

**6. Workshop
Automatisierungstechnische
Verfahren für die Medizin vom
24.-25. März 2006 in Rostock-
Warnemünde**



**„Modulation der Herzfrequenz und der
Herzfrequenzvariabilität während der Einleitung einer
Allgemeinanästhesie durch Remifentanil und Propofol“**

Agnes Schubert, Matthias Janda, Olaf Simanski, Rainer Hofmockel, Bernhard Lampe
Universität Rostock, Rostock, Deutschland
E-Mail: agnes.schubert@uni-rostock.de

Band: Abstracts der Vorträge des 6. Workshops der Automed 2006
Editors: T. Ellerbrock
ISBN: 3-86009-296-0
Pages: 28-29

Modulation der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie durch Remifentanyl und Propofol

Agnes Schubert, Matthias Janda, Olaf Simanski,
Rainer Hofmockel, Bernhard Lampe
Universität Rostock
18051 Rostock

agnes.schubert@uni-rostock.de

EINLEITUNG

In der Arbeitsgruppe Anaesthesia Control an der Universität Rostock wird ein Assistenzsystem zur Narkoseführung (ASYNARO) entwickelt. Das System hat die Aufgabe, den Anästhesisten an seinem Arbeitsplatz zu unterstützen, in dem die Hypnosetiefe des Patienten kontinuierlich überwacht wird und die Dosis der Anästhetika computergestützt automatisch appliziert wird. Bisher können mit dem ASYNARO die Komponenten der Hypnosetiefe und der neuromuskulären Blockade reguliert werden. Für die dritte Hauptkomponente der Anästhesie, die Analgesie, konnte sich bislang noch kein Quantifizierungsverfahren etablieren.

Zur Bewertung des Analgesierungsgrads und für die Reglerentwicklung muss sowohl die Wirkung des Analgetikums als auch die der anderen eingesetzten Anästhetika auf die ausgewählten Parameter untersucht werden. Der Anästhesist stellt eine adäquate Analgesierung anhand der Änderungen in Blutdruck und Herzfrequenz (HR) in Abhängigkeit von den chirurgischen Ereignissen fest und kontrolliert sie mit der Dosis an Hypnotikum oder Analgetikum. Als Marker für die Reaktion des autonomen Nervensystems hat außerdem die Herzfrequenzvariabilität (HRV) für die Quantifizierung der Analgesierung in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen.

Bei der kombinierten Applikation von Propofol und Remifentanyl sind geringere Dosierungen nötig, um eine adäquate Anästhesie aufrecht zu erhalten. Außerdem wurde für beide Anästhetika nachgewiesen, dass sie bei der Einleitung der Anästhesie einen Blutdruckabfall verursachen, der jeweils auf die sympathikolytischen Eigenschaften des Propofols bzw. die zentrale Vagusstimulation durch Remifentanyl zurückzuführen ist [Schmidt 2005]. Hingegen wurde bei gezielten nozizeptischen Stimuli festgestellt, dass Propofol bei subhypnotischer Dosierung im Gegensatz zum Opiat Alfentanil den Schwellwert für das Schmerzempfinden in geringem Maße erhöht [Petersen-Felix 1996]. In der vorgestellten Studie wurde die Wirkung des Analgetikums Remifentanyl und des Hypnotikums Propofol während der Einleitung der Allgemeinanästhesie auf die HR und die HRV, die im Zeit- und Frequenzbereich analysiert wurde, untersucht sowie in Vorbereitung der Implementierung der Analgesieregelung in das Assistenzsystem

zur Narkoseführung als Funktion der Dosis der Anästhetika modelliert.

MATERIALIEN UND METHODEN

Nach Prüfung und Bewilligung des Studienkonzeptes durch die örtliche Ethikkommission wurde bei 25 ASA I und II Patienten während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie die Herzfrequenz gemessen. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie fand standardisiert in folgender Reihenfolge statt:

1. Aufzeichnung aller Parameter über 5min (Baseline)
2. 0,4 μ g/kg/min Remifentanyl iv. (Analgesie)
3. nach 3 min 2mg/kg Propofol iv. als Bolus (Hypnose)
4. 2 mg/kg/h Propofol kontinuierlich iv.
5. 0,15 mg/kg Cis-Atracurium iv. (Relaxation)
6. nach 3 min Intubation
7. Reduktion von Remifentanyl auf 0,2 μ g/kg/min iv.; und Erhöhung von Propofol auf 5 mg/kg/h iv.
8. Aufzeichnung ohne Manipulation über 5 min

Zur Detektion der HR wurde ein Polar S810i (Firma Polar Elektro Oy, Finnland) verwendet, der die direkt aus dem Elektrokardiogramm abgeleiteten RR-Intervalle erfasst. Alle im Studienprotokoll aufgeführten Ereignisse wurden bei der online Aufzeichnung mit dem Setzen von Zwischenzeiten durch die Polar-Software gekennzeichnet. Aus den aufgezeichneten RR-Zeitreihen wurden zunächst manuell Artefakte entfernt, bevor die Analyse der HRV mit einem unter MATLAB erstellten Tool im Zeit- und Frequenzbereich erfolgte. Die Zeitreihe der RR-Intervalle wurde mit 4 Hz abgetastet. Um eine Stationarität des Signals zu gewährleisten, wird nach der Methode von Tarvainen et al. [Tarvainen 2002] bei einem Glättungsfaktor $\lambda=300$ der Trend entfernt. Im Zeitbereich wurde die HRV als Standardabweichung über ein Zeitfenster von 1 min berechnet, das in Intervallen von 1 s verschoben wird. Im Frequenzbereich erfolgt die Auswertung für die Leistung im Bereich der Niederfrequenz (LF: 0,04-0,15 Hz) und der Hochfrequenz (HF: 0,15-0,4 Hz) sowie das Verhältnis aus beiden. Die Analyse wird nach vorheriger Wichtung mit einem Hann-Fenster mittels Fast Fourier Transformation (FFT) für einen Intervall von 2 min und ebenfalls im 1s-Takt durchgeführt. Bei der Darstellung der Ergebnisse wurde für die Infusion von Remifentanyl und den Bolus an Propofol jeweils ein Bereich von 4 min betrachtet. Aus den Analysedaten werden unter Vorgabe

der Ordnung und unter Verwendung des Simplex-Algorithmus nach Nelder und Mead die Modelle gewonnen, die die Entwicklung des jeweiligen Parameters als Funktion der Medikamentenrate darstellen.

ERGEBNISSE

Von den 25 untersuchten Patienten sind 11 weiblich und 14 männlich. Das Patientengut ist im Mittel wie folgt charakterisiert: Alter: $30,0 \pm 10,4$ Jahre, Gewicht: $73,1 \pm 14,0$ kg und BMI: $23,8 \pm 3,1$. Für alle betrachteten Parameter wurde das Mittel über die Ergebnisse der Analysen der Einzelpatienten gebildet. Der Messwert beim Start der Infusion wurde als Referenzwert gesetzt und der Signalverlauf wurde negiert, um die Verstärkung K und die Verzögerungszeit T_1 für ein Modell 1. Ordnung mit Totzeit T_1 zu optimieren:

$$G(s) = \frac{Ke^{-sT_1}}{1 + sT_1}$$

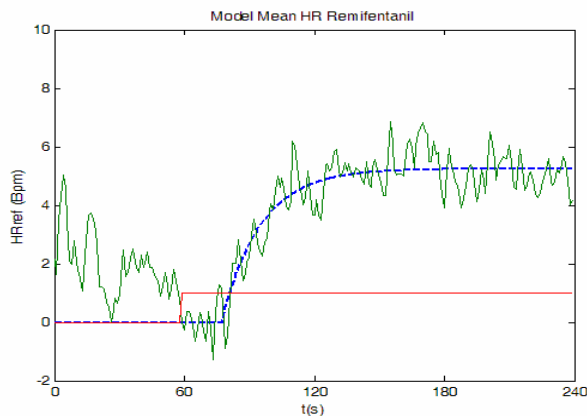


Abb. 1: Modell 1. Ordnung mit Totzeit für die Wirkung von Remifentanyl auf die Referenz-Herzfrequenz.

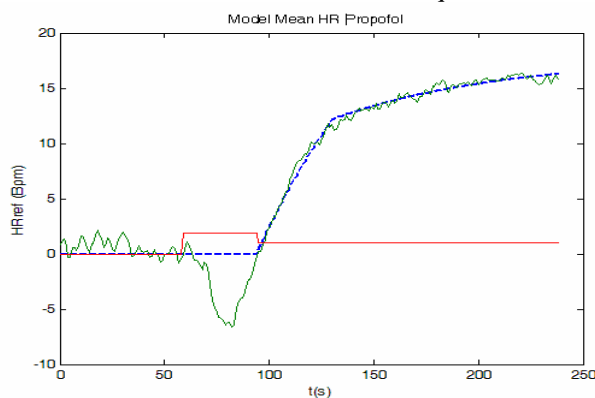


Abb. 2: Modell 1. Ordnung mit Totzeit für die Wirkung von Propofol auf die Referenz-Herzfrequenz.

Wie in den Abb. 1 und 2 dargestellt, wurden für die Modelle der Wirkung von Remifentanyl bzw. Propofol bei normierten Sollwertsprüngen auf die Herzfrequenz die folgenden Parameter ermittelt:

HR/ Remifentanyl: $K=5,25$, $T_1=18s$, $T_1=18,03s$

HR/ Propofol: $K=17,74$, $T_1=35s$, $T_1=80,36s$.

Mit der gleichen Methode wurde das Modell für die Wirkung von Propofol auf die Standardabweichung wie folgt parametrisiert:

SD/Propofol: $K=13,08$, $T_1=20s$, $T_1=71,9s$.

Für die Frequenzparameter als Funktionen der Medikamentenrate konnten keine plausiblen Modelle hergeleitet werden, ebenso wie für die Standardabweichung in Abhängigkeit von der Dosis an Remifentanyl.

DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen deutlich die Komplexität des betrachteten Systems. Bereits die Baseline-Werte von HR und HRV unterscheiden sich inter- und intraindividuell erheblich sowie auch deren Entwicklung durch die Wirkung der Anästhetika. Tendenziell kann bei der Applikation von Remifentanyl kaum Einfluss auf die verschiedenen HRV-Parameter festgestellt werden. Zu Beginn der Infusion ist der Patient zumeist bei vollem Bewusstsein, so dass sich die HRV durch perioperativen Stress erhöhen kann, bevor die Medikamentwirkung einsetzt. Durch die Bolusapplikation des Hypnotikums Propofol verliert der Patient schnell das Bewusstsein und die HR sowie die HRV nehmen bei der Mehrzahl der Patienten signifikant ab. Der Wirkungsverlauf ist aber auch hier individuell. Im Mittelwert, der für die Modellbildung angesetzt wurde, werden diese individuellen Unterschiede unterdrückt so dass die Verläufe der HRV-Frequenzparameter als Funktion der Medikamentenrate nicht für die Modellbildung geeignet sind.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Untersuchung der HR und der HRV während der Einleitung der Anästhesie zeigen nur zum Teil modellierbare Verläufe. Um weitere Aussagen über die Wirkung der Anästhetika auf die HRV treffen zu können, sollen die Parameter perioperativ aufgezeichnet werden, wobei das ASYNARO mit dem bisherigen Status eingesetzt und die Applikation des Analgetikums computergestützt erfolgen soll. Davon erwarten sich die Autoren weiteren Aufschluss über die Eignung der HRV als Regelgröße in der Analgesie und die Wechselwirkungen mit anderen Anästhetika.

LITERATURHINWEISE

[Schmidt 2005]

Schmidt J, Hering W, Albrecht S, Totalintravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl, *Anästhesist*, 54: 17-28, 2005

[Petersen-Felix 1996]

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Zbinden AM, Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil), *Brit. J. Anaesth.*, 77: 165-71, 1996

[Tarvainen 2002]

Tarvainen MP, Ranta-aho P, Karjalainen PA An advanced detrending method with application to HRV analysis, *IEEE Trans Biomed Eng*, 49(2): 172-175, 2002