

麻醉模型之建立

計畫編號：NSC 90-2213-E-002-060

執行期限：89 年 8 月 1 日至 90 年 7 月 31 日

主持人：趙福杉 台灣大學醫學工程研究所

兼任助理：李振宇

一、中文摘要

本計畫以大鼠麻醉自動監控系統，透過視窗圖形操作介面來量測血壓波形、腦電圖及控制注射幫浦給藥，並分析血壓波參數隨著大鼠麻醉深度增加之變化，及麻醉深度與大鼠體重、麻藥濃度關係，以建立其數學模型。結果顯示血壓隨著麻醉深度之增加而降低，其次麻醉致死所需之時間與大鼠體重呈指數之正比關係，而與麻藥濃度呈反比之關係。對體重及濃度做正規化之結果可以得到類似的曲線，若再將其做進一步的整合，應可得到一曲線範本(template)，進而掌握大鼠體重、麻藥濃度對麻醉過度致死過程的影響。

關鍵詞：血壓、麻醉、大鼠、自動控制

Abstract

An automatic system was designed for the control and monitoring of the anesthetic depth of the rat. This window-based system is capable of measuring blood pressure (BP) and electroencephogram (EEG), and controlling the drug delivery by an infusion pump. To understand mechanisms involved in anesthesia, the changes of BP, the effects of body weight of the experiment animals, and the concentration of the anesthetic agent during an experiment were recorded.

Later analysis shows that the BP decays as the depth of anesthesia increases. The time needed for a rat to die due to overdose of anesthesia is proportionally increased as the rat's body weight increases in an exponential manner. On the other hand, such a time is inversely proportional to the concentration of the anesthetic drug. It is suggested that a combined curve template may be an adequate index for the monitoring of anesthetic level.

Keywords: blood pressure, anesthesia, rat, automatic control

二、前言

在開刀房的手術進行過程中，麻醉深度的監控是一項十分重要的工作，麻醉醫師在手術過程中必須隨時觀察許多生理特徵，如瞳孔對光之反應、吞嚥、流汗、四肢對痛之反應等，以判斷麻醉之深度並給藥，這些都是十分繁瑣的工作，所以在長時間之手術過程中，稍不留神就會出錯，尤其是為了手術之需要，患者通常也會注射肌肉麻痺之藥劑，使得病人不會因手術之痛覺而令身體、四肢有任何的移動，如此一來，只有經驗豐富的麻醉醫師才能判讀麻醉深度是否適當了。病人的生命安危就在轉瞬之間，一旦有了失誤，嚴重時往往會使病人失去生命，因此麻醉醫師的工作壓力十分巨大。由於科技的快速發展，在臨床醫學上儀器的應用也隨之突飛猛進，心電圖、腦波圖、呼吸功能、電解質等等的監測儀器的功能也都精益求精，然而由於目前临床上整合性的麻醉監測系統尚未完善建立，無法做到早期預警的功能，麻醉師需要時時刻刻注意許多不同的生理訊號，以調整麻醉藥的劑量，為了能夠準確地判斷麻醉深度以降低麻醉不當之風險，因此有必要發展出一套麻醉之自動監控系統，監控與整合麻醉相關的各項生理參數，如呼吸之 CO_2 濃度、血壓值、心跳等，自動評估麻醉的深度，並能夠早期偵測麻醉過深或不當並發出警告。而由於不同麻醉藥物之作用機制、不同生理參數之對麻醉深度間的變化關係及其各自之靈敏度，加上每位患者之年齡、性別、體重及體質對麻醉藥物之反應不盡相同，所以麻醉監控是十分棘手的問題。

良好的麻醉監控系統需要有準確的麻醉模型作為依據，然而在临床上不容易得到人體各種麻醉深度的資料，因此我們藉由動物實驗來建立精確的麻醉模型，作為

控制麻醉深度之參考。因而今年之計畫我們以之前所建立之實驗動物麻醉自動監控系統為基礎，進行初步之動物實驗，分析各項生理參數與麻醉深度間的關係，以作為日後臨床應用控制麻醉深度之參考。本期計畫先對血壓波及腦波的一些時域參數：平均血壓、心跳數和脈壓大小以及頻譜的變化，作一些初步的研究，觀察麻醉藥物所造成的影響，並分析這些生理參數與體重及藥物濃度之間的關係。

三、方法

系統架構

系統架構如圖 1 所示。本系統所使用的儀器分為兩大類，第一類包含了電極、濾波器、放大器、個人電腦、資料擷取介面卡 (PCI-MIO-16E-4, National Instruments) 等，是用來記錄與分析電生理信號，第二類則由注射幫浦 (KDS 200, Stoelting Co.)、血壓監視器以及恆溫電毯 (AH 50-7053-F, Harvard Apparatus) 所組成，包含了麻醉藥物的注射與體溫的維持等，是用來監控與維持老鼠的生理狀況於正常範圍。在系統軟體之組成方面，我們以 LabVIEW (National Instruments) 及 MATLAB (MathWorks) 為主。LabVIEW 是用來完成儀器的控制與資料的擷取，MATLAB 則是用來進一步分析實驗數據。

動物手術

本計畫以大鼠(Wistar)為實驗動物，先以巴比妥鹽 (pentobarbital sodium) 溶液作腹腔麻醉 (50 mg/kg)，再作動靜脈及氣管插管，在頸動脈量取血壓信號，麻醉藥劑是以靜脈插管的方式，透過注射幫浦來給藥，量取大鼠的肛溫並連接電毯作恆溫控制，以二氧化碳監視器量測大鼠呼吸的二氧化碳濃度及呼吸頻率。另外將大鼠頭部固定，切開頭皮之後再鎖入不鏽鋼螺絲作為 EEG 之量測電極。

實驗流程

整個系統 (包括硬體與軟體) 以個人電腦為中心，我們透過在 LabVIEW 環境下所編寫的圖控軟體，先由 RS-232 介面命令注射幫浦以固定速率自大鼠靜脈注射麻醉

藥劑，接著每隔 30 分鐘取一段 10 秒鐘的血壓與腦波的資料。其中血壓資料是由血壓監視器 (gain=25 mV/mmHg, bandwidth: DC-150 Hz) 量測，而腦波則是由不鏽鋼螺絲電極量測，在經過濾波、放大 (gain=2500, bandwidth: 0.1-100 Hz) 後，與血壓波形一併透過資料擷取介面卡取樣到電腦，並加以記錄存檔，系統運作時之操作畫面如圖 2 所示。最後，實驗所得之血壓波形與腦波波形再由 MATLAB 語言所編寫的程式作進一步之分析，以求得所需的參數，如血壓平均值、脈波高度與心跳速率等。

實驗設計

所量測的生理參數 (output) 有兩類：血壓波形與 EEG，而所控制的變數 (input) 則有兩項：一、是注射藥物之濃度，二、是大鼠之體重 (年齡或代謝率)。為了簡化實驗之複雜度，以不同體重之大鼠，注射不同濃度之巴比妥鹽溶液作系列之實驗。

訊號分析

血壓波的資料在時域分析方面計算血壓平均值、脈波高度 (收縮壓減去舒張壓) 與心跳速率等數據，在頻域分析方面則使用 FFT 觀察其功率密度頻譜 (power spectral density) 分佈的變化情形。

四、結果

圖 3 為其中一隻大鼠平均血壓、心跳速率及脈波高度等血壓波參數隨著大鼠麻醉深度增加之變化情形，由圖中可看出平均血壓與心跳速率二者相關性很高，而脈波高度則與其他二者較無關聯，這個現象普遍存在各組實驗，全部實驗大鼠平均血壓與心跳速率相關係數 (correlation coefficient) 之平均值為 0.8473，且除了 4 組資料外，其餘組之相關係數皆高於 0.9，因此在大鼠的過度麻醉致死的過程中，平均血壓與心跳速率的關係很密切，其曲線之趨勢大致相同。

在頻域分析方面，圖 4 為此大鼠在麻醉過程中血壓波減去其平均值之後的頻譜分布的變化情形，能量主要集中在主頻，

也就是大鼠的心跳速率，低於主頻的主要是呼吸的影響，高於主頻的則是主頻之倍頻，也就是諧波之成份，諧波之大小隨著頻率的升高而降低。主頻與倍頻大致上都隨著麻醉深度的增加逐漸下降，與心跳速率的變化趨勢相同，而頻譜交流部分的總能量變化趨勢則與脈波高度的變化趨勢相同。

如圖 5 所示為 3 隻不同體重之大鼠在連續注射 20mg/ml 濃度的麻藥下，由輕度麻醉至死亡平均血壓的變化趨勢，由圖可知隨著體重之增加麻醉致死所花之時間也上升，亦即越重之大鼠越能承受較大之劑量。由大鼠體重與麻藥承受度將不同體重之大鼠之平均血壓的變化趨勢正規化 (normalize)，其結果如圖 6 所示，分別為 30mg/ml 與 20mg/ml 濃度之麻藥下麻醉致死之平均血壓的變化趨勢，不同濃度之正規化曲線有顯著的不同。另外如圖 7 所示，為體重相同為 500 g 左右之大鼠在不同麻藥濃度下之平均血壓的變化趨勢曲線，可知隨著麻藥濃度之增加麻醉致死所花之時間減少，亦即越重之劑量越能縮短致死時間。若將注射不同麻藥濃度之大鼠之平均血壓的變化趨勢正規化其結果如圖 8 所示。

五、討論

由大鼠平均血壓、心跳速率及脈波高度等血壓波參數隨著大鼠麻醉深度增加之變化情形可知平均血壓與心跳速率二者相關性很高，脈波高度則與其他二者較無關聯。頻譜分布的能量主要集中在主頻，也就是大鼠的心跳速率。主頻與倍頻大致上都隨著麻醉深度的增加逐漸下降，與心跳速率的變化趨勢相同，而頻譜交流部分的總能量變化趨勢則與脈波高度的變化趨勢相同。

由不同體重之大鼠注射相同濃度麻藥，以及相同體重之大鼠注射不同濃度麻藥之實驗資料，分別對體重及濃度做正規化之結果可以得到類似的曲線，若再將其做進一步的整合，應可得到一曲線範本 (template)，掌握大鼠體重、麻藥濃度對麻醉過度致死過程的影響。

本計畫得到麻醉深度與大鼠體重、麻藥濃度關係初步之確認，最近準備將後續之成果整理並發表至期刊，動物實驗方面的資料亦需要進一步分析，尤其是腦波之資料，將其結果配合血壓波的參數可能更佳。

六、參考資料

1. P.S. Sebel, E. Lang, I.J. Rampil, P.F. White, R. Cork, M. Jopling, N.T. Smith, PSA. Glass and P. Manberg, "A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect," *Anesth. Analg.*, vol. 84, pp. 891-899, 1997.
2. R. Flaishon, A. Windsor, J. Sigl and P.S. Sebel, "Recovery of consciousness after thiopental or propofol," *Anesthesiology*, vol. 86, pp. 613-619, 1997.
3. L.L. Gustafsson, W.F. Ebling, E. Osaki and D.R. Stanski, "Quantitation of depth of thiopental anesthesia in the rat," *Anesthesiology*, vol. 84, pp. 415-427, 1996.
4. J.-Y. Li and F.-S. Jaw, "Development of an automatic system for anesthetic monitoring and control," *Conference on Engineering Technology and Applications to Chinese and Western Medicine*, May, 2000.

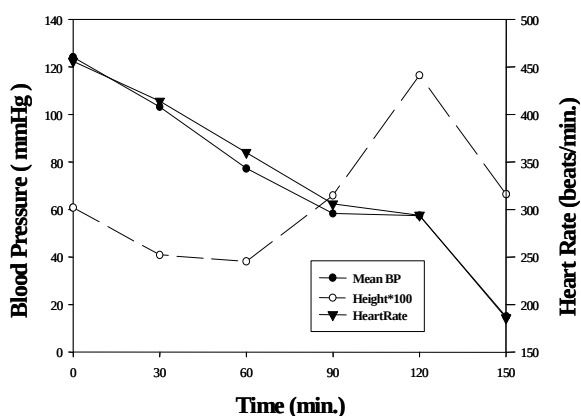
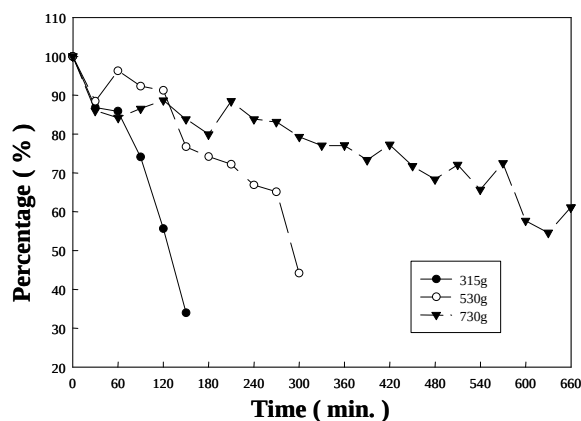
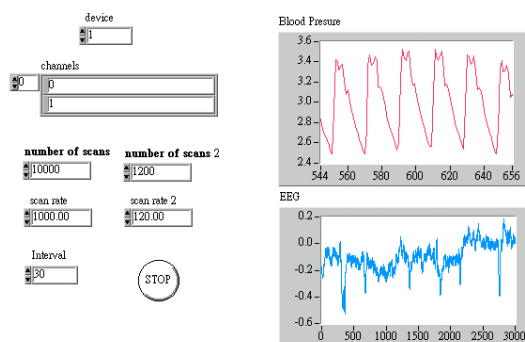
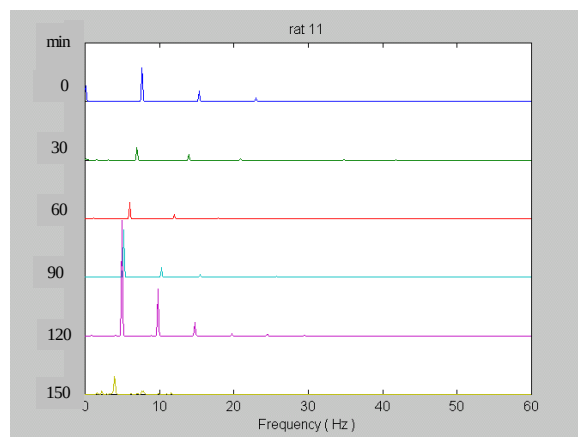
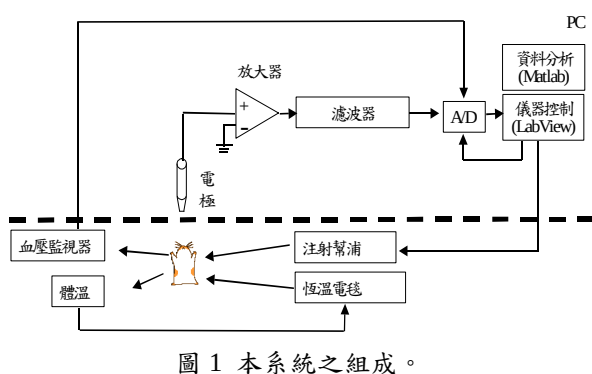
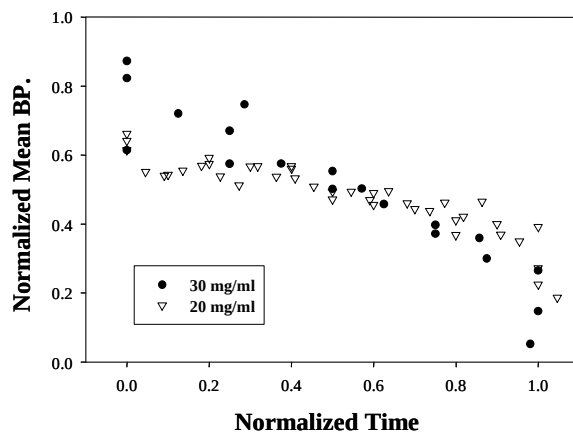


圖 5 不同體重之大鼠在連續注射 20 mg/ml 濃度的麻藥下，由輕度麻醉至死亡平均血壓的變化趨勢。



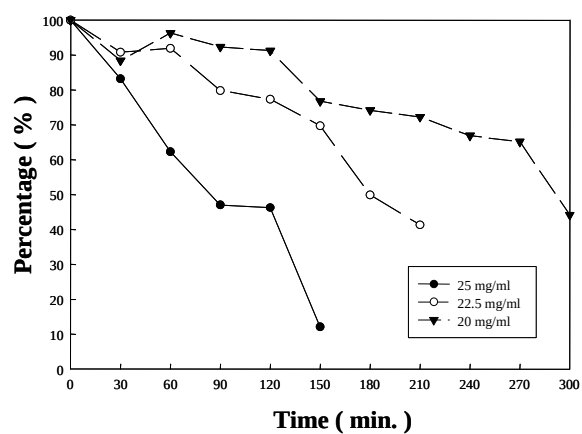


圖 7 體重 500 g 之大鼠在連續注射不同濃度的麻藥下，由輕度麻醉至死亡平均血壓的變化趨勢。

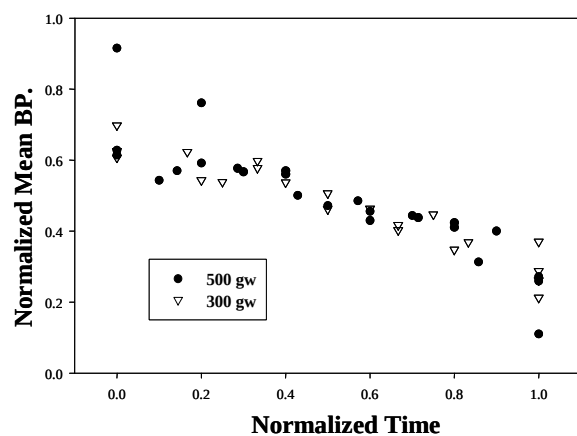


圖 8 將圖 7 麻醉時間對麻藥濃度正規化後，體重 300 g 及 500 g 之大鼠麻醉致死之平均血壓的變化趨勢。