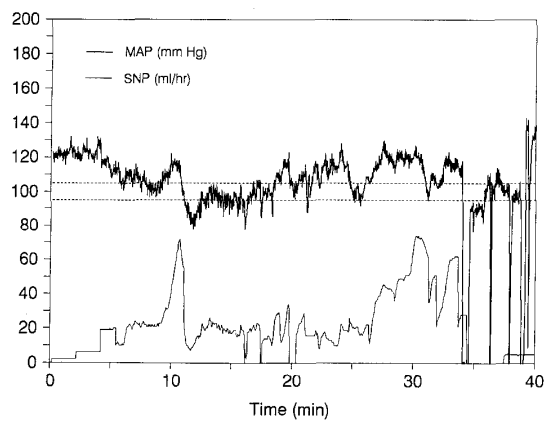
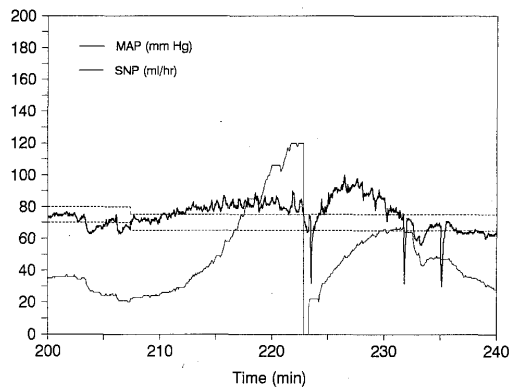


Figura 2.13 Dati di pazienti durante gli interventi e sottoposti al sistema di controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992b)

Come si può notare dalla prima immagine, quando il paziente viene riscaldato, la MAP inizia a salire, e il controllore aumenta la velocità di infusione di SNP, stimando in maniera veloce il nuovo modello di riferimento su cui basare la velocità di SNP. Nella seconda immagine, invece, quando al paziente vengono sollevate le gambe, la MAP inizia a crescere, facendo aumentare la velocità di infusione del SNP. Da notare che appena la MAP inizia a decrescere per effetto del controllo, il controllore abbassa immediatamente la velocità di infusione per evitare successivi episodi ipotensivi. La seguente figura mostra la capacità di apprendimento del controllore.

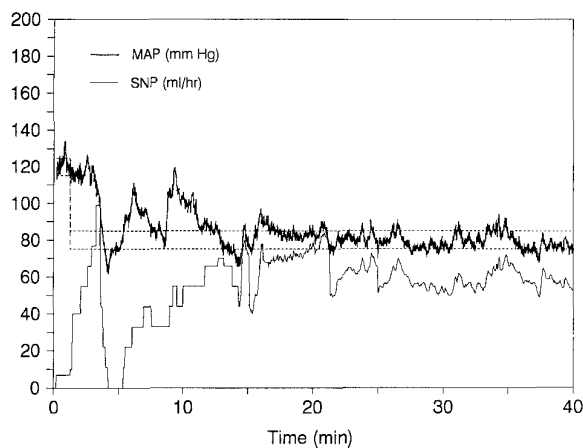


Figura 2.14 Dati di paziente durante l'intervento e sottoposto al sistema di controllo con supervisore (Riprodotta da Martin, 1992b)

Come si può vedere, non ci sono state fluttuazioni della MAP quando il controllo, inizialmente impostato su manuale, viene spostato ad automatico, al minuto 16. Mediante queste considerazioni, si è quindi mostrato, che questo sistema di controllo è utilizzabile anche in un ambiente difficile come quello di una sala operatoria di un reparto cardiocirurgico. Tale ambiente è molto ostile a questa procedura di controllo perché si hanno variazioni di diverso genere, molto veloci e la maggior parte delle volte non separate le une dalle altre. Per questo, oltre all'efficacia di tale controllo, in letteratura si trovano verifiche sull'introduzione di questo sistema in un ambiente difficile come

quello di una sala operatoria di un reparto di cardiocirurgia, che valutano i benefici apportati alla pratica chirurgica di questo settore. Per fare questo è stato condotto uno studio che prende in analisi 160 pazienti di vario genere (sesso, età, peso e tipo di intervento), divisi in due gruppi, uno controllato dal sistema a controllo automatico e l'altro controllato manualmente (Hoeksel, 2001). Tra i due gruppi non sono state riscontrate grosse differenze e gli interventi a cui sono stati sottoposti i pazienti sono del tipo di bypass coronario o di chirurgia valvolare. Tutti i pazienti hanno ricevuto analoghi regimi di anestesia e tutti quelli sottoposti a bypass coronario hanno ricevuto un'infusione a base di NTG dopo il bypass per prevenire lo spasmo delle arterie coronarie e mammarie. L'anestesista ha scelto quale farmaco vasodilatatore iniettare ed ha controllato, oltre che i pazienti del gruppo manuale anche quelli del gruppo automatizzato durante il bypass cardiopolmonare. La durata dell'operazione prima e dopo il bypass cardiopolmonare è stata di poco inferiore nel gruppo a controllo automatico. La durata totale dell'intervento per i due gruppi è stata praticamente la stessa. Nel gruppo automatizzato è stato riscontrato un uso più frequente di SNP mentre nel gruppo controllato manualmente è stato utilizzato più spesso NTG. La velocità di infusione media di SNP è stata maggiore nel controllo automatizzato, mentre la velocità di infusione di NTG è stata leggermente superiore nel gruppo a controllo manuale. Per la misurazione della velocità media sono state considerate solo le velocità diverse da zero. I risultati che si sono ottenuti possono essere visti nella seguente figura.

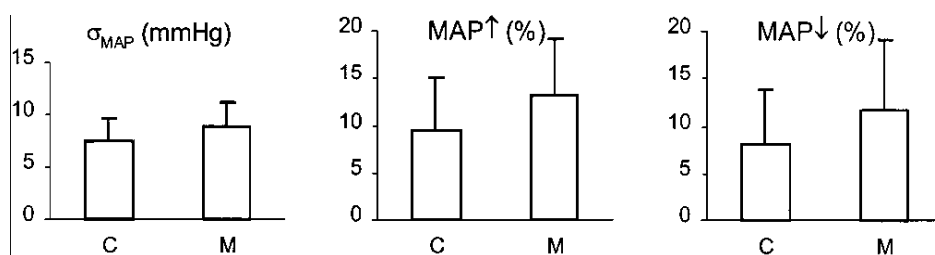


Figura 2.15 Risultati del controllo manuale rispetto al controllo computerizzato (Riprodotta da Hoeksel, 2001)

Si può notare che la deviazione standard dei campioni è maggiore nel gruppo a controllo manuale, così come la presenza di episodi ipotensivi e ipertensivi. Il controllo automatizzato ha quindi introdotto un miglioramento della stabilità emodinamica. Per stabilità emodinamica si intende la variazione dalla MAP media prima e dopo l'intervento di bypass. Il fatto che sia diminuita la durata di episodi ipertensivi durante l'intervento per i pazienti sottoposti a controllo automatizzato, comporta la diminuzione delle perdite di sangue intraoperatorie per questi pazienti. Il controllo computerizzato della pressione durante la cardiocirurgia ha quindi introdotto benefici nella pratica chirurgica migliorando la stabilità emodinamica del paziente.

### **2.2.2 Controllo della pressione sistemica nel post-operatorio di cardiocirurgia**

Dopo un intervento cardiocirurgico sono molto frequenti episodi di ipertensione che, se non trattati adeguatamente, possono provocare complicazioni quali aumento di emorragie, distruzione di punti di sutura, ischemia subendocardica e cardiaca, aritmia, emorragie cerebrovascolari e prestazioni ventricolari scarse. Il controllo preciso della pressione sanguigna è quindi necessario per evitare tali complicazioni. Per questo tipo di procedura è spesso utilizzato SNP poiché è un farmaco che agisce in modo rapido e veloce. Se viene fatto un cattivo controllo della pressione e si agisce in maniera inadeguata con farmacologia antiipertensiva, si rischia di incorrere in episodi di ipotensione, anch'essa pericolosa perché può provocare sottoperfusione del miocardio e ischemia. Per questo la pressione sanguigna deve essere monitorata accuratamente di conseguenza sono stati introdotti sistemi di controllo automatizzati collegati al paziente dopo un'operazione. Anche in questo caso è stata testata l'efficacia di questo tipo di controllo analizzando gli effetti benefici che questo controllore ha portato nell'ambiente post-operatorio cardiocirurgico,



confrontandolo con un controllo manuale. Per fare questo è stato condotto uno studio in 9 centri di cardiocirurgia per un totale di 1089 pazienti analizzati (Chitwood, 1992). Del totale dei pazienti 532 hanno costituito il gruppo a controllo manuale, mentre i restanti 557 hanno fatto parte del gruppo a controllo automatizzato. Nei due gruppi non è stata riscontrata nessuna differenza significativa per età, altezza, peso e incidenza di operazioni già subite, ma nel gruppo a controllo automatico è presente un 7% in più di donne. In ogni centro è stata definita la pressione media arteriosa e la terapia è stata di conseguenza avviata. Ogni centro ha seguito le sue procedure standard di intervento e ha inoltre potuto decidere autonomamente le variabili per decretare se un episodio è da considerarsi ipertensivo. Sono stati raccolti una serie di dati provenienti dai pazienti che hanno poi permesso di determinare i vantaggi e gli svantaggi apportati da questa procedura di controllo. I dati raccolti sono: durata della degenza nell'unità di terapia intensiva, interventi avvenuti nuovamente per indicazioni di emorragia, quantità prodotta dal tubo di drenaggio toracico, quantità di prodotti sanguigni trasfusi, numero di episodi ipertensivi e ipotensivi avvenuti, numero di cambiamenti di velocità di infusione manuale e numero di volte che il medico è stato chiamato per problemi relativi al controllo della pressione sanguigna. Le operazioni a cui sono stati sottoposti i pazienti sono state: primo innesto di bypass di arteria coronaria, rioperazione di innesto di bypass di arteria coronaria, interventi valvolari (quali sostituzione di valvola aortica, mitrale o doppia valvola e riparazione di doppia valvola) e altre procedure (che comprendono innesto di aneurisma aortica ascendente, riparazione di dissezione aortica, riparazione di difetti del setto aortico, e trapianto cardiaco). I risultati della comparazione tra il controllo manuale e il controllo automatizzato sono riportati nelle figure sottostanti.

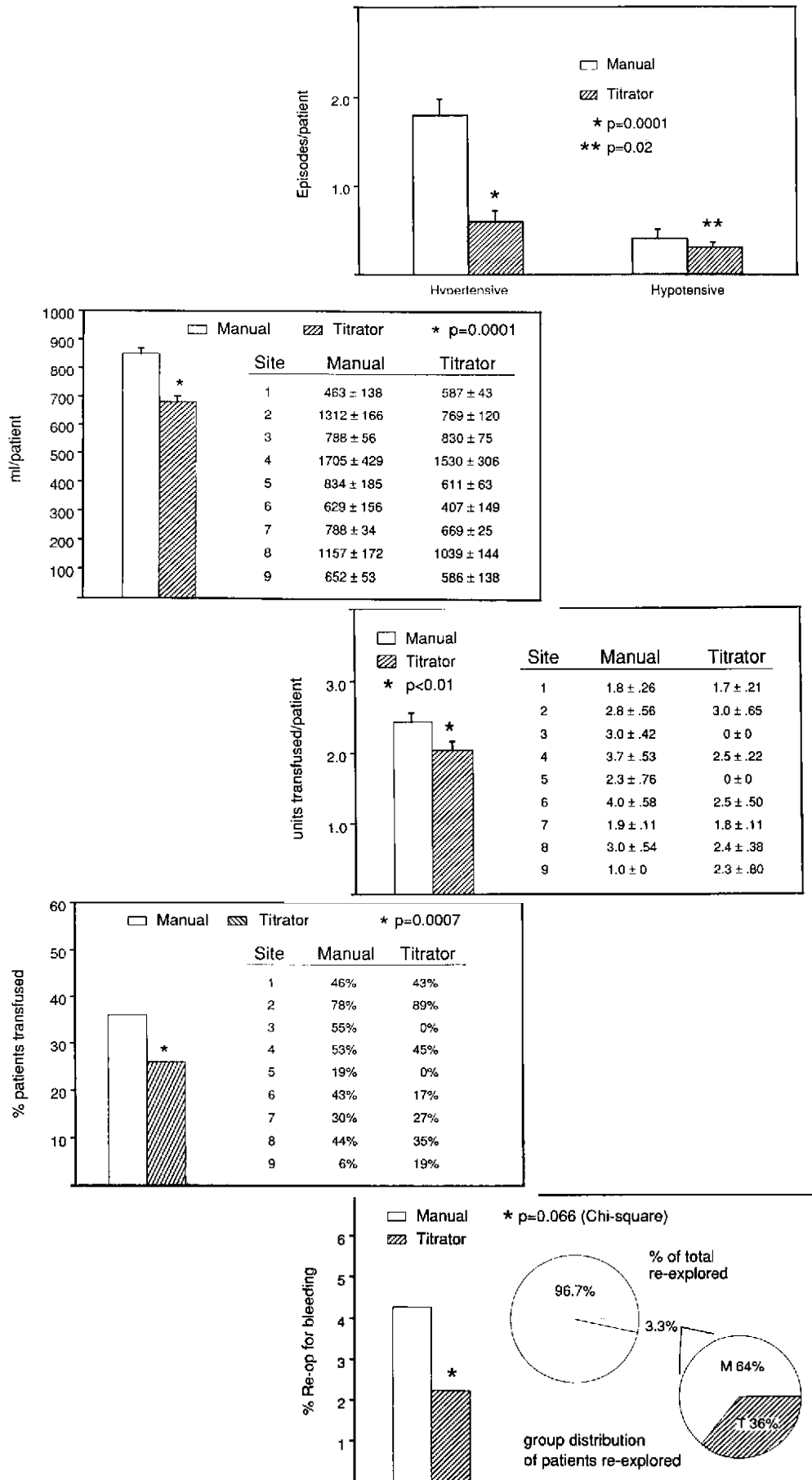


Figura 2.16 Risultati del controllo manuale rispetto al controllo computerizzato (Riprodotte da Chitwood, 1992)

Come si può vedere dalle figure, il controllo automatizzato della pressione ha riscontrato un notevole calo del numero di casi di ipertensione e una diminuzione dei fenomeni di ipotensione prodotti dal trattamento farmacologico antiipertensivo. Inoltre è stato ridotto il valore della quantità prodotta dal tubo di drenaggio toracico, anche se c'è volubilità tra i diversi siti. È diminuito anche il totale dei prodotti sanguigni trasfusi per paziente, e la percentuale di trasfusioni, anche se è presente una notevole variazione da centro a centro. Infatti si vede che in alcuni centri (9,2) la quantità di prodotti trasfusi è maggiore nel caso di controllo automatico. Questo, però, non è correlato ad un aumento di emorragie, come si vede dal fatto che i valori della quantità di sangue uscito dal drenaggio toracico sono diminuiti in tutti i centri. Altro aspetto che è migliorato con l'uso del sistema automatizzato è dato dalla riduzione del numero di rioperazioni subite. Infatti circa i due terzi dei trentasei pazienti rioperati fanno parte del gruppo a controllo manuale.

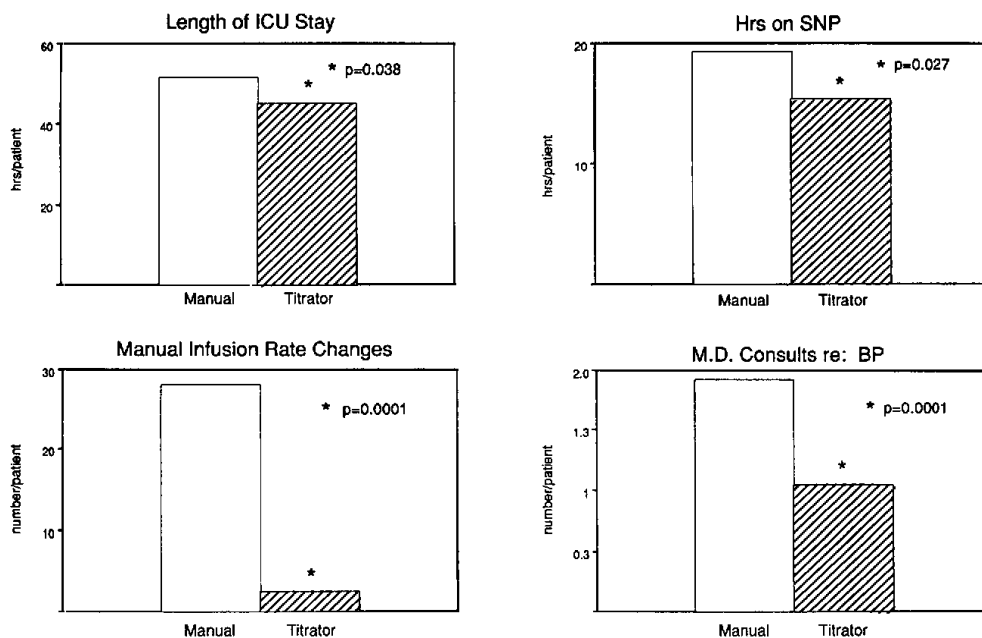


Figura 2.17 Comparazione dei dati riportati dal controllo manuale e dal controllo computerizzato (Riprodotta da Chitwood, 1992)

Come mostra la figura della pagina precedente, la procedura a controllo automatizzato riduce anche il tempo di degenza nel reparto di terapia intensiva, approssimativamente di 5 ore, elimina quasi totalmente la necessità di cambiamento manuale della velocità di infusione, decrementa la durata della terapia con SNP, di circa 3 ore, e fa abbassare di un terzo il numero di volte in cui il medico viene chiamato per problemi relativi alla pressione sanguigna. Questa tecnologia ingegneristica, come si è visto, può consentire un accurato e sostenuto controllo della pressione sanguigna, diminuendo il tempo necessario per il controllo al personale medico, che può così occuparsi di altre mansioni inerenti alla cura del paziente. Quindi, anche nel caso in cui il sistema a controllo automatico con supervisore venga utilizzato nel post-operatorio di un reparto di cardiocirurgia, i vantaggi apportati sono notevoli, e migliorano la degenza del paziente.

### **2.3 Controllo della pressione arteriosa e polmonare durante la cardiocirurgia usando la strategia di controllo a multi farmaco**

Per pazienti emodinamicamente instabili, le cui condizioni richiedono il trattamento con più di un farmaco, come si è visto nel capitolo precedente, è stato progettato il sistema di controllo a multi farmaco. Questo sistema è stato testato durante la cardiocirurgia su un campione di 30 pazienti (Hoeksel, 1999). La maggior parte di pazienti è di sesso maschile (20 su 30), con peso variante tra i 42 e i 100 kg ed età compresa tra i 41 e 77 anni. Il tipo di operazioni a cui sono stati sottoposti sono di bypass coronario (18 pazienti), di chirurgia valvolare (10 pazienti), o di altri tipi di intervento (2 pazienti). Tutti i pazienti sono stati anestetizzati mediante gli stessi farmaci e ventilati con ossigeno ad una velocità di 15 respiri/minuto, per mantenere una tensione arteriosa di CO<sub>2</sub> entro un certo valore deciso a priori. La pressione polmonare e la pressione arteriosa sono state monitorate

mediante cateteri, uno nell'arteria polmonare e l'altro nell'arteria radiale, e il loro valore dato in ingresso al sistema di controllo a multi farmaco che è stato collegato a una pompa di infusione, che a sua volta ha infuso i farmaci attraverso il catetere dell'arteria polmonare. Il tempo morto di infusione è stato ridotto al minimo, mediante l'utilizzo di grandi volumi di farmaco a basse concentrazioni, avendo cura di spurgare tutte le linee di infusione all'avvio, scegliendo tali linee il più corte possibile e mediante l'aggiunta di un'infusione continua alla linea di infusione. Come misura di sicurezza nel caso di malfunzionamento del sistema, sono state tenute le concentrazioni dei farmaci da infondere ad un basso livello. Ai pazienti che hanno subito un'operazione di bypass polmonare è stata somministrata in via aggiuntiva un'infusione di NTG per evitare lo spasmo delle arterie mammarie e coronarie. Il controllo manuale del Dobu è stato usato nei pazienti normotesi con bassa gittata cardiaca. Se MPAP è diminuita al di sotto di 18-20 mmHg è stato infuso manualmente un ulteriore volume di Dobu. All'inizio dell'operazione, l'anestesista ha selezionato i valori di pressione arteriosa e polmonare voluti ed ha selezionato, inoltre, i controllori di pressione sanguigna che possono essere attivati dalle regole di priorità. Solitamente i controllori autorizzati sono: MAP-SNP per pazienti con ipertensione sistemica, MAP-NTG per pazienti ipertesi ischemici, MPAP-NTG per controllare pazienti con alta pressione polmonare secondaria causata da un' insufficienza cardiaca ventricolare sinistra o da difetti della valvola mitrale, MAP-DOBU per monitorare la pressione arteriosa secondaria in pazienti con piccoli difetti di gittata, MAP-NAD per il monitoraggio della bassa pressione arteriosa in presenza di un'elevata portata cardiaca derivante da shock anafilattico. Il controllo automatico è stato lasciato libero di agire durante tutta la durata dell'intervento, eccetto che nel momento in cui è stato fatto il bypass.

Le figure seguenti mostrano questo tipo di controllo su due diversi pazienti.

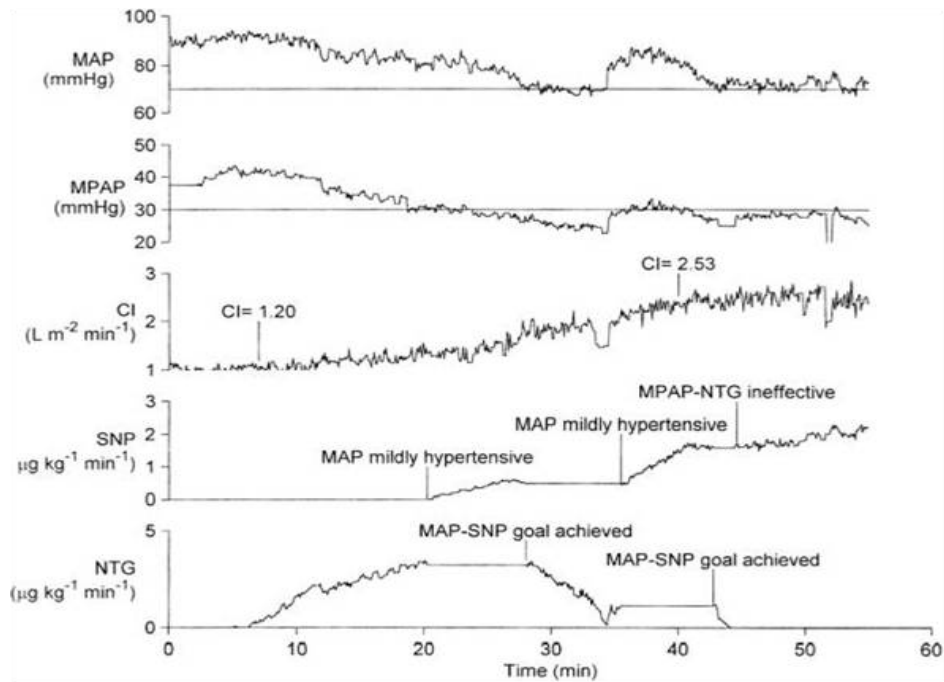


Figura 2.18 Risultato del controllo del sistema multi farmaco prima dell' impianto di bypass cardiaco (Riprodotta da Hoeksel, 1999)

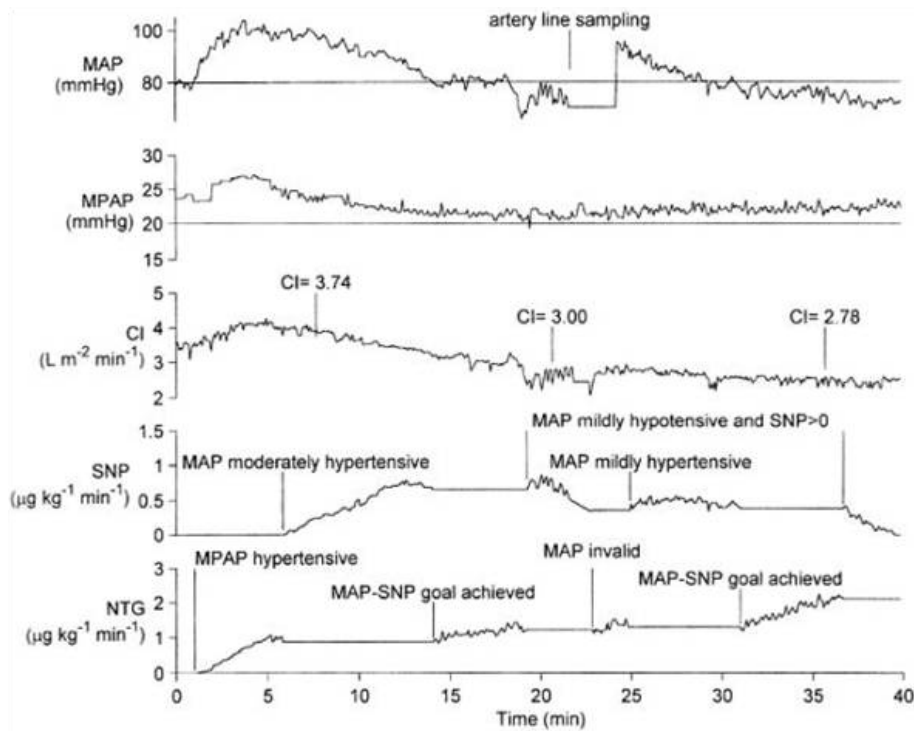


Figura 2.19 Risultato del controllo del sistema multi farmaco dopo l'impianto di bypass cardiaco (Riprodotta da Hoeksel, 1999)

La prima figura mostra il controllo su un paziente con insufficienza cardiaca allo stato terminale e con frazione di eiezione del ventricolo sinistro pari al 12% prima dell'innesto di bypass. Come si può notare l'anestesista seleziona il controllore MPAP-NTG all'inizio dell'operazione e il controllore MAP-SNP a minuto 20. Inizialmente il controllore MPAP-NTG, l'unico acceso, controlla la MPAP infondendo NTG per far rientrare la MPAP entro il valore desiderato. Quando viene acceso il controllore MAP-SNP, riscontrata un'ipertensione media, il controllore MPAP-NTG con priorità più bassa viene interrotto e fatto restare costante fino a quando il controllore MAP-SNP non raggiunge il suo obiettivo di portare la MAP al livello desiderato. Dopo questo, MAP-SNP viene fatto rimanere costante e il controllore MPAP-NTG riprende il controllo diminuendo la velocità di infusione di NTG per via di un decremento di MPAP, fino a che il controllore MAP-SNP, riscontrando un episodio di ipertensione media della MAP, non lo interrompe nuovamente facendolo rimanere costante fino a quando non raggiunge l'obiettivo di portare MAP entro il valore desiderato. Prima del minuto 45 il controllore MPAP-NTG viene spento dall'anestesista, e il controllore MAP-SNP riprende la sua funzione di controllo. La seconda figura mostra un paziente con frazione di eiezione del ventricolo sinistro pari al 20% dopo l'intervento di bypass. Entrambi i controllori MAP-SNP e MPAP-NTG sono accesi dall'inizio. Si può notare che, per via delle regole di priorità, fino a quando la MAP è nei limiti il controllore MPAP-NTG controlla la pressione polmonare, poi però, quando la MAP esce dall'intervallo desiderato MPAP-NTG viene interrotto e lasciato a livello costante fino a che il controllore MAP-SNP non adempie il suo obiettivo. Questo scambio di funzioni avviene varie volte. Come si nota, circa al minuto 23 la linea arteriosa viene persa e il controllore MAP-SNP rimane costante mentre prende il sopravvento il controllore MPAP-NTG. Come abbiamo visto

intervallando i controllori ed utilizzando regole di priorità è stato possibile ottenere un controllo soddisfacente sia della pressione arteriosa che della pressione polmonare durante la pratica chirurgica. Quindi lo scopo di controllare contemporaneamente la pressione arteriosa e polmonare è stato raggiunto, potendo monitorare in modo automatico anche pazienti con profili emodinamici instabili.



## Conclusione

Dai pionieristici lavori di Sheppard del 1970 notevoli passi in avanti sono stati fatti nel campo del controllo automatizzato della pressione sistemica. Come si è visto, i programmi di controllo per questo tipo di regolazione nell'ambiente cardiocirurgico non sono di facile realizzazione, poiché questo genere di ambiente richiede risposte veloci e affidabili. Per rispettare i criteri di velocità richiesti, in letteratura è stato quindi proposto, un controllore robusto e aggressivo, a cui è stato affiancato un supervisore che agisce come rete di sicurezza per tutti i disturbi che possono presentarsi, senza far correre rischi al paziente. Questo tipo di sistema di controllo, composto da controllore e supervisore, è stato poi sottoposto a numerosi studi clinici, prima utilizzando simulazioni e test su cani, e poi sperimentandolo sui pazienti di reparti cardiocirurgici di vari centri ospedalieri (Chitwood, 1992; Martin 1992b, Hoeksel 2001). Dall'analisi di questi studi, si può concludere che questo tipo di sistema di controllo è affidabile e apporta notevoli miglioramenti rispetto al controllo manuale. Infatti, sia che venga utilizzato durante un intervento cardiocirurgico, sia che venga utilizzato nel periodo post-operatorio porta a un miglioramento della stabilità emodinamica del paziente. Inoltre, nel caso in cui venga utilizzato nel post-operatorio, esso accorcia i tempi di degenza nel reparto di terapia intensiva, riduce il numero di emorragie, fa riscontrare un calo del numero di prodotti trasfusionali infusi e diminuisce il numero di volte in cui il medico viene chiamato per complicazioni riguardanti la pressione. Ulteriore passo in avanti è stato fatto in questo campo, con la realizzazione di un sistema che permette di controllare non solo la pressione arteriosa ma anche quella polmonare (Hoeksel, 1999). Tale sistema è utile nei casi in cui i pazienti presentino condizioni di instabilità emodinamica, con conseguente necessità di essere trattati con l'utilizzo di più farmaci. Il sistema preso in analisi permette quindi

di infondere più farmaci, ad intervalli alternati, e deriva dall'unione di regole di priorità e di sistemi di infusione a singolo farmaco. Anche l'analisi fatta sui risultati dei test effettuati su questo nuovo sistema mostra che esso è affidabile e controlla in modo soddisfacente la pressione arteriosa e polmonare. Ulteriori studi dovranno comunque essere condotti per permettere a questo sistema di controllo di controllare simultaneamente la pressione arteriosa, la pressione polmonare e la portata cardiaca. Al momento, questo tipo di realizzazione non è possibile per via della mancanza di un controllore affidabile per la misura continua della portata cardiaca. Appena sarà disponibile, un tipo di controllore a singolo farmaco di questo genere, mediante l'utilizzo di semplici regole di priorità, esso potrà essere integrato nel sistema a multi farmaco analizzato in questo elaborato. Ci si aspetta che questo tipo di regolazione permetterà un ulteriore miglioramento della prognosi del paziente.

# Bibliografia

- J. M. Arnspanger, B. C. McInnis, J. R. Glover, and N. A. Norman, "Adaptive control of blood pressure, " IEEE Tran. Biomed. Eng., vol. BME-30, pp. 168-176, 1983
- G. Avanzolini, "Strumentazione biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura", Patron Editore, 1998
- W. R. Chitwood, D. M. Cosgrove III, R. M. Lust and the Titrator Multicenter Study Group, "Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postoperative hypertension, " Ann. Thorac. Surg., vol. 54, pp. 517-522, 1992
- W. G. HE, H. Kaufman, and R. Roy, "Multiple model adaptive control procedure for blood pressure control, " IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-33, pp. 10-19, Jan. 1986
- S. A. A. P. Hoeksel, J. A. Blom, J. G. Maessen, J. R. C. Jansen, J. J. Schreuder, "Automated infusion of vasoactive and inotropic drugs to control arterial and pulmonary during cardiac surgery, " Crit. Care Med., vol. 27, pp. 2792-2798, 1999
- S. A. A. P. Hoeksel, J. A. Blom, J. R. C. Jansen, J. G. Maessen and J. J. Schreuder, " Computer control versus manual control of systemic hypertension during cardiac surgery, " Acta Anaesthesiol Scand, vol. 45, pp. 553-557, 2001
- H. Kaufman, R. Roy, and X. Xu, "Model reference adaptive control of drug infusion rate, " Automatica, vol. 20, pp. 205-209, 1984
- A. J. Koivo, "Microprocessor-based controller to pharmacodynamical applications, " IEEE Trans. Automat. Contr., vol. AC-26, pp. 1208-1213, 1981
- J. E. Mandel, "The development of a tool for simulation of the effects of close-loop control of arterial blood pressure with

sodium nitroprusside, ” Master’s thesis, Dep. Appl. Mech. Eng. Sci., Univ. California, San Diego, 1985

- J. F. Martin, A. M. Schneider, J. E. Mandel, R. J. Prutow, and N. T. Smith, “A new cardiovascular model for real-time applications, ” Trans. Soc. Comput. Simulation, vol. 3, pp. 31-66, 1986
- J. F. Martin, A. M. Schneider, and N. T. Smith, “Multiple-Model adaptive control of blood pressure using sodium nitroprusside , ” Trans. Biomed. Eng., vol. BME-34, pp. 603-611, 1987
- J. F. Martin, A. M. Schneider, M. L. Quinn, and N. T. Smith, “Improved safety and efficacy in adaptive control of arterial blood pressure through the use of a supervisor, “ Trans. Biomed. Eng., vol. 39, 1992
- J. F. Martin, N. T. Smith, M. L. Quinn and A. M. Schneider, “Supervisory adaptive control of arterial pressure during cardiac surgery, ” Trans. Biomed. Eng., vol. 39, 1992
- L. J. Meline, D. R. Westenskow, N.L. Pace, and M. N. Bodily, “Computer controlled regulation of sodium nitroprusside infusion, ” Anesth. Analg., vol. 64, pp. 38-42, 1985
- L. C. Sheppard, “Computer control of the infusion of vasoactive drugs, ” Ann. Biomed. Eng., vol. 8, pp. 431-444, 1980
- D. U. Silverthorn, “Fisiologia. Un approccio integrato”, Casa Editrice Ambrosiana
- G. I. Voss, P. G. Katona, and H. J. Chizek, “Adaptive multivariable drug delivery control of arterial pressure and cardiac output in anesthetized dogs, ” IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. BME-34, pp. 617-623, 1987