

利用 Propofol 注射藥量作分層式堅控麻醉深度(II)

計畫編號：NSC 90-2314-B-002-355

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：劉健強 博士

同主持人：謝建興 博士

計畫參與人員：高銘賢、莊承澤

一、中文摘要

麻醉自動化近年來越來越受到外國的重視，這門學問並不是單單由麻醉醫師或是控制工程師所能夠獨立做到的，這是一項跨領域的技術整合應用，其中最大的難處在於麻醉深度的判別，這也是許多研究者想在麻醉醫學方面有所突破的重要方向。然而，開刀房中麻醉深度的判別，不單單只是為了知道病人目前現在的麻醉狀況，更是為了進一步來控制病人所需的麻醉藥量，使得病人能在最安全的狀態下完成手術。

本論文便是根據現有的環境和設備，配合台大醫學院麻醉科的麻醉醫師，來完成手術中病人之監視及麻醉深度自動控制的智慧型系統。而首要的工作就是利用智慧型之類神經網路理論、模糊理論、基因演算法及群集分析來建立靜脈麻醉藥 Propofol 對於人體生理信號的模型，而本論文所篩選的輸入訊號有體重 (Weight) 和累加過後的 Propofol 靜脈注射藥量流率 (Sum_PIR) 等；輸出訊號有血壓 (SAP)、心跳 (HR)、量測雙頻譜分析指標 Bispectral Index (BIS) 等，將病人麻醉模型建構好後，再來則是進行模擬控制，確認所採用之比例-積分-微分控制器 (Proportional-Integral-Derivative, PID) 及 Fuzzy 控制器能夠穩當的進行麻醉控制。最後再進行本論文的重點臨床試驗，並已完成五個成功案例。

關鍵詞：麻醉深度、靜脈麻醉、類神經網路理論、模糊理論、基因演算法、群集分析、比例-積分-微分控制器 (Proportional-Integral-Derivative, PID)、Bispectral Index (BIS)

Abstract

Anesthesia is a taxing discipline for application of automated on-line drug infusion. To keep the safety of the patient during surgical operations, it is important to on-line monitor the anesthetic condition of the patient. However, Depth of anesthesia (i.e. unconsciousness) is harder to define and not readily measurable during surgery. In practice, anesthetists have a number of clinical signs and on-line measurements which can be used selectively for the determination of the patient's state. Therefore, many methods have been used for monitoring of anesthetic depth based on different clinical measurements. In order to simulate the whole operation during intravenous anesthesia, two inputs (i.e., weight and summation of propofol infusion rate) and three outputs (i.e., blood pressure, heart rate and bispectral index signals) fuzzy model with genetic algorithms and clustering have been designed for the patient model. Also, the patient model has been validated and simulated by proportional-integral-derivative (PID) controller and fuzzy logic controller. Furthermore, clinical trials have been tested in five cases during intravenous anesthesia.

Keywords: Depth of anesthesia, intravenous anesthesia, fuzzy model, genetic algorithms, clustering, proportional-integral-derivative (PID), fuzzy logic controller, bis

二、緣由與目的

多年來麻醉自動化，對於麻醉醫師一直都是深具挑戰性的領域，而其中最大的難題就是在於麻醉深度 (depth of anesthesia, DOA) 的定義不清，直到目前為止，世界上仍然沒有任何一台儀器，可以確切的量測出人體的麻醉深度，因此麻醉深度的判別，一直是許多研究學者想在麻醉醫學方面有所突破的重要方向。從早期所監測的生理訊號，心跳 (heart rate, HR) 和血壓 (blood pressure, BP) 的量測，到後來對原始腦波 (electroencephalogram, EEG) 的分析，麻醉深度的判別有了很大的發展性，從基礎的快速傅立葉轉換 (Fast Fourier Transform, FFT)、頻譜分析的 MF (median frequency) 和 SEF (95% spectral edge frequency)，演進到近年來最普遍拿來作研究的雙頻譜分析的 BIS (bispectral index)，及利用外界聲音刺激來分析腦波的 AEP (auditory evoked potential)，對於手術中病人麻醉深度的判別，已有很大的突破和發展[1-5]。

目前在臨床手術麻醉的方法，由給藥之途徑大致可分為吸入式性麻醉 (inhalational anesthesia) 以及靜脈麻醉 (intravenous anesthesia)，在吸入性麻醉中，必須搭配的儀器為麻醉氣體供應器，來做為控制麻醉氣體的流量介面，但目前醫院裡所提供的儀器，皆需要以人工的方式來控制麻醉氣體的流量，想要以電腦直接下達指令來達到控制之目的較難以實現，而在靜脈麻醉方面，其所搭配的儀器為注射幫浦，現今已有許多產品，提供以電腦下達命令控制及更改注射幫浦注射流速的介面，因此本論文採用靜脈注射的麻醉方式，來實現麻醉的自動控制。

靜脈注射麻醉的藥劑方面，較新的藥品為 Propofol 目前在臨床上的使用已十分廣泛，其優點在於作用時間短暫，除了在一般在開刀房內作全身麻醉外，另外，也

適用於加護病房之病患及區域麻醉病患之鎮定用途。目前在國內外的環境，雖然使用 Propofol 的麻醉方式已是司空見慣，但使用在麻醉的自動控制上卻是寥寥無幾的。

智慧型理論，是目前最熱門的演算方法，其中包含模糊理論，類神經網路理論和基因演算法…等。對於智慧型理論的應用，在文獻上可以說是「不勝枚舉」，其應用面更是廣泛。自早期理論初萌芽，已經有簡單例子的應用，至後來蓬勃發展至成熟階段，其理論更是應用甚廣，不只是學術性的研究，就連產業界的商品，也都因為附加智慧型理論的應用而使功能更趨強大[6-8]。

至於靜脈注射麻醉藥 Propofol 的部分，通常必須和氣體 N₂O 搭配使用，近年來的研究方向大多是在做藥性的探討或是測試如何與其他的藥劑搭配，來達到較佳的麻醉效果[9-13]，此外，也有許多的研究是以 Propofol 實現麻醉的自動控制[14-22]，其結果也都是令人滿意的。

另外，在麻醉深度的監測方面，近年來最受重視的指標為 AEP 及 BIS，其原理主要是接收腦波的信號，經過一些信號處理的方式，來監測人體的意識程度，近年來在麻醉領域上已有不少的研究皆以 AEP 或 BIS 來做為病人意識的指標

Propofol 麻醉劑的監測控制系統，不管在監測觀察或是自動控制的例子已有許多，而控制的方式也層出不窮，除了人為控制外，不論在 Target controlled infusion (TCI) 控制[15-17]、PID 控制[18、19]、智慧型控制[20-22]…等，皆以達到某些特定的目的，但由於人體之非線性和非時變因素影響，使得其發展仍有一大段路要走[23-25]。

本論文便是根據現有的環境和設備，配合台大醫學院麻醉科的麻醉醫師，來完成手術中病人麻醉深度之監視及麻醉自動控制的智慧型控制系統。量測的訊號是經由

臨床麻醉醫師的篩選後，選出一般對麻醉深度較有影響的生理訊號，並加入 BIS 腦波儀的監測，藉由從臺大醫院所收集到病人之整個手術過程的數據，來建構一手術中病人麻醉深度之監視的智慧型模擬系統，經由一連串的測試後，設計出一套輔助麻醉醫師的系統但並非完全取代麻醉醫師的角色，不僅可以達到可模擬病人在手術時其臨床的麻醉狀況，也完成臨床上麻醉自動化的目的。

三、結果與討論

本論文依照臨床試驗的執行方式，完成五位病人之臨床控制，將其中一病人之控制過程數據以圖 1 表示，其中包含 Bispectral Index (BIS)、Propofol infusion rate (PIR) 及控制目標 BIS_SP，可以得知每隔一定的時間，PIR 會依據即時的 BIS 值，做出一適當的修正，以達成控制目標，而在手術將結束時，下一指令則控制器將會隨著時間而遞減麻醉藥注射流率，最後將其控制結果作成統計表，如表 1 所示，BIS 欄中的控制目標 (SP)、達成目標百分比 (%) 及標準差 (SD) 是以麻醉維持期中，由手動控制切換至自動控制後的數據來計算，其中達成目標百分比 (%) 的計算方式，為在控制所達成得次數除以控制所有控制時間，而在本論文中是以 $SP \pm 10$ 的範圍內皆視為達成目標，靜脈注射麻醉藥 Propofol 之注射流率在麻醉維持期內，皆有做出適當的修正，可由達成目標百分比得到，以此控制方式進行臨床麻醉，病人的麻醉意識大都能在可接受的範圍內。再將一開始在臨床上由醫師手動控制 (Manual) 所擷取到的 12 組臨床數據結果，利用表 1 相同的分析方法作一統計表，如表 2 所示。將表 1 與表 2 作一比較，可以得到在達成目標百分比的部分，採用模糊控制器的狀況下可以得到較好的效果，因此也證明了以此程序，進行麻醉的自動控制，其所得到的結果較原來佳。

想要實現麻醉自動化是需要經過長時間的研究與討論，而本論文從建構病人模型經模擬控制之結果到最後的臨床試驗，可

以得到下列幾個結論：

1. 以類神經網路來建構病人麻醉模型，以原始訓練數據來做驗證，雖然能夠得到極佳的結果，但較缺乏病人麻醉模型的擴充性。

2. 模糊理論除了廣泛地被應用在控制上，在搭配群集分析以及基因演算法後，將其應用在建模 (modelling) 的領域上，也具有相當不錯的效果。

3. 在建立靜脈注射麻醉藥 Propofol 對病人生醫信號之影響模型時，把藥量累積於人體內的代謝時間之因素考慮進來，對於病人麻醉模型的建立有莫大的幫助。

4. 以病人麻醉模型作為控制受控場時，由於此模型的加入時間的因素，使得模型的反應時間變慢，因此也必須將時間的因素放入控制器當中，才能達到較佳的控制結果。

5. 以目前的模擬控制結果來看，雖然似乎是以 PID 控制器來進行麻醉模擬控制，能夠得到控制誤差較小，但是模糊控制器能有較佳的外界干擾容忍能力。

四、計畫成果自評

另外，必須再次強調本論文的目的是在於建立一套輔助麻醉醫師的系統而非完全取代麻醉醫師的角色，對於臨床上的突發狀況仍需要麻醉醫師或是護理人員做出適當的處治，因此設計出一套能夠依據病患的生理信號，對麻醉藥注射流率作出一適當的調整，來減輕麻醉醫師的工作量，已達本論文之目的。

五、參考文獻

1. S. Charbonnier, S. Galicher, G. Mauris, J. P. Siche, "Statistical and Fuzzy Model of Ambulatory Systolic Blood Pressure for Hypertension Diagnosis," IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, Vol. 49, No. 5, Oct., pp. 998-1003, 2000.

2. N. E. Mansour, D. A. Linkens, "Self-tuning Pole-placement Multivariable Control of Blood Pressure for Post-operative Patients: A Model-based Study," IEEE Proceedings-Control Theory and Applications, Vol. 137, Jan., pp. 13-29, 1990.
3. J. R. Jauchem, M. R. Frei, K. L. Ryan, J. H. Merrit, M. R. Murphy, "Lack of Effects on Heart Rate and Blood Pressure in Ketamine-Anesthetized Rats Briefly Exposed to Ultra Wideband Electromagnetic Pulses," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 46, No. 1, Jan., pp. 117-120, 1999.
4. R. J. Gajraj, M. Doi, H. Mantzaridis, G. N. C. Kenny, "Analysis of the EEG bispectral, auditory evoked potentials and the EEG Power Spectrum During Repeated Transitions From Consciousness to Unconsciousness," British Journal of Anaesthesia, 80: pp. 46-52, 1998.
5. P. S. Glass, M. Bloom, L. Kearse, C. Rosow, P. Sebel, P. Manberg, "Bispectral Analysis Measure Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers," Anesthesiology, V 86, No. 4, Apr., pp. 836-847, 1997.
6. C. T. Chen, W. L. Lin, T. S. Kuo, P. Q. Chen, "A Combination of Neural Network and Fuzzy Logic Algorithm for Adapt Control of Arterial Blood Pressure," Biomedical Engineering-Applications, Basis & Communication, Vol. 10, No. 3, June, pp. 139-149, 1996.
7. D. A. Linkens, "Fuzzy Control For Muscle Relaxation in Anesthesia," Biomedical Engineering-Applications, Basis & Communication, Vol. 9, No. 1, Feb., pp. 67-73, 1997.
8. S. Chakravorti, P. K. Mukherjee, "Application of Artificial Neural Networks for Optimization of Electrode Contour," IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, Vol. 1, No. 2, April, pp. 254-264, 1994.
9. J. Tang, L. Chen, P. F. White, R. H. Wender, R. Naruse, R. Kariger, A. Sloninsky, "Use of Propofol for Office-Based Anesthesia: Effect of Nitrous Oxide on Recovery Profile," Journal of Clinical Anesthesia, Vol. 11, pp. 226-230, 1999.
10. A. J. Soppitt, P. S. A. Glass, H. E. Moalen, B. Ginsberh, K. Weatherwax, T. J. Gan, "Duration and Recovery Profile of Cisatracurium After Succinylcholine During Propofol or Isoflurane Anesthesia," Journal of Clinical Anesthesia, Vol. 11, pp. 652-656, 1999.
11. P. H. Carroll, T. W. Ogg, B. Watson, M. Hitchcock, T. Pickworth, J. Andrade, R. D. Jeevaratnam, "The safety, efficacy and recovery characteristics of desflurane versus propofol for anaesthesia in an older day surgery population," Ambulatory Surgery, Vol. 5, pp. 85-92, 1997.
12. Y. Imai, T. Mammoto, K. Murakami, T. Kita, T. Sakai, K. Kagawa, T. Kirita, M. Sugimura, Y. Kishi, "The Effects of Preanesthetic Oral Clonidine on Total Requirement of Propofol for General Anesthesia," Journal of Clinical Anesthesia, Vol. 10, pp. 660-665, 1998.
13. J. W. Sear, C. Jewkes, V. Wanigasekera, "Hemodynamic Effects during Induction with Eltanolone (5β -Pregnanolone) or Propofol. A Study in ASA I and II Patients," Journal of Clinical Anesthesia, Vol. 7, pp. 126-131, 1995.
14. M. M. R. F. Struys, T. D. Smet, L. F. M. Versichelen, S. V. D. Velde, R. V. D. Broecke, E. P. Mortier, "Comparison of Closed-loop Controlled Administration of Propofol Using Bispectral Index as the Controlled Variable versus "Standard Practice" Controlled Administration," Anesthesiology, Vol. 95, No. 1, Jul, pp. 6-17, 2001.
15. M. M. R. F. Struys, T. D. Smet, B. Depoorter, L. F. M. Versichelen, E. P. Mortier, F. J. E. Dumortier, S. L. Shafer, G. Rolly, "Comparison of Plasma Compartment versus Two Methods for Effect Compartment-controlled Target-controlled Infusion for Propofol," Anesthesiology, Vol. 92, Feb, pp. 399-406, 2000.
16. P. Hans, V. Bonhomme, J. D. Born, A. M. D. Noordhoudt, J. F. Brichant, P. H. Dewandre, "Target-controlled infusion of propofol and remifentanil combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy," Anaesthesia, Vol. 55, pp. 255-259, 2000.
17. J. A. C. Murdoch, R. A. Hyde, G. N. C. Kenny, "Target-controlled remifentanil in combination with propofol for spontaneously breathing day-case patients," Anaesthesia, Vol. 54, pp. 1028-1031, 1999.
18. A. Angel, R. H. Arnott, D. A. Linkens, C. H. Ting, "Somatosensory evoked potentials for closed-loop control of anaesthetic depth propofol in the urethane-anaesthetized rat," British Journal Anaesthesia, Vol. 85, No. 3, pp. 431-439, 2000.
19. G. N. C. Kenny, H. Mantzaridis, "Closed-loop control of propofol anaesthesia," British Journal Anaesthesia, Vol. 83, No. 2, pp. 223-228, 1999.
20. R. Allen, D. Smith, "Neuro-Fuzzy closed-loop control of depth of anaesthesia," Artificial Intelligence in Medicine, Vol. 21, pp. 185-191, 2001.
21. J. W. Huang, Y. Y. Lu, A. Nayak, R. J. Roy, "Depth of Anesthesia Estimation and Control," IEEE Transactions on biomedical engineering, Vol. 46, No. 1, January, 1999.
22. M. Elkfafi, J. S. Shieh, D. A. Linkens, J. E. Peacock, "Intelligent signal processing of evoked potentials for anaesthesia monitoring and control" IEE Proc.-Control Theory Appl., Vol. 144 No. 4, July, 1997.
23. D. G. Mason, J. J. Ross, N. D. Edwards, D. A. Linkens, C. S. Reilly, "Self-learning Fuzzy Control of Atracurium-induced neuromuscular block during surgery," Medical & Biological Engineering Computing, Sep., pp. 498-503, 1997.
24. D. G. Mason, D. A. Linkens, "Hybrid Self-organizing Fuzzy Logic Pid Controller for Muscle Relaxant Anesthesia," Control '96 UKACC International Conference, Vol. 2, Sep., pp. 575-579, 1996.
25. C. C. Lee, "Fuzzy Logic in Control Systems: Fuzzy Logic Controller-Part I," IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Vol. 20, March/April, pp. 404-418, 1990.

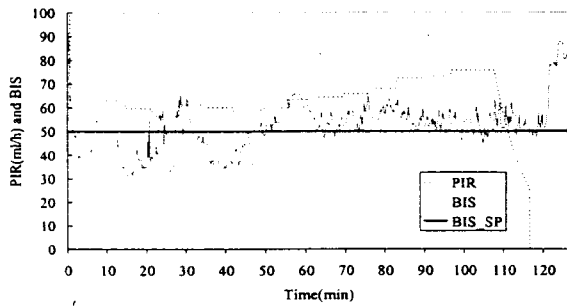


圖 1 臨床試驗控制過程圖例

表 1 臨床試驗結果統計表

Patient	Weight	BIS		
		SP	達成目標 百分比 (%)	SD
pa01	63.0	50	67.80	8.98
pa02	36.0	60	65.71	12.17
pa03	62.3	50	72.91	8.00
pa04	61.0	75	91.56	5.94
pa05	58.1	50	67.81	6.38
Ave			73.16	8.30

表 2 原始臨床數據統計表

Patient	Weight	BIS		
		SP	達成目標 百分比 (%)	SD
pa01	76.0	50	72.24	8.28
pa02	59.0	50	28.00	5.00
pa03	68.0	50	61.78	3.80
pa04	76.0	50	18.37	3.43
pa05	50.5	50	1.43	4.88
pa06	60.0	50	46.38	6.08
pa07	68.0	50	10.93	4.29
pa08	69.0	50	60.84	10.68
pa09	54.9	50	58.01	5.82
pa10	49.5	50	45.74	18.27
pa11	85.6	50	87.47	6.00
pa12	73.0	50	53.16	5.78
Ave			45.36	6.85