

**5. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
15.-16. Oktober 2004 in
Saarbrücken**



**„Automatisierte, tiefe Hypotension in der klinischen
Forschung“**

R. Kähler
Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Universität Rostock, Rostock, Deutschland
E-Mail: ralf.kaehler@mbst.uni-rostock.de

O. Simanski, A. U. Schubert
Institut für Automatisierungstechnik, Universität Rostock, Rostock, Deutschland

M. Janda, R. Hofmockel
Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universität Rostock, Rostock,
Deutschland

Band: „Tagungsband, Automed 2004“
Editors: W. I. Steudel
ISBN: 3-00-013509-X
Pages: 57-58

Automatisierte, tiefe Hypotension in der klinischen Forschung

R. KÄHLER¹, O. SIMANSKI², M. JANDA³, A. U. SCHUBERT², R. HOFMOCKEL³

¹ Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Universität Rostock
Albert Einstein-Straße 2, 18051 Rostock

² Institut für Automatisierungstechnik, Universität Rostock
Richard Wagner-Str. 31, 18119 Rostock

³ Klinik und Poliklinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universität Rostock,
Schillingallee, 18057 Rostock

E-Mail: ralf.kaehler@mbst.uni-rostock.de

EINLEITUNG

Im klinischen Alltag ist häufig die Absenkung des Blutdruckes auf ein gewünschtes Niveau notwendig. Dafür ist die Vasodilatation ein gebräuchlicher Wirkmechanismus. Eine Blutdrucksenkung ist jedoch auch über eine Blockierung der Beta-Rezeptoren möglich. Die Anwendung eines Beta-Blockers führt zu einer Inhibition des Herzmuskels und Senkung der Schlagfrequenz. In einer tierexperimentellen Studie wurden die Auswirkungen einer Minderperfusion des Darmes am Hausschwein untersucht. Dabei wurde eine Hypotension sowohl mit dem Vasodilator Natriumnitroprussid (SNP) als auch mit dem Beta-Blocker Esmolol-Hydrochlorid eingeleitet. Für die Durchführung der Versuche wurden sowohl ein Regelungssystem für die Hypotension mit Natriumnitroprussid als auch ein Regelungssystem für die Applikation von Esmolol-Hydrochlorid entwickelt. Nachfolgend sollen die Ergebnisse einer automatischen Senkung des Blutdruckes mit Esmolol-Hydrochlorid vorgestellt werden.

MATERIALIEN UND METHODEN

Die Infusion von Esmolol erfolgte über eine Spritzenpumpe Graseby 3400 und einen mehrlumigen, zentralen Venenkatheter zusammen mit einer Volumeninfusion (200 ml/h). Esmolol-Hydrochlorid wurde in einer Konzentration von 50 mg/ml verwendet. Für die Messung des arteriellen Blutdruckes in der Arteria femoralis stand ein Patientenmonitor Datex AS/3 zur Verfügung. Eine Messung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) erfolgte mittels Thermodilatation mit einem Pulsion Cold Monitor. Zusätzlich wurde ein PiCCO-Monitor der Firma Pulsion für eine kontinuierliche Messung des Pulsion-HZV eingesetzt.

Im Tierversuch wurden sowohl Identifikationsmessungen als auch automatische Regelungen des arteriellen Mitteldruckes (MAP) mit Esmolol am Hausschwein (30 - 40 kg) durchgeführt. Die Datenaufzeichnung von Infusionspumpe, AS/3 und PiCCO erfolgte über ein selbstentwickeltes Datenerfassungs- und Visualisierungstool. Die Regelung der Hypotension mit Natriumnitroprussid wurde mit einem selbststellenden, nicht-linearen PID-Regler durchgeführt und bereits in [Kähler2004] vorgestellt.

ERGEBNISSE

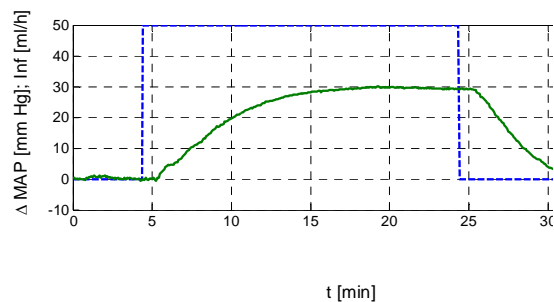


Abb. 1: Änderung des Blutdruckes bei konstanter Esmolol-Infusion (50 ml/h)

Als einfachstes Modell für einen unbekanntem Prozess kann ein Verzögerungssystem 1. Ordnung mit Totzeit verwendet werden [Ljung2003]:

$$G(p) = \frac{K_s}{1 + sT_s} e^{-sT_t}$$

Diese Approximation erwies sich hier als praktikabel (Abb. 1), eine schwellwertabhängige Gegenreaktion wie bei dem Einsatz eines Vasodilators [Slate1980], [Furutani1995], konnte nicht beobachtet werden. Die Totzeit beschreibt die vorhandene Transporttotzeit durch den Infusionskatheter und den Kreislauf bis zum Wirkort des Beta-Blockers. Die Verzögerungszeitkonstante faßt Zufuhr, Wirkungseintritt und Elimination des Beta-Blockers im Zielkompartiment zusammen. Die Verstärkung K_s beschreibt den Zusammenhang zwischen Konzentration des Beta-Blockers im Zielkompartiment und resultierende Wirkung auf den arteriellen Blutdruck des Herz-Kreislauf-Systems. Ein großer Vorteil des verwendeten Modellansatzes liegt in der einfachen, schnellen und robusten Online-Adaptierbarkeit an einen zu regelnden Prozess. Für ein Schwein konnten beispielhaft folgende Modellparameter ermittelt werden:

$$K_s = -0.6 \quad T_s = 275 \text{ s} \quad T_t = 60 \text{ s}$$

Ausgehend von dem einfachen Prozessmodell 1. Ordnung wurde ein PID-Regler implementiert. Das Regelungssystem enthält zusätzlich eine Kontrollebene, die beim Ausfall von Messwerten (Blutentnahme, Spülen) die Regelung auf einen P-Regler umschaltet. Zudem wurden Grenzwerte für Geschwindigkeit und Größe des

Stellwertes eingeführt.

Das implementierte Regelungssystem für die Verwendung von Esmolol konnte in 9 tierexperimentellen Versuchen eingesetzt werden. Die durchschnittliche Dauer der Hypotension betrug dabei 42 min (Tab. 1). Zur Bewertung der Regelungsqualität wurden die Anregelzeit, die Anzahl der Werte innerhalb eines Toleranzbandes $\pm 5\%$ und die Höhe des Überschwingens herangezogen. Die Anregelzeit ergibt sich aus der Zeit von Beginn der Infusion bis zum Erreichen des Toleranzbandes. Für die Bewertung der Werte innerhalb des Toleranzbandes wird der Bereich vom Ende der Anregelzeit bis zum Regelungsende betrachtet. Der Zielwert betrug 40 mmHg.

Tab. 1: Ergebnisse Regelung mit Esmolol-Hydrochlorid

n = 9	Mittw.	Min..	Max
Ausgangsdruck [mm Hg]	87	63	105
Anregelzeit [s]	404	165	850
Werte ± 5 mm Hg [%]	79,3	41,8	97,7
Überschwingen [mm Hg]	4,5	0	10,1

In Abb. 2 ist der Zeitverlauf einer Regelung dargestellt. Der hohe Infusionswert am Anfang dient zum Befüllen des Infusionskatheters zur Senkung der Transportzeit. Während der Regelung waren 2 Spritzenwechsel erforderlich.

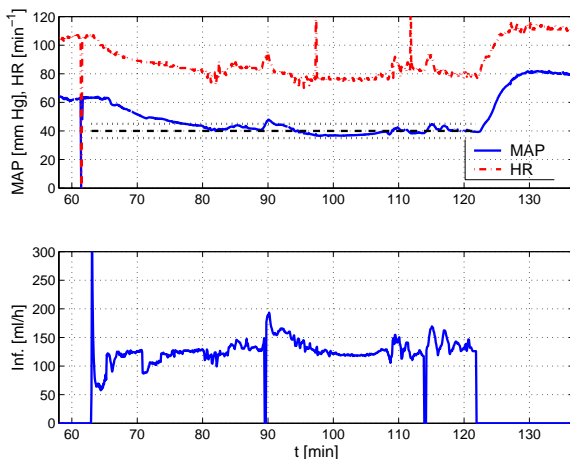


Abb. 2: Verlauf einer geregelten Hypotension mit Esmolol-Hydrochlorid

Tab. 2: Herz-Zeit-Volumen [l/min] vor der Hypotension und nach Erreichen des Toleranzbandes. Der Verlauf der Hypotension für n = 1 ist in Abb. 2 dargestellt.

n	Ausg.	Hypot.	n	Ausg.	Hypot.
1	4,7	2,1	5	5,0	1,9
2	5,0	2,2	6	3,8	1,3
3	5,2	1,7	7	5,4	2,3
4	4,1	1,4	8	4,4	1,3

DISKUSSION

Eine kontrollierte Hypotension und auch die tiefe Hypotension kann beim Schwein mit dem Beta-Blocker Esmolol-Hydrochlorid durchgeführt werden. Durch den deutlichen Abfall des Herz-Zeit-Volumens (Tab. 2) kann die Beta-Blocker induzierte Hypotension für einzelne Anwendungen Vorteile gegenüber einer Hypotension durch Vasodilation ergeben. Durch die inotrope und chronotrope Wirkung am Herzen ergeben sich mit dem Einsatz des Beta-Blockers jedoch auch besondere Gefahren. Bei einer Überdosierung kann kaum noch rechtzeitig gegengesteuert werden. Das Herz-Kreislauf-System ist auch nur noch bedingt in der Lage, selbstständig Störungen auszuregeln.

Der Einsatz eines Reglers mit einem Beta-blockierenden Wirkstoff als Stellgröße erfordert neben dem eigentlichen Regler ein umfangreiches Supervisor-System, das von der Filterung und Validierung eingehender Prozessvariablen bis zur Überwachung der Stellgröße für eine sichere Anwendbarkeit des Reglers garantieren soll.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Durch Störungen der Messung stehen zeitweilig keine gültigen Blutdruckwerte zur Verfügung. Die in der vorliegenden Arbeit praktizierte Umschaltung vom PID-Regler zum P-Regler bedeutet eine Verschlechterung der Regelungsqualität. Der Einsatz einer modellprädiktiven Regelung kann zumindest für kurzzeitige Störungen die Regelungsqualität (Sollwertfolge) verbessern.

Der Einsatz eines linearen Reglers für nichtlineare Prozesse ist zumeist auf einen Bereich um den Arbeitspunkt limitiert. Das Erreichen des Arbeitspunktes soll mit vordefinierten Geschwindigkeiten und ohne Überschwingen erfolgen. Die in der Durchführung vereinzelt beobachteten Probleme zeigen, dass für das Erreichen des Arbeitspunktes ein eigenständiger Regler sinnvoll erscheint.

LITERATUR

- [Furutani1995]
E. Furutani, M. Araki, T. Sakamoto, S. Maetani, "Blood pressure control during surgical operations", *IEEE Trans Biomed Eng* 42(10), p 999-1006, 1995
- [Kähler2004]
R. Kähler, M. Janda, O. Simanski, "Regelung einer tiefen Hypotension mit Natriumnitroprussid", in *BMT2004* 49, p 248-249, 2004
- [Ljung2003]
L. Ljung, "System identification and simple process models", *Technical Report* LiTH-ISY-R-2464, Linköpings universitet, 2003
- [Slate1980]
J. B. Slate, "Model-based Design of a Controller for Infusing Sodium Nitroprussid During Postsurgical Hypertension", *PhD thesis*, University of Wisconsin-Madison, 1980