

(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00185**

(22) Data de depozit: **11/04/2022**

(41) Data publicării cererii:
30/10/2023 BOPI nr. **10/2023**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN
CLUJ-NAPOCA, STR.MEMORANDUMULUI
NR.28, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **IONESCU CLARA MIHAELA,
HOOGSTRAAT, NR.175, 9570 LIERDE, BE;**

• **MURESAN CRISTINA-IOANA,
STR.TULGHEȘULUI NR.10, AP.3,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **DULF EVA- HENRIETTA, STR. LIVEZII
NR. 28, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;**
• **BIRS ISABELA-ROXANA, STR.GIRLEI
NR.2, SIBIU, SB, RO;**
• **MUNTEANU RADU IOAN,
STR.ALEXANDRU VLAHUȚĂ, BL.LAMA C,
AP.65, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(54) **STAND EXPERIMENTAL PENTRU CONTROLUL AUTOMAT AL ANESTEZIEI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un stand experimental pentru testarea diferitelor strategii de control automat al anesteziei. Standul experimental, conform invenției, este alcătuit din două componente principale: un simulator (1) al unui pacient și un sistem (2) de control care monitorizează semnele vitale ale pacientului și ajustează automat dozarea medicamentelor, pe baza unui algoritm de control, în care simulatorul (1) pacientului este implementat pe un calculator, fiind o aplicație care simulează efectele unor medicamente precum analgezice, sedative, relaxante musculare asupra stării de hipnoză, analgezie și blocaj neuromuscular ale unui pacient aflat sub anestezie, variabilele măsurate fiind transmise apoi sistemului (2) de control, reprezentat de un microcontroler, comunicarea între cele două componente fiind realizată cu ajutorul unui cablu (3) USB.

Revendicări: 5
Figuri: 4

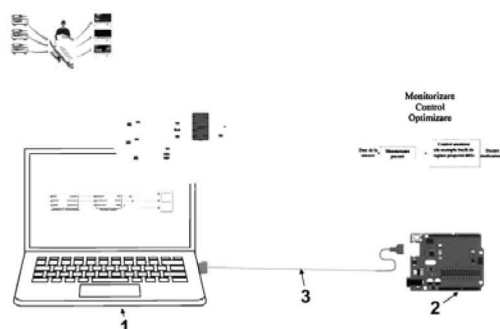
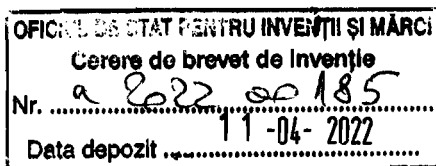


Fig. 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



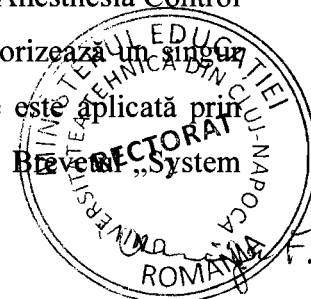


STAND EXPERIMENTAL PENTRU CONTROLUL AUTOMAT AL ANESTEZIEI

Invenția se referă la un stand experimental care să permită testarea diferitelor strategii de control automat în anestezie. Analiza sistemelor de control și a rezultatelor poate reprezenta un pas important în implementarea unor astfel de sisteme de control automat în practică.

Obiectivul primar al anesteziei constă în confortul pacientului, reducerea efectelor secundare și evitarea supradozajului. Un control suboptimal și eficient al dozelor de sedative/analgezice/relaxante musculare are un impact negativ asupra pacientului, implicând în același timp o creștere a costurilor. Anestezia este intens utilizată la pacienții aflați în terapie intensivă, în special la cei ventilați mecanic. Există o varietate de abordări legate de medicamentele folosite, metode de monitorizare, protocoale, în special pentru a satisface cerințele diferite ale pacienților. O soluție de a unifica aceste abordări variate, legate de varietatea intra și inter-pacient, constă în utilizarea unor sisteme de control automat care să asigure o abordare personalizată. Studii teoretice realizate până la ora actuală în acest domeniu au demonstrat eficiența unor astfel de sisteme de control automat care să asiste anestezistul în dozarea optimă a medicamentelor (sedative, analgezice, blocante/relaxante musculare), așa cum rezultă din referințele [1,2,3,4,5,6,7]. La nivelul UE există și studii clinice care atestă beneficiile unor astfel de sisteme de control automat [8,9].

Există propuneri de brevete în această temă, dar toate diferite de propunerea actuală. Brevetul „Computer Controlled Pediatric Regional Anesthesia” [10] pune accentul pe administrarea unui stimul electric și efectul acestuia asupra nervului sciatic. În brevetul „Drug delivery apparatus comprising an automated response monitoring system” [11] se urmărește doar monitorizarea sedării pacientului și menținerea sedării folosind un singur medicament. Brevetele „Automatic Control System And Method For The Control Of Anesthesia” [12] și „Drug Delivery In Association With Medical Or Surgical Procedures” [13] presupun monitorizarea și ajustarea în trepte a dozelor de medicamente, fără a se utiliza un sistem de decizie complet automatizat, așa cum se consideră în propunerea de față. Brevetul „Closed-Loop Inhalation Anesthesia Control System” [14] presupune un sistem de control automat care monitorizează un singur semnal vital al pacientului și ajustează doza de medicament care este aplicată prin inhalare și nu intravenos, cum se consideră în propunerea actuală. Brevetul „System



For Delivering Anesthesia Drugs To A Patient” [15] presupune planificarea dozelor de medicamente și analiza efectelor acestora înainte ca acestea să fie administrate pacientului. Nu este practic implementat un sistem de control automat.

Spre deosebire de brevetele existente în domeniu, propunerea actuală se referă la un dispozitiv ce permite cadrelor medicale să testeze și să analizeze rezultatele posibil a fi obținute prin utilizarea controlului automat al anesteziei intravenoase. Propunerea actuală, în comparație cu brevetele existente, presupune administrarea a trei medicamente simultan (propofol, remifentanil și atracurium) și monitorizarea și controlul a trei semnale vitale ale pacientului. O altă caracteristică este faptul că sistemul este unul personalizat, putând fi ușor adaptat pentru a analiza și testa controlul automat pentru o gamă largă de pacienți adulți.

Pentru a facilita acceptarea pe scară largă a unor astfel de dispozitive în mediul clinic din România, dispozitive care să asigure un mediu confortabil și sigur al pacientului în terapie intensivă, este necesară dezvoltarea unui stand experimental care să permită studiul controlului automat, cât mai aproape de realitatea clinică. Nu sunt însă cunoscute la ora actuală informații cu privire la existența unor standuri experimentale care să permită aceste studii. Astfel, cercetarea în acest domeniu este îngreunată.

Problemele tehnice pe care le rezolvă invenția de față constau în realizarea unui stand experimental care să simuleze un sistem de control automat ce ar putea fi folosit în saloanele de Terapie Intensiva pentru a monitoriza semnale precum indicele bispectral (BIS- un indicator al sedării pacientului), EEG și altele, care sunt ulterior folosite pentru a indica nivelul de agitație și sedare pe Scala Richmond (RASS corelat cu BIS și utilizat ca indicator pentru evaluarea analgeziei) și nivelul de blocaj neuromuscular (NMB). În plus, standul experimental ar permite analiza sistemului de control automat fără a dăuna pacientului și evaluarea abilității acestui sistem de control de a menține aceste semnale la valorile de referință impuse de anestezist, prin ajustarea continuă și automată a dozelor de medicamente, în prezența unor incertitudini legate de variabilitatea intra și inter-pacient. Aceste incertitudini, precum și efectul medicamentelor asupra BIS, RASS și NMB sunt redade de un simulator pacient, realizat pe baza studiilor clinice și experimentale [10].

Standul experimental este compus din două dispozitive care vor comunica prin intermediul unor cabluri USB. Primul dispozitiv este un calculator unde se va rula aplicația de simulator pacient. Aceasta este realizată în mediul de programare Matlab.



iar pentru utilizarea efectivă în buclă închisă necesita un mediu de programare specific (Matlab). Cel de-al doilea dispozitiv este un microcontroller Arduino având 3 funcții: 1. monitorizare a stării pacientului (semnale din simulatorul implementat pe calculator) prin interfațarea USB; 2. Implementare algoritmi de control prin relații de recurență; 3. Actualizare doze medicamente și re-evaluarea efectelor prin interfațarea USB.

Standul experimental conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- Controlul fazei de inducție. Inițierea monitorizării parametrilor BIS, RASS și NMB urmată de inducția propriu-zisă: administrarea unui hipnotic - obținerea hipnozei, administrarea unui relaxant muscular, administrarea unui opioid - obținerea analgeziei. Dozele medicamentelor se stabilesc automat, în funcție de valorile BIS, RASS și NMB impuse ca și referințe, precum și în funcție de caracteristicile dorite (fără suprareglaj, timp de răspuns de 3-4 minute).
- Controlul fazei de menținere, cu posibilitatea de detectare a unei probleme și soluționarea acesteia: Sistemul de control detectează o variație în semnalele monitorizate și ajustează un medicament corespunzător soluționării problemei detectate. Din punct de vedere al controlului și al modelului, detectarea unei probleme se traduce prin prezența unei perturbații în profilul semnalelor monitorizate.
- Controlul fazei de trezire: În acest caz, pacientului îi revine starea de conștiență, dozarea medicamentelor fiind stopată. Se continuă monitorizarea cu semnalarea problemelor prin generarea automată a unei alarme în cazul în care semnalele monitorizate ies din gama acceptată și considerată sigură pentru pacient.

În continuare se prezintă un exemplu de realizare a invenției în legătură cu figurile de la 1 la 4, care reprezintă:

Figura 1. Designul standului experimental

Figura 2. Simulator pacient

Figura 3. Interfațare comunicare simulator pacient – sistem de control (calculator-microcontroller)

Figura 4. Sistem de monitorizare și control

Standul experimental conform invenției este format din două componente principale: calculator 1 care simulează dinamica pacientului și un sistem de anestezie și



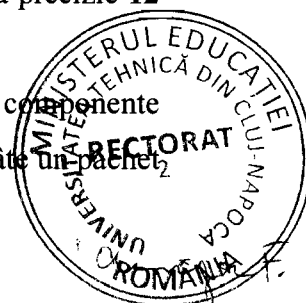
microcontroller **2** care implementează sistemul de monitorizare și control (*Figura 1*). Cele două componente sunt conectate prin USB **3**.

Simulatorul de pacient **4** consta dintr-o aplicație Matlab, care modelează efectele sinergice și antagoniste ale medicamentelor utilizate și efectul acestora asupra unor parametri precum BIS, RASS și NMB (*Figura 2*).

Configurarea calculatorului **1** necesită mediul de programare Matlab, Simulink. Acesta cuprinde 2 componente principale. Prima componentă implementează simulatorul de pacient **4**, iar cea de-a doua interfațarea **5** și comunicarea cu sistemul de control implementat pe microcontroller (*Figura 3*). Acest simulator a fost prezentat în [10], ca și aplicație open-source pentru simularea unui pacient sub anestezie (fără sistem de control automat).

Interfațarea calculator- microcontroller se realizează prin blocuri Simulink de tip Serial Send **6** și Serial Receive **7**. Pentru trimiterea informațiilor la sistemul de control, semnalele de ieșire (y1-BIS, y2-RASS și y3-NMB) sunt convertite din semnale în dublă precizie (32 biți, specific Simulink) în semnale în simplă precizie (16 biți, specific microcontroller). Convertirea semnalelor în simplă precizie se realizează în blocuri specifice Simulink **8** care realizează în același timp și eșantionarea semnalelor. Multiplexorul **9** combină valorile tuturor celor trei semnale măsurate (BIS, RASS și NMB) într-un singur vector. Acesta multiplexor este necesar deoarece comunicarea pe interfața serială se face printr-un șir de biți uni-dimensionali. Vectorul de date este apoi trimis prin blocul Serial Send **6** și interfața serială **3**, menținându-se ordinea celor trei semnale. Fiecare valoare a semnalelor măsurate este reprezentată de 32 biți, trimiși ca un grup de 4 pachete, fiecare conținând 8 biți. În blocul de configurare serială **10**, este necesar să se specifice viteza (baud rate) și se selectează portul pe care este conectat microcontrollerul **2**. Acesta va calcula noile valori pentru dozele de medicamente, în baza unui algoritm de control, și va plasa aceste valori într-un vector ce va fi trimis înapoi prin interfața serială **3** către calculatorul **1**, la simulatorul pacient **4**. Interfațarea **5** cu microcontrollerul din mediul de programare Simulink conține un bloc de Serial Receive pentru recepționarea datelor în simplă precizie. Demultiplexorul **11** va descompune datele în 3 semnale corespunzătoare noilor valori pentru propofol -u1, remifentanil-u2 și atracurium- u3. Semnalele sunt apoi convertite în dublă precizie **12** și eșantionate corespunzător **13**.

Sistemul de control implementat pe microcontrollerul **2** are 3 componente principale (*Figura 4*). Funcția de monitorizare citește de pe portul serial câte un pachet



de 8 biți care este salvat într-o structură de tip *union*. O dată ce toți cei 32 de biți au fost receptionați, vor fi interpretați ca o valoare în simplă precizie. Cea de-a doua componentă constă în algoritmul de control. Acesta este implementat ca o relație de recurență obținută dintr-o funcție de transfer a regulatorului PID. *Figura 4* conține un exemplu de algoritm de control, pentru o buclă de reglare propofol-BIS. Parametrii regulatorului pot fi calculați folosind diferite metode disponibile în literatura de specialitate. Cea de-a treia componentă a sistemului de control realizează funcția de trimitere a informațiilor înapoi la calculatorul 1. Procedura este similară celei de monitorizare, fiind trimis un vector de 32 biți constând în 4 pachete de 8 biți.

Referințe

1. M. Ghita, M. Neckebroek, C. Muresan and D. Copot, "Closed-Loop Control of Anesthesia: Survey on Actual Trends, Challenges and Perspectives," IEEE Access, vol. 8, pp. 206264-206279, 2020
2. Merigo L, Beschi M, Padula F, Latronico N, Paltenghi M, Visioli A. Event-Based control of depth of hypnosis in anesthesia. *Comput Methods Programs Biomed.* 2017 Aug;147:63-83.
3. H. Araujo, B. Xiao, C. Liu, Y. Zhao, and H. K. Lam. Design of type- 1 and interval type-2 fuzzy PID control for anesthesia using genetic algorithms. *Journal of Intelligent Learning Systems and Applications*, 4:70–93, 2014.
4. Navarro-Guerrero, G.; Tang, Y. Fractional-Order Closed-Loop Model Reference Adaptive Control for Anesthesia. *Algorithms* 2018, 11, 106
5. Erwin Hegedus, Isabela Birs, Cristina Muresan (2021), Fractional Order Control of the Combined Anaesthesia-Hemodynamic System: a Preliminary Study, *IFAC-PapersOnLine*, vol. 54, no. 15, pp. 19-24
6. Patel B.J., Patel H.G. (2020) Design of CRONE-Based Fractional-Order Control Scheme for BIS Regulation in Intravenous Anesthesia. In: George V., Roy B. (eds) *Advances in Control Instrumentation Systems. Lecture Notes in Electrical Engineering*, vol 660. Springer
7. C. M. Ionescu, R. De Keyser, et al. Robust predictive control strategy applied for propofol dosing using BIS as a controlled variable during anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(9):2161– 2170, 2008



8. Merigo, Luca; Padula, Fabrizio; Latronico, Nicola; Paltenghi, Massimiliano; Visioli, Antonio: 'Event-based control tuning of propofol and remifentanyl coadministration for general anaesthesia', IET Control Theory & Applications, 2020, 14, (19), p. 2995-3008
9. Neckebroek M, Ionescu CM et al. A comparison of propofol-to-BIS post-operative intensive care sedation by means of target controlled infusion, Bayesian-based and predictive control methods: an observational, open-label pilot study. J Clin Monit Comput. 2019 Aug;33(4):675-686.
10. CHARDON M.K; JOHNSON M.D.; HECKMAN C.; SURESH S. Computer controlled pediatric regional anesthesia US10751469B2
11. MARTIN JAMES F. NZ552435A Drug delivery apparatus comprising an automated response monitoring system
12. HEMMERLING THOMAS. CA2740990A1 Automatic Control System and Method for the Control of Anesthesia
13. HICKLE RANDALL S. US2009314290A1 Drug Delivery in Association with Medical or Surgical Procedures
14. LI HONG. WO2018166481A1 Close loop Inhalation Anesthesia Control System
15. TOLVANEN-LAAKSO H.; PESU L.; UUTELA K.; RANTALA B.; ROSSI R. US2007149953A1 System for Delivering Anesthesia Drugs to a Patient
16. Ionescu C, Neckebroek M, Ghita Mi, Copot D, (2021) An Open Source Patient Simulator for Design and Evaluation of Computer Based Multiple Drug Dosing Control for Anesthetic and Hemodynamic Variables IEEE Access; 10.1109/ACCESS.2021.3049880



REVENDICĂRI

1. Stand experimental compus din două dispozitive - un calculator (1) și interfațarea (5) cu un al doilea dispozitiv reprezentat de un microcontroller (2), **caracterizat prin aceea că** implementează un *simulator de pacient* care simulează efectele medicamentelor (analgezice, sedative, relaxante musculare) asupra stării de hipnoză, analgezie și blocaj neuromuscular ale unui pacient aflat sub anestezie și un *sistem de monitorizare și control automat în anestezie*, care monitorizează semne vitale ale pacientului, respectiv ajustează dozarea medicamentelor în mod automat; asigurând o analiză, optimizare, testare și validare a unui sistem de control care asistă anestezistul în toate cele trei faze ale anesteziei: inducție, menținere și revenire din anestezie.
2. Sistem de control al celor trei faze de anestezie al standului experimental pentru controlul automat al anesteziei, **caracterizat prin aceea că** permite testarea strategiilor de control automat personalizate în anestezie, având ca și semnale de intrare semnele vitale ale pacientului care indică nivelul de agitație și sedare pe Scala Richmond, respectiv nivelul de blocaj neuromuscular, iar semnalul de ieșire este doza optimă de medicament necesar, iar algoritmi de control ajustează aceste doze în funcție de valorile de nivel de sedare impuse de anestezist, respectiv asigură posibilitatea de detectare a unei probleme și ajustarea medicamentului corespunzător soluționării problemei detectate.
3. Stand experimental pentru controlul automat al anesteziei, **caracterizat prin aceea că** modulul de monitorizare este inclus în sistemul de control al anesteziei.
4. Stand experimental pentru controlul automat al anesteziei, **caracterizat prin aceea că** cel puțin o componentă a anesteziei este selectată dintr-un grup constând din hipnoză, analgezie și relaxare musculară.
5. Sistem de dozare, **caracterizat prin aceea că** în calculul dozei se folosește un indice de calitate a semnalelor vitale ale pacientului.



FIGURI

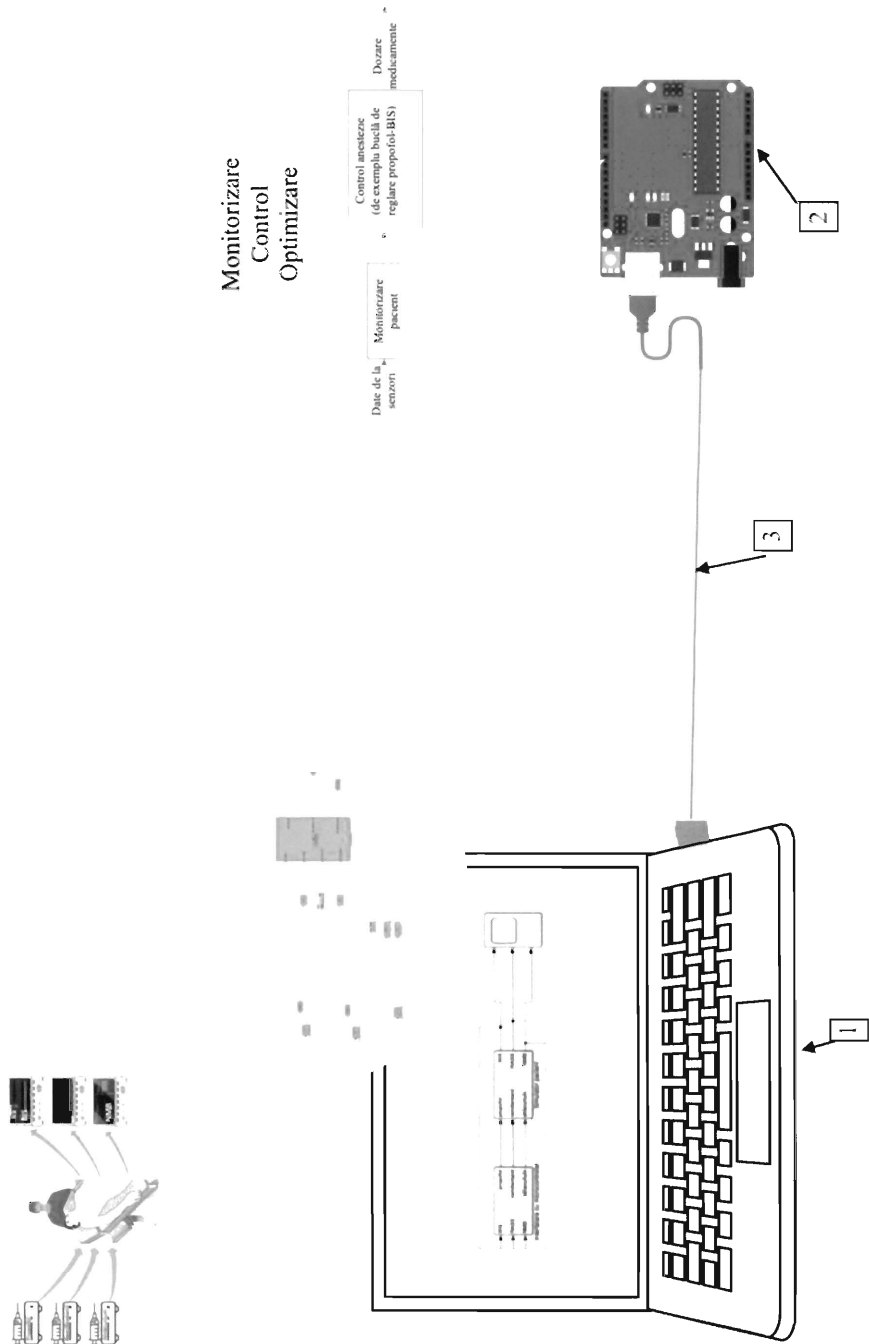


Fig. 1. Designul standului experimental



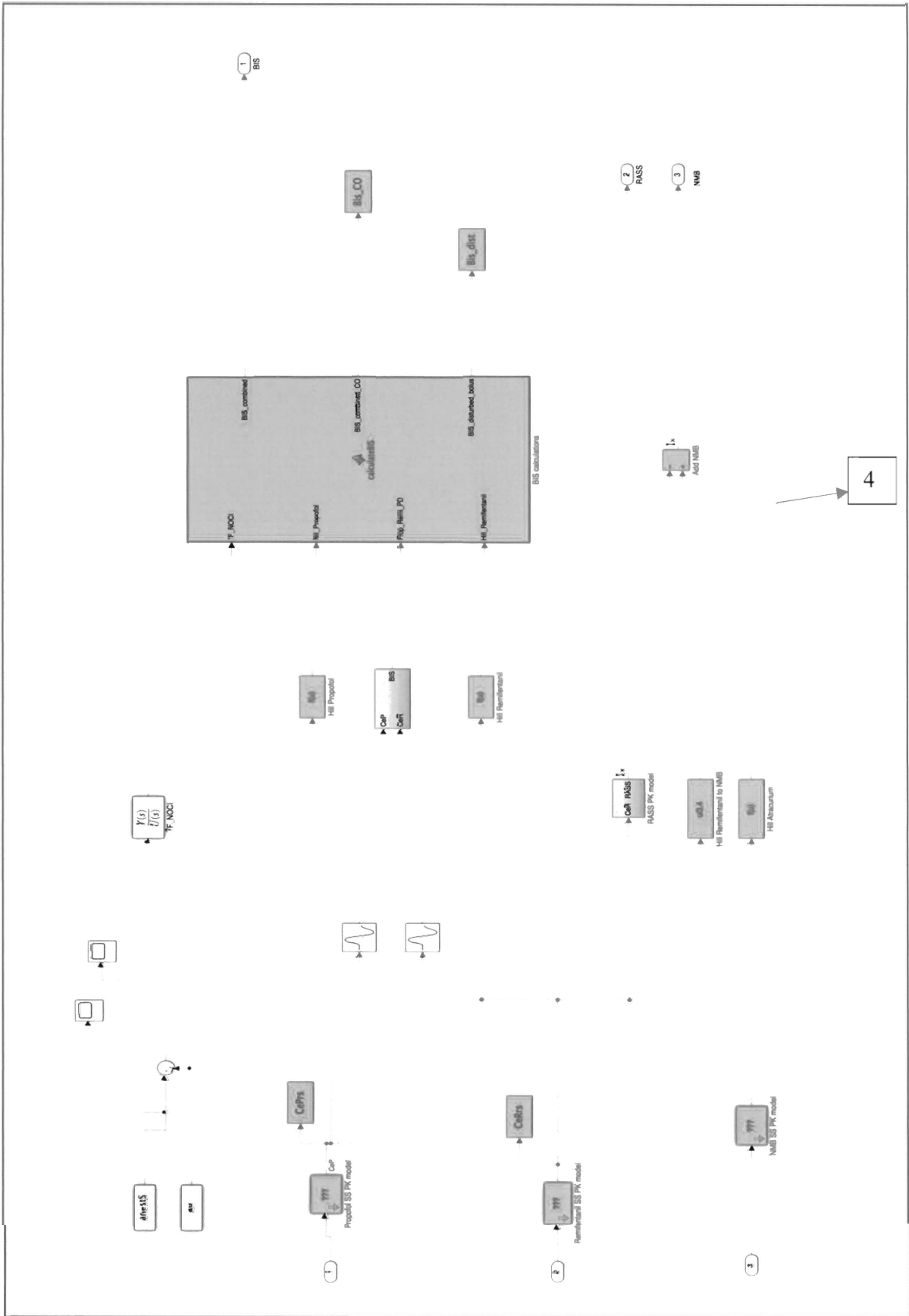


Fig. 2. Simulator pacient



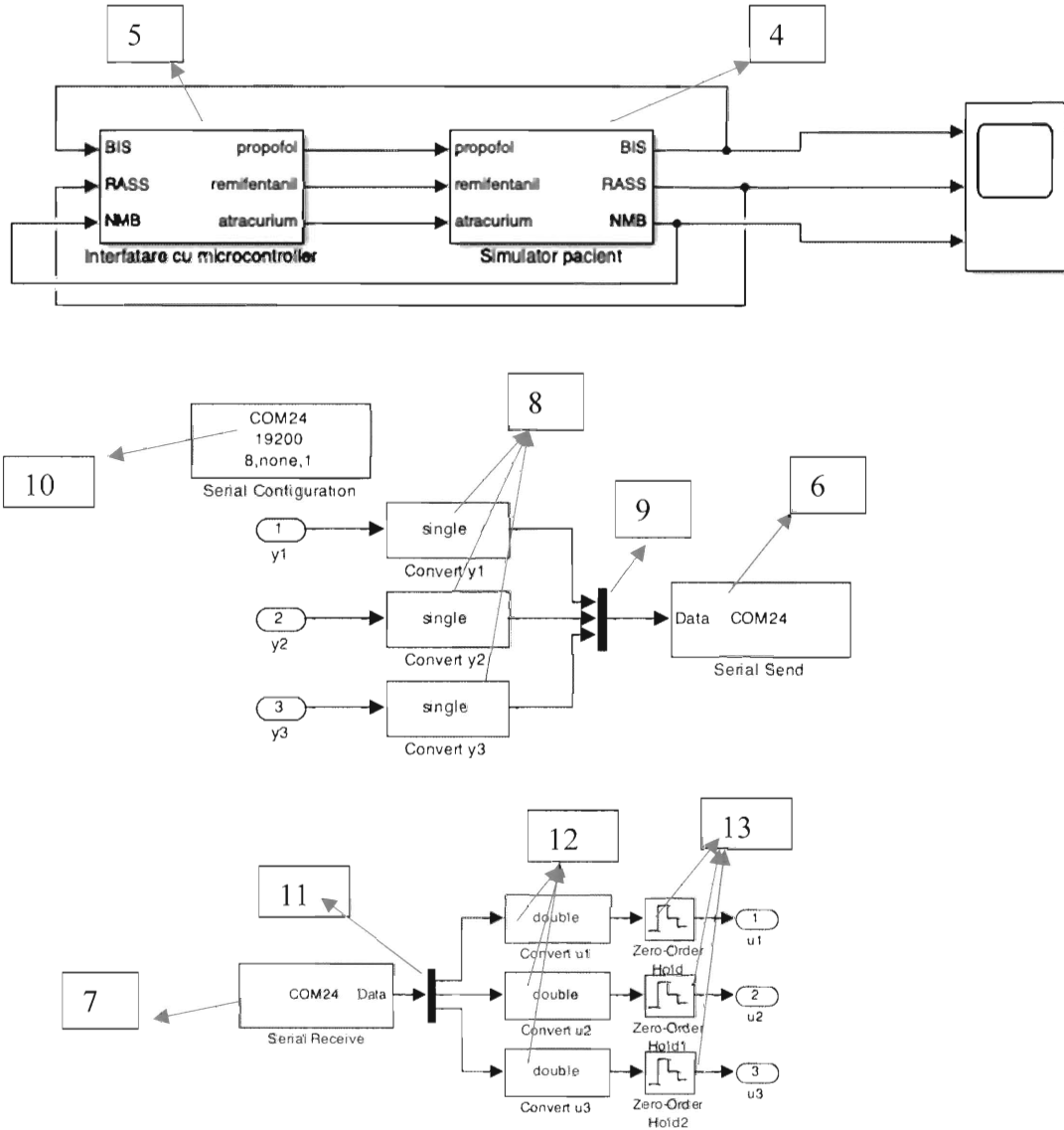


Fig. 3. Interfațare comunicare simulator pacient – sistem de control (calculator-microcontroller)



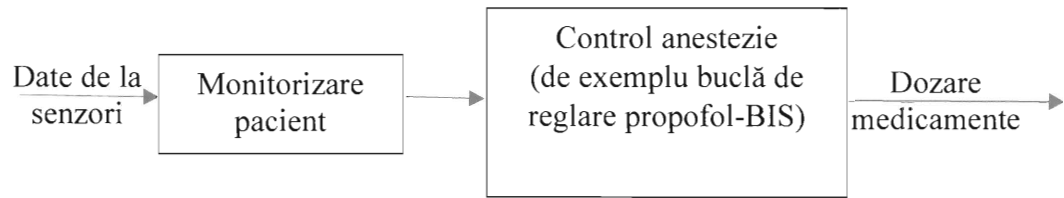


Figura 4. Sistem de monitorizare și control – schema bloc

