



Doctoral Thesis

Optimal modeling and drug administration for anesthesia in clinical practice

Author(s):

Sartori, Valentina

Publication Date:

2006

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005244049> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Doctoral Thesis ETH No. 16498

Optimal Modeling and Drug Administration for Anesthesia in Clinical Practice

A dissertation submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology

for the degree of
Doctor of Technical Sciences

presented by
Valentina Sartori
Dottore in Ingegneria Chimica, Politecnico di Milano
born 05.08.1977
citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Manfred Morari, examiner
P.D. Dr. Thomas Schnider, co-examiner
Prof. Dr. Heidi Wunderli-Allenspach, co-examiner

2006

Abstract

Considering the advantages obtained through the use of mathematical models in the clinical practice of anesthesia, this thesis proposes strategies for optimal parameter estimation of such models and for the consequent model-based definition of an ideal drug administration.

The goals of the work are summarized in Chapter 1.

For an easy understanding of the topics, the basic concepts of pharmacokinetic and pharmacodynamic are defined and described in Chapter 2.

In Chapter 3 we present two revolutionary methods for the optimal administration of multiple drugs for post-operative pain management.

The first method bases on a black-box algorithm, which uses the information retrieved from a group of combinations of the drugs of interest to identify new combinations to be tested to move towards the optimal analgesic point. The algorithm has been successfully applied in clinical practice.

The second methods is based on the development of a mathematical model describing the relationship between dose and effect for n drugs, as a function of their interactions. From the analysis of the model, guidelines for drug administration ensuring maximal benefits for the patient can be extracted.

In Chapter 4 we exploit the problem of large inter-patient variability in terms of response to drug administration. Such variability is associated to the incapability of pharmacokinetic and pharmacodynamic population models to correctly predict the response of the single individual. To compensate for that, we propose and test a strategy for the on-line individual identification of some of the model parameters.

In Chapter 5 we analyze the influence of the experimental conditions on parameter estimation of a pharmacokinetic model. Being such models used to dose drugs, a good estimation of their parameters is needed to guarantee safety of the patients. For this purpose, using analytical tools, we propose a framework to identify the experimental conditions providing optimal parameter estimation.

The main achievements and outlook are proposed in Chapter 6.

Sommario

Considerando i vantaggi ottenibili dall'utilizzo di modelli matematici nella pratica clinica dell'anestesia, questa tesi propone strategie per un'ottimale stima dei parametri e per la conseguente applicazione dei suddetti modelli nella definizione dell'ideale somministrazione dei farmaci.

Nel Capitolo 1 vengono definiti e brevemente descritti gli scopi del lavoro.

Per una più agevole comprensione dei temi trattati, i concetti chiave di farmacocinetica e farmacodinamica vengono definiti e descritti nel Capitolo 2.

Nel Capitolo 3 vengono proposti due rivoluzionari metodi per l'ottimale somministrazione di più farmaci, nel caso specifico del trattamento del dolore in sede postoperatoria.

Il primo metodo si basa su un algoritmo black-box, il quale utilizza le informazioni ottenute dall'analisi di un gruppo di combinazioni delle droghe in esame per determinare quali nuove combinazioni testare al fine di trovare la somministrazione ottimale.

Il secondo metodo è invece basato sullo sviluppo di un modello matematico atto a descrivere la relazione dose-effetto nel caso di simultanea somministrazione di più principi attivi, in funzione delle relative interazioni tra esse. L'analisi del modello fornisce indicazioni per un dosaggio delle droghe associato a massimo benessere del paziente.

Il problema della grossa variabilità della risposta dei pazienti alla somministrazione di droghe viene affrontato nel Capitolo 4. Tale variabilità è associata alla conseguente incapacità dei modelli, descrittivi la risposta media di una popolazione, di prevedere il comportamento del singolo paziente.

Per compensare tale effetto, viene proposta e testata una strategia per identificare on-line alcuni parametri del modello farmacodinamico per il singolo paziente.

Nel Capitolo 5 viene analizzata l'influenza delle condizioni sperimentali sulla stima dei parametri farmacocinetici. Essendo tali modelli utilizzati per il dosaggio dei farmaci, una buona stima di tali parametri è necessaria per garantire l'incolumità del paziente. A tal fine, utilizzando strumenti analitici, è stato sviluppato un paradigma per l'identificazione delle condizioni sperimentali associate a un'ottimale stima dei parametri.

Infine, nel Capitolo 6 vengono sintetizzati i principali obiettivi raggiunti e proposti spunti per il futuro lavoro di ricerca.