

**7. Workshop  
Automatisierungstechnische  
Verfahren für die Medizin vom  
19. - 21. Oktober 2007 in  
München**



**„Der Einsatz von Target Controlled Infusion (TCI)-  
Systemen im Rahmen der Analgesie“**

Agnes Schubert, Olaf Simanski, Bernhard Lampe  
Institut für Automatisierungstechnik, Universität Rostock Rostock, Deutschland  
E-Mail: agnes.schubert@uni-rostock.de

Matthias Janda, Rainer Hofmockel  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universität Rostock Rostock, Deutschland

Copyright: VDI Verlag GmbH  
Band: Fortschritt-Bericht VDI Reihe 17 Nr. 267 „Automatisierungstechnische  
Verfahren für die Medizin, 7. Workshop, Tagungsband“  
Editors: Ralf Tita, Robert Riener, Martin Buss, Tim C. Lüth  
ISBN: 978-3-18-326717-0  
Pages: 29-30

## Der Einsatz von Target Controlled Infusion (TCI)- Systemen im Rahmen der Analgesie

Agnes Schubert<sup>1</sup>, Matthias Janda<sup>2</sup>, Olaf Simanski<sup>1</sup>, Rainer Hofmockel<sup>2</sup>, Bernhard Lampe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Automatisierungstechnik, Universität Rostock  
Richard-Wagner-Str. 31, 18119 Rostock

<sup>2</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universität Rostock  
Schillingallee 35, 18057 Rostock

agnes.schubert@uni-rostock.de

### EINLEITUNG

Die Induktion und Aufrechterhaltung einer ausreichenden Analgesie gehört während eines chirurgischen Eingriffs zu den Hauptaufgaben eines Anästhesisten. Analgesie bedeutet die Abwesenheit von Schmerz in Reaktion auf einen Stimulus, der normalerweise schmerzhaft wäre [Guignard 2006]. Somit ist Schmerz ein subjektives Empfinden, das inter- und intraindividuellen Schwankungen unterworfen ist. Unter Anästhesiebedingungen beurteilt der Anästhesist den Zustand des Patienten indirekt mittels physiologischer Merkmale und Parameter, wie etwa der Pupillenweite oder dem Blutdruck. Bislang gibt es keinen etablierten Monitor für die Erfassung der Analgesie.

Sowohl die Rate an Analgetikum als auch die des Hypnotikums liefern einen Beitrag zur Aufrechterhaltung des steady state des Patienten in Reaktion auf einen Stimulus. Durch die Einführung intravenös applizierbarer, schnell wirksamer Hypnotika und Analgetika wurde das Prinzip der Target Controlled Infusion (TCI) ermöglicht. Es beruht auf der Modellierung der Konzentrationen im Plasma und in einem virtuellen Effektkompartiment sowie den daraus resultierenden klinischen Effekten, wie sie bei definierten Infusionsraten erzielt werden. Bei der Anwendung der TCI-Modelle wird die Infusionsrate direkt nach der gewünschten Wirkung über computergesteuerte Spritzenpumpen bestimmt.

In der hier vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse vorgestellt, die der Vorbereitung einer Analgesie-regelung dienen. Für Datensätze, die während der Einleitung der Anästhesie aufgezeichnet wurden, wird überprüft, inwieweit mittels der TCI-Konzentrationen eine Vorhersage getroffen werden kann, wie die Reaktion auf ein intraoperatives Stressereignis ausfällt.

### MATERIALIEN UND METHODEN

Basierend auf der Methode von Bailey [Bailey 1991] wurden ein TCI-Tool für das Analgetikum Remifentanyl mit den Modellparametern nach Minto [Minto 1997] und ein weiteres Tool für das Hypnotikum Propofol

nach Schnider [Schnider 1998] unter MATLAB entwickelt [Schubert 2007]. Das GUI ist so gestaltet, dass der Anästhesist unter Angabe der Patientendaten zunächst mit den routinemäßigen Infusionsraten beginnen kann, bevor nach einer definierten Zeit auf die gewünschte Targetkonzentration umgeschaltet wird, zu deren Erzielung die Infusionsrate variiert wird. Der Anästhesist kann jederzeit ablesen, welche Infusionsrate appliziert wird, so dass Unsicherheiten im Vergleich zur herkömmlichen Methode gemindert werden. Mit dem Tool können auch Bolusapplikationen realisiert werden.

Für die bereits zuvor aufgezeichneten Datensätze von 24 Patienten während der Einleitung der Anästhesie nach dem bereits publizierten Studienprotokoll von [Schubert 2006] wurden offline jeweils die Plasmakonzentration (PK) und die Konzentration im Effektkompartiment (EK) zum Zeitpunkt der Intubation, dem intensivsten perioperativen Stimulus, berechnet. Die Intubation wurde innerhalb der Studie für alle Patienten vom selben Anästhesisten durchgeführt. Die ermittelten Konzentrationen wurden mit der Änderung verschiedener potentieller Monitorparameter für die Analgesie in Reaktion auf die Intubation korreliert. Dazu gehören die Herzfrequenz (HR) auf Grundlage des Elektrokardiogramms (EKG), der mittlere nichtinvasive arterielle Blutdruck (MAP), der Bispektralindex (BIS) auf Basis des EEGs sowie verschiedene Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV). Dabei wird der Mittelwert der Daten eine Minute vor der Intubation mit dem Maximum innerhalb der drei Minuten nach der Intubation verglichen.

### ERGEBNISSE

Zum Zeitpunkt der Intubation bewegen sich die Konzentrationen in den Kompartimenten für die einzelnen Patienten (13 männlich, 11 weiblich) in den Bereichen wie in Tab. 1 angegeben. Die absoluten Änderungen der genannten Parameter finden sich in Tab. 2.

Bei der Bestimmung der Korrelationsfaktoren über das Patientengut zwischen den Konzentrationen in den Kompartimenten und der Reaktion der Parameter auf

den Stimulus der Intubation ergaben sich die Werte, wie sie in Tab. 3 aufgeführt sind.

Tab. 1: Konzentrationen in den Kompartimenten zum Zeitpunkt der Intubation

Kompartiment	Remifentanil (ng ml <sup>-1</sup> )	Propofol (µg ml <sup>-1</sup> )
Plasma	5,6-9,9	1,5-3,8
Effekt	5,1-8,9	1,6-3,9

Tab. 2: Absolute Änderung verschiedener Parameter nach der Intubation angegeben als Min-Max und Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD)

Parameter	Abs. Änderung	MW±SD
MAP (mm Hg)	1,0-38,0	11,8±8,6
HR (bpm)	4,4-39,0	18,8±10,4
BIS	4,1-21,4	15,8±4,3
HRV_SD (ms)	5,2-66,1	28,5±17,5
HRV_LF (ms <sup>2</sup> )	10,8-672,0	191,3±198,7
HRV_HF (ms <sup>2</sup> )	-14,6-295,3	58,3±85,5
HRV_Ratio LF/HF	-1,3-36,4	6,9±8,2

Tab. 3: Korrelationsfaktoren für die Konzentrationen in den Kompartimenten und der Änderung potentieller Analgesieparameter durch die Intubation

Parameter	Remifentanil		Propofol	
	PK	EK	PK	EK
Kompartimentkonz.				
MAP	0,06	0,08	0,41	0,41
HR	-0,02	0,02	0,39	0,39
BIS	0,59	0,58	0,31	0,30
HRV_SD	0,16	0,20	0,12	0,12
HRV_LF	-0,11	-0,03	-0,05	-0,05
HRV_HF	-0,14	-0,08	0,01	0,01
HRV_Ratio LF/HF	-0,06	-0,02	0,13	0,13

DISKUSSION

Die Ergebnisse für die Korrelationen zeigen nicht die zu erwartenden Werte. Einerseits belegen die sehr kleinen Wert von unter 0,1, dass Variationen in den angegebenen Konzentrationsbereichen keine Auswirkung auf die Analgesie des Patienten haben. Die größeren Korrelationsfaktoren zwischen 0,4 und 0,6 sind positiv und sagen tendenziell aus, dass eine steigende Konzentration zum Zeitpunkt der Intubation teilweise zu einer erhöhten Steigerung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Falle von Propofol und des BIS im Falle von Remifentanil führen. Es wird deutlich, dass die nach den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Modellen berechneten Kompartimentkonzentrationen in den genannten Bereichen für sich allein betrachtet keine Vorhersage für die Reaktion auf einen Schmerzstimulus liefern. Als zusätzlich Information ist die Intensität des Stimulus nötig, die im Falle der Intubation nicht zu quantifizieren ist. Es konnte aber in [Schubert 2007] einerseits gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede in der Änderung der potentiellen Schmerzparameter für die Intubation und das Einsetzen einer Laryxmaske bestehen (siehe auch [Luginbühl 2007]), so dass eine Klassifikation der Stimuli möglich

erscheint. Andererseits wurde auch nachgewiesen, dass alle aufgeführten Parameter durch die Einleitung der Anästhesie mit Propofol verringert werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der Konsequenz der hier vorgestellten Ergebnisse wurde von den Autoren ein Konzept für eine Fuzzy-Regelung der Analgesie und Hypnosetiefe entwickelt, bei dem für die klassischen Analgesieparameter HR und MAP sowie für den HRV-Parameter SD und den BIS vier Klassen bei der Reaktion auf einen Schmerzstimulus unterschieden wurden, nach denen die Infusionsraten an Remifentanil und Propofol gesteuert werden. Wahrscheinlich ist des Weiteren eine Klassifikation über die Sensitivität des Patienten erforderlich, um einen Regler für die Analgesie zu entwerfen.

LITERATURHINWEISE

[Bailey 1991]  
 J.M. Bailey, S.L. Shafer, "A simple analytical solution to the three-compartment pharmacokinetic model suitable for computer-controlled infusion pumps," IEEE Transaction on Biomedical engineering, 38(6), pp. 522-525, 1991

[Guignard 2006]  
 B. Guignard, "Monitoring analgesia," Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, Vol. 20, No. 1, pp. 161-180, 2006

[Luginbühl 2007]  
 M. Luginbühl, H. Yppärilä-Wolters, M. Rüfenacht, S. Petersen-Felix, I. Korhonen, „Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia," Brit. J. Anaesth, 98(6), pp. 728-36, 2007

[Minto 1997]  
 C.F. Minto, T.W. Schnider, S.L. Shafer, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II Model application," Anesthesiology, 86, pp. 24-33, 1997

[Schnider 1998]  
 Th.W. Schnider, C.F. Minto, P.L. Gambus, C. Andresen, D.B. Goodale, S.L. Shafer, E.J. Youngs, "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers," Anesthesiology, 88(5), pp. 1170-1182, 1998

[Schubert 2006]  
 A.U. Schubert, M. Janda, O. Simanski, R. Hofmockel, B. Lampe, "Modulation der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie durch Remifentanil und Propofol," Proceedings Automed 2006, Rostock 2006

[Schubert 2007]  
 A.U. Schubert, O. Simanski, M. Janda, R. Hofmockel, B. Lampe, "Monitoring the stress response during general anaesthesia," Proceedings of Mediterranean conference on control and automation, MED'07, Athens, 2007