

PŮVODNÍ PRÁCE

Automatické dávkování rokuronia na bázi fuzzy logiky u dlouhých neurochirurgických výkonů

Adamus M.¹, Bělohlávek R.²¹Klinika anesteziologie a resuscitace, FN a LF Univerzity Palackého, Olomouc²Katedra informatiky, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

Souhrn

Cíl studie: Během celkové anestezie musí být hloubka nervosvalového bloku dostatečná pro zajištění odpovídajících operačních podmínek, ale ne tak hluboká, aby to znemožnilo její antagonizování na konci operace. Vhodnou technikou pro déletrvající operace je kontinuální infuze kurarimimetika, ale ruční řízení rychlosti infuzní pumpy je časově náročné. Autoři předkládají možnost využití fuzzy logiky při konstrukci zařízení (hardware, software) pro automatické dávkování rokuronia během celkové anestezie.

Typ studie: Klinická, prospektivní studie.

Název a sídlo pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace univerzitní nemocnice.

Materiál a metoda: Po souhlasu etické komise a informovaného souhlasu jsme vyvinuli systém (Relax 2005) použili k udržení svalové relaxace u nemocných podstupujících intrakraniální neurochirurgický výkon v totální intravenózní anestezii. Hloubku blokady (TOF-ratio, T_1) jsme stanovovali pomocí monitoru Datex-Ohmeda S/5™, data byla bezdrátově přenášena do počítače, který na jejich základě automaticky řídil rychlost infuzní pumpy s rokuroniem k udržení cílové hodnoty nervosvalového bloku ($T_1 = 10\%$ výchozí hodnoty). Účinnost regulace jsme hodnotili podle spotřeby rokuronia a parametru RMSD (root mean square deviation) jako indexu kolísání T_1 kolem cílové hodnoty nervosvalové blokady.

Výsledky: Průměrná provozní doba systému Relax 2005 byla u každého nemocného 171,7 (SD 81,4) min. Během ní systém udržel stabilní úroveň nervosvalového bloku s průměrnou odchylkou od cílové hodnoty -0,19 % (0,26). Parametr RMSD byl 1,02 (0,72) %. Během regulační fáze dosáhla spotřeba rokuronia 0,31 mg · kg⁻¹ · hod⁻¹ (0,23). Po zastavení systému bylo možné do 15 minut dosáhnout dostatečného zotavení z účinku rokuronia.

Závěr: Přesnost systému, hodnocená na základě průměrné odchylky T_1 od cílové hodnoty a indexu RMSD, vysoce převýšila klinické požadavky. Spotřeba rokuronia ležela na dolní hranici doporučené výrobcem.

Klíčová slova: nervosvalová blokáda – rokuronium – fuzzy logika – automatické řízení

Abstract

Automatic control of rocuronium-induced neuromuscular block during long-lasting neurosurgical interventions

Objective: During balanced anaesthesia, the degree of neuromuscular block (NMB) must be sufficient to provide adequate surgical conditions but not as excessive as to make it difficult to reverse at the end of surgery. A continuous relaxant infusion is an appropriate technique for long-lasting operations but manual control of the infusion rate can be time-consuming. We present a device (both hardware and software) for fuzzy control of NMB during general anaesthesia.

Design: Clinical, prospective study.

Setting: Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital.

Materials and methods: After local ethics committee approval and informed consent, the Relax 2005 system was clinically used in 80 patients undergoing intracranial neurosurgical intervention to maintain a stable depth of NMB during total i. v. anaesthesia. The degree of block (TOF-ratio, T_1) was determined using a Datex-Ohmeda S/5™ monitor wirelessly interfaced to a PC for data collection; the computer was programmed to ensure a stable level (target $T_1 = 10\%$ of baseline) of block by controlling the rocuronium (ROC) infusion pump. The effectiveness of regulation was assessed by ROC consumption and root mean square deviation (RMSD) as an index of T_1 variation around the preset NMB level.

Results: The mean duration of surgery was 171.7 (SD 81.4) minutes. During the regulation phase the system automatically maintained a stable degree of NMB with mean T_1 error -0.19 (0.26) % and RMSD 1.02 (0.72) %. The ROC consumption was 0.31 (0.23) mg · kg⁻¹ · hr⁻¹. After discontinuation of the infusion adequate recovery from the block was reached within 15 minutes.

Conclusion: Based on mean T_1 deviation from the target and RMSD values, the precision of regulation was far beyond the clinical requirements. The ROC consumption was at the lower limit recommended by the manufacturer.

Keywords: neuromuscular block – rocuronium – fuzzy logic – automatic control

Anest. intenziv. Med., 2007, 18, č. 1, s. 24–29.

Úvod

Anesteziolog je členem týmu, který na operačním sále zásadním způsobem rozhoduje o bezprostředním osudu nemocného. Nesprávně podaná anestezie znesnadní chirurgovi vedení operace, v krajním případě pak dokonce může zcela znemožnit její úspěšné provedení. Oba případy jsou spojeny s potenciálním nebo skutečným poškozením nemocného. Neočekávaný a nechtěný pohyb nemocného při nedostatečné anestezii může mít katastrofální a nevratné následky (např. v neurochirurgii, mikrochirurgii nebo očním lékařství) [1]. Na konci operačního výkonu a při vyvádění nemocného z anestezie naopak požadujeme promptní spontánní odeznění účinku, popř. možnost účinek anestetik a relaxancií dostatečně rychle a spolehlivě antagonizovat [2].

Tyto požadavky do značné míry splňuje totální intravenózní anestezie (TIVA). Při ní jsou podávána výhradně intravenózní farmaka s cílem navodit bezvědomí, analgezii, amnézii, svalovou relaxaci a dosáhnout kontroly sympatoadrenergních reakcí. Zvolené látky jsou podávány zpravidla infuzí, která je řízena buď manuálně, nebo počítačem [3]. Počítač lze při regulaci rychlosti infuzí anestetik a relaxancií využít dvojím způsobem:

1. Metoda TCI (*target-controlled infusion, infuze řízená cílovou koncentrací*)

Při TCI anesteziolog volí cílovou koncentraci anestetika v plazmě nebo cílovém orgánu (CNS). Rychlost infuze k dosažení a udržení této koncentrace je TCI zařízením regulována automaticky. Přístroj na základě naprogramovaných farmakokinetických parametrů platných pro daný lék a podle zadaných údajů o nemocném (věk, pohlaví, tělesná hmotnost) vypočte a nastavuje rychlost infuzního dávkovače pro dosažení i udržení zvolené plazmatické koncentrace [3]. Podle klinické odezvy nemocného anesteziolog může měnit cílovou plazmatickou koncentraci, a tím i hloubku anestezie.

2. Zpětnovazební regulační systémy (*closed-loop control systems*) jsou použitelné tam, kde známe požadovanou cílovou hodnotu řízené veličiny a zároveň ji umíme přesně kvantifikovat (změřit). Příkladem parametru vhodného pro tento typ regulace může být nervosvalová blokáda. Základní princip funkce zpětnovazebního systému spočívá v kontinuálním či intermitentním porovnávání zjištěné hodnoty nervosvalové blokády s optimální hodnotou cílovou (referenční). Rozdíl mezi nimi (chybový signál) slouží jako vstupní údaj pro zpětnovazební regulátor. Program zpětnovazebního regulátoru pak provádí automaticky taková opatření, která směřují k navrácení chybového signálu k nule. Je-li tedy hloubka svalové relaxace větší než požadovaná, program zpomalí (případně zastaví) infuzní pumpu a tím i podávání kurarimimetika. Pokud je nervosvalová blokáda nižší než požadovaná, program zrychlí dávkování infuzní pumpy a zvýší pří-

vod svalového relaxancia. Rozdíl mezi skutečnou a požadovanou hloubkou nervosvalového bloku tak určuje rychlost aplikace kurarimimetika [4].

Cílem studie bylo klinické ověření použitelnosti vyvíjeného komplexního systému (hardware a software), který automaticky zajistí požadovanou hloubku nervosvalového bloku v celém průběhu anestezie pro dlouhé operační výkony.

Soubor a metodika

Studii schválila Etická komise lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a všichni nemocní poskytli informovaný souhlas. Systém pro automatické dávkování kurarimimetik jsme použili u nemocných neurochirurgické kliniky FN a LF UP Olomouc, kteří podstoupili plánovaný intrakraniální operační výkon s nutností tracheální intubace. Vylučovací kritéria představovaly: ASA klasifikace fyzického stavu nemocného vyšší než 3, věk pod 18 let, vysoká nadváha (BMI [body mass index] $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$), užívání léků ovlivňujících účinek kurarimimetik (antikonvulziva, aminoglykozidy nebo polypeptidová antibiotika), předpokládaná obtížná intubace (skóre podle Mallampatiho 3 a více), přítomnost komplikujících onemocnění ovlivňujících nervosvalový přenos (myopatie), předpokládaná délka výkonu méně než 2 hodiny.

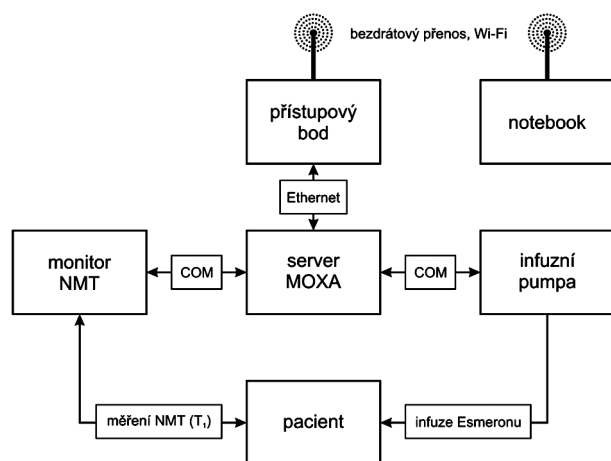
Z anesteziologických dotazníků jsme zjistili demografická data nemocných – pohlaví, věk, hmotnost, výšku, ASA klasifikaci a vypočetili BMI (body mass index, [5]) a BSA (tělesný povrch, [5]).

Po příjezdu nemocného na operační sál jsme založili základní monitorování (kontinuálně EKG a SpO_2 , NIBP [neinvazivní TK] v pětiminutových intervalech). Ke sledování a záznamu všech funkcí během anestezie jsme použili přístroj Datex-Ohmeda S/5™ Anaesthesia Monitor s příslušnými moduly (EKG křivka, NIBP, případně IBP [invazivní TK], pulzní oxymetrie, složení dechové směsi v inspiriu a na konci expiria [O_2 , CO_2], spirometrie, teplota tělesného jádra, kožní teplota, NMT [nervosvalový přenos]). Během operačního výkonu byli pacienti pokryti hliníkovou fólií, předloktí s místem monitorování NMT jsme obalili vatovým obvazem a fixovali bez omezení pohyblivosti prstů a ruky. Vyhřívací matrace a ohřev infuzních roztoků [HotLine®, SIMS Level 1] byly použity tak, aby teplota v místě monitorování NMT neklesla v průběhu anestezie pod 34°C a změny výchozí hodnoty kožní teploty nepřesáhly 1°C .

Před úvodem do anestezie jsme u nemocných zajistili nitrožilní vstupy zavedením dvou periferních kanyl velikosti 18 nebo 20 G a intravenózně podali premedikaci – midazolam (Dormicum, F. Hoffmann-LaRoche, $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) a sufentanil (Sufenta forte, Janssen Pharmaceutica, $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$). Zahájili jsme podávání kyslíku obličejovou maskou. Pro celkové znecitlivění jsme použili totální intravenózní anestezii v režimu TCI pomocí infuzního přístroje Base Primea® (Fresenius Vial). Tímto způsobem jsme zabez-

pečili hypnotickou (propofol, Propofol Abbott, Abbott Laboratories) a analgetickou (sufentanil, Sufenta forte, Janssen Pharmaceutica) složku anestezie. Dávkovací zařízení Base Primea® bylo naprogramováno pro dosažení cílové plazmatické hladiny propofolu $2,0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ (model podle Schnidera, [6]) a sufentanilu $1,8 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (model podle Geptse, [6]); tyto hodnoty byly následně korigovány podle klinického stavu nemocných během anestezie.

Svalovou relaxaci v celém průběhu anestezie zajišťoval vyvinutý systém pro automatické dávkování kurarimimetik (Relax 2005, obr. 1). Sestává z přenosného počítače, který je bezdrátově propojen s monitorem NMT Daxex S/5™ a infuzní pumpou Pilot Anaesthesia 2 (Fresenius Vial). Monitor vyhodnocuje nervosvalový přenos v desetisekundových intervalech; data předává do počítače, který na jejich základě řídí rychlost infuzní pumpy s kurarimimetikem (rokuronium, ROC, Esmeron®, Organon) tak, aby byla udržena stálá úroveň relaxace. Regulační algoritmus systému Relax 2005 pracuje na bázi fuzzy logiky. Během úvodu do anestezie jsme po ztrátě vědomí nemocného spustili systém Relax 2005, který po kalibraci a stanovení výchozích parametrů měření nervosvalového přenosu (supramaximální impuls na *n. ulnaris*, elektromyografická odpověď na *m. adductor pollicis*, TOF-ratio, $T_{1\text{ref}}$) automaticky aplikoval iniciální bolusovou dávku rokuronia ($0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) pro usnadnění tracheální intubace. S ní jsme vyčkali do okamžiku 80% deprese svalového záškubu T_1 na *m. adductor pollicis*. Na úvodní bolus rokuronia poté systému Relax 2005 navázal regulační fází s cílovou hodnotou svalové relaxace nastavenou na hodnotu 10 % výchozí velikosti ($T_1 = 10 \% T_{\text{ref}}$).



Obr. 1. Propojení a komunikace mezi přístroji systému Relax 2005

Monitor NMT – Daxex S/5™ Anaesthesia Monitor s modulem pro měření NMT, infuzní pumpa – lineární dávkovač Pilot Anaesthesia 2 (Fresenius Vial), server MOXA – server pro sériovou komunikaci (COM, RS-232) přes síť Ethernet, přístupový bod – 3COM OfficeConnect® Wireless 11a/b/g Access Point, notebook – přenosný počítač s PCMCIA kartou (3COM OfficeConnect® Wireless 11a/b/g PC Card), COM – komunikace přes sériový port, Ethernet – komunikace přes síť Ethernet

Parametry umělé plicní ventilace (směsí 40 % kyslíku a vzduchu) jsme nastavili v režimu „low-flow“ k dosažení hodnoty ETCO_2 mezi 4,4 až 4,7 kPa. Sufentanil jsme vysadili 20 minut před koncem operace, a pokud u nemocných nebyla plánována pooperační umělá plicní ventilace, v témže okamžiku jsme ukončili podávání rokuronia a umožnili spontánní zotavení z nervosvalového bloku. Dekurarizaci (neostigmin, Syntostigmin, Hoechst-Biotika, $0,04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) jsme podali po předchozí aplikaci parasympatolytika (atropin, Atropin, Hoechst-Biotika, $0,015 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), pokud to bylo nutné podle hodnot měření NMT na konci anestezie.

Statistická podpora

Pro každou změřenou hodnotu T_1 během regulačního období jsme spočítali aktuální chybu (odchylku od cílové hodnoty). Pomocí softwarového balíku SPSS (SPSS for Windows 12.0.1) byly tyto chyby dále analyzovány (průměr [mean, M], rozmezí [range, min – max], směrodatná odchylka [standard deviation, SD], RMSD [root mean square deviation], PC [point count]).

Parametr RMSD představuje index rozptylu měření T_1 kolem cílové hodnoty bez ohledu na to, zda je tato odchylka kladná nebo záporná [7]. Ukazatel PC udává podíl kladných odchylek T_1 od cílové hodnoty během regulační fáze; PC tak vyjadřuje, zda docílená hloubka svalové relaxace má tendenci ležet nad cílovou hodnotou či pod ní [7]. U každého nemocného jsme také zaznamenali spotřebu rokuronia (celkovou a během vlastní regulační fáze).

Výsledky

Systém Relax 2005 jsme použili během celkové anestezie 80 pacientů (34 mužů, 46 žen) indikovaných k plánovanému neurochirurgickému operačnímu výkonu s předpokládanou délkou přesahující dvě hodiny. Průměrný věk byl 49,9 (SD 13,1) [rozmezí 24–74] let, tělesná hmotnost 74,5 (12,2) [46–100] kg, výška 171,1 (8,4) [151–188] cm, BSA 1,87 (0,24) [1,47–2,24] m^2 , BMI 26,46 (3,41) [18,17–29,92] $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$. Průměrná hodnota ASA klasifikace byla 1,8 (0,7) [1–3] a průměrná velikost supramaximálního impulsu 42,9 (12,4) [23–70] mA.

Operační podmínky byly uspokojivé u všech nemocných. Pokaždé se podařilo založit spolehlivé monitorování nervosvalového přenosu i zajistit adekvátní svalovou relaxaci pro operační výkon bez nutnosti zásahu anesteziologa. Systém vždy správně vyhodnotil velikost supramaximálního impulsu, nastavil odpovídající referenční hodnotu T_{ref} , podal iniciální bolusovou dávku rokuronia pro usnadnění tracheální intubace a po odeznění takto navozené hluboké blokády zahájil regulační fázi. Celková provozní doba systému (součet u všech nemocných) překročila 220 hodin, tomu odpovídá i úhrnný počet měření nervosvalového přenosu a regulačních zásahů, které vedly ke změně rychlosti dávkování kurarimimetika (více

Tabulka 1. Výsledky použití systému Relax 2005

	Průměr	SD	Min	Max
Délka účinku úvodní dávky ROC (min)	24,3	9,8	13,5	48,7
Délka regulační fáze (min)	134,5	78,4	17,5	601,8
Délka provozu Relax 2005 (min)	171,7	81,4	28,8	627,3
Odchylka T_1 během regulace (%)	-0,19	0,26	-1,53	0,79
Kolísání průměrné chyby T_1 (%)	1,18	0,32	0,19	2,27
RMSD (%)	1,02	0,72	0,12	2,26
PC (%)	44,0	12,5	17,5	68,0
Délka odeznívání blokády (min) – interval od ukončení aplikace ROC do dosažení TOF-ratio > 0,9	15,4	8,6	9,2	29,8
Spotřeba rokuronia (mg · kg ⁻¹ · hod ⁻¹) během regulační fáze	0,31	0,23	0,08	0,59
Celková	0,50	0,31	0,15	0,83

ROC – rokuronium, RMSD – root mean square deviation, PC – point count, SD – směrodatná odchylka, min – nejmenší hodnota, max – největší hodnota

než 80 000 u sledovaného souboru nemocných). U 24/80 (30 %) nemocných jsme při ukončování anestezie podali farmakologickou dekurarizaci, po níž během 10 minut vždy následovalo dostatečné zotavení z nervosvalové blokády (TOF-ratio > 0,9).

Výsledky dosažené během řízení svalové relaxace pomocí systému Relax 2005 udává tabulka 1.

Diskuse

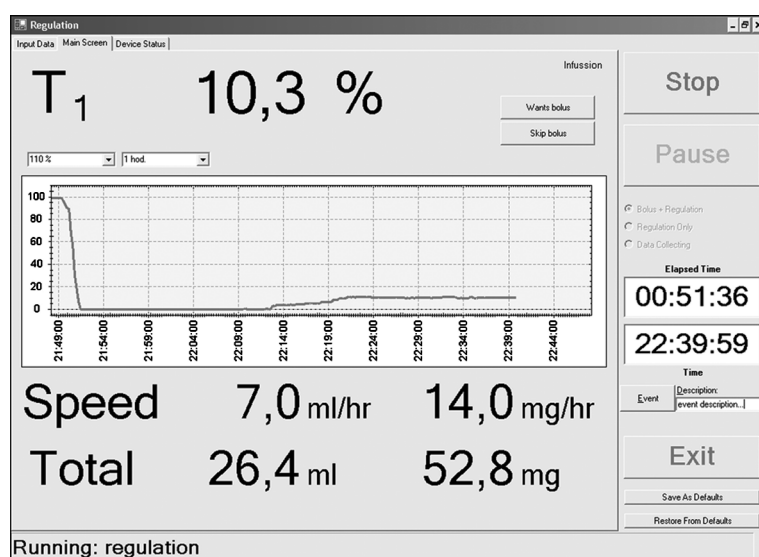
Popsaný systém udržel spolehlivě stabilní hloubku nervosvalového bloku během dlouhých neurochirurgických výkonů. Regulační fáze se vyznačovala stabilitou s minimálními odchylkami T_1 od cílové hodnoty (viz tab. 1, obr. 2). Po vypnutí automatického řízení nervosvalová blokáda vždy rychle spontánně odezněla (typicky do 15 minut) nebo byla snadno antagónizovatelná neostigminem.

Systém udržoval hloubku bloku nepatrně nižší než byla požadovaná (průměrná odchylka -0,19 %, průměrná hodnota PC 44 %). Zjemněním regulačního algoritmu by bylo pravděpodobně možné tuto nepřes-

nost odstranit, ovšem klinicky je toto opatření irelevantní. Přesnost dosažená automatickým dávkováním je totiž minimálně o jeden řád vyšší než ta, kterou lze docílit ručním nastavováním rychlosti infuzní pumpy. Z praktického hlediska si rovněž jen stěží lze přestavit, že by anesteziolog během operace vyhodnocoval měření NMT v desetisekundových intervalech a stejně často případně i korigoval rychlost infuzní pumpy. Počítač tuto činnost zvládá bezchybně a nepodléhá únavě, kvalita regulace zůstává stejná během celého průběhu regulační fáze a anestezie.

Dosud bylo popsáno několik automatických dávkovacích zařízení, která udržují úroveň relaxace blízkou nastavené cílové hodnotě [8]. Klinicky použitelné kontrolní mechanismy pracují na základě různých algoritmů, každý z nich má své přednosti i nedostatky. (1. dvoustavové regulátory typu „zapnuto-vypnuto“, 2. systémy s proporcionálním, integračním a derivačním prvky regulace, 3. zařízení založená na farmakokinetickém nebo farmakodynamickém modelu, 4. regulátory podložené fuzzy logikou.) Ve srovnání s předchozím systémem RelaxA [4], využívajícím princip „zapnuto-vypnuto“, je popisované zařízení

odlišné ve všech třech svých komponentách (hardware, software i princip regulace). Relax 2005 používá jiný hardware (infuzní pumpa Graseby 3400 nahrazena přesnějším dávkovačem Pilot Anaesthesia 2) i odlišné propojení přístrojů (propojení kabelem nahrazeno bezdrátovým přenosem, Wi-Fi). Dříve užívané kurarimimetikum (atrakurium, Tracrium®, Glaxo-SmithKline) jsme zaměnili za rokuronium, které má výhodnější farmakodynamický profil [9]. Tato změna přinesla vyšší flexibilitu a pohotovost regulace. Odlišný je rovněž řídicí algoritmus. Jeho východiskem je fuzzy logika, která umí pracovat s neurčitými informacemi. Podle ní jsou anesteziologovy expertní znalosti o dávkování kurarimimetik zaznamenány pomocí „jestliže-pak“ pravidel. Ta umožňují provádět výslednou regulační operaci (tj. nastavovat rychlost infuzní pumpy



Obr. 2. Hlavní obrazovka (Main screen) systému Relax 2005 s grafickým zobrazením průběhu regulace

s kurarimimetikem) na základě slovně definovaných hodnot regulovaného parametru (tj. hloubky nervosvalové blokády), popř. se zohledněním změn tohoto parametru. Příkladem těchto „jestliže-pak“ pravidel mohou být tvrzení:

- „Jestliže je hodnota T_1 velká a změna ΔT_1 kladná, pak nastav rychlost pumpy na vysokou“ nebo
- „jestliže je hodnota T_1 velmi malá a změna ΔT_1 negativní, pak pumpu zastav“, apod.

Na těchto principech založené pravidlové fuzzy systémy představují matematický model, který vzniká přímo ze zkušenosti popsané příslušným odborníkem (anesteziologem) a v jeho přirozeném jazyce. Zároveň tak získáváme i způsob vyjadřování, kterému rozumí i počítač a umí s ním pracovat [10].

Výsledná průměrná spotřeba kurarimimetika závisí na mnoha faktorech. Typ anestezie a současná aplikace jiných farmak ovlivňují potřebu svalové relaxace. Především inhalační anestetika snižují celkovou potřebu kurarimimetik [11]. Tento typ interakce jsme eliminovali použitím totální intravenózní anestezie, přesto jsme prokázali výrazné rozdíly v množství rocuronia, které bylo nutné pro dosažení totožné hloubky relaxace u různých nemocných. Průměrná spotřeba během regulační fáze ($0,31 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hod}^{-1}$) ležela na dolní hranici dávkovacího rozmezí doporučeného výrobcem ($0,3\text{--}0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hod}^{-1}$).

Závěr

Vytvořený systém Relax 2005 udrží spolehlivě konstantní hloubku svalové relaxace u dlouhých operačních výkonů v neurochirurgii. I když je schopen tuto funkci zajistit bez nutnosti zásahu uživatele, jeho smysl a význam je nutno považovat za doplňující. V žádném případě nesmí nahradit trvalou přítomnost anesteziologa u nemocného. Ta zůstává i nadále základním předpokladem bezpečné anestezie.

Množství podaného rocuronia lze při použití systému Relax 2005 snížit na dolní hranici doporučeného rozmezí.

Při využití systému Relax 2005 je aplikace rocuronia vysoce flexibilní. Po zastavení infuzní pumpy lze nemocného vyvést z nervosvalového bloku typicky během 15 minut. Při tomto způsobu podávání rocuronia není nutné u 70 % nemocných použít dekurarizaci.

Podané kurarimimetikum je zužitkováno efektivněji (vyloučením oscilací oběma směry ve smyslu relativního poddávkování a předávkování).

Systém snižuje pracovní zatížení anesteziologa; jeho podíl spočívá v dohledu nad správnou činností automatického systému.

Méně zkušený anesteziolog může sledováním způsobu činnosti systému Relax 2005 získat návod k efektivnímu infuznímu dávkování kurarimimetika. Zároveň dostává i racionální podklad výhod infuzní aplikace kurarimimetik u dlouhých operačních výkonů ve srovnání s opakovanými jednotlivými dávkami.

Literatura

1. **Sutcliffe, A. J.** Neuroanaesthesia: key points during the perioperative period. *Minerva Anesthesiol.*, 2003, 69, p. 739–44.
2. **Ross, J. J., Mason, D. G., Linkens, D. A., Edwards, N. D.** Self-learning fuzzy logic control of neuromuscular block. *Br. J. Anaesth.*, 1997, 78, p. 412–415.
3. **Van den Nieuwenhuyzen, M. C., Engbers, F. H., Vuyk, J., Burm, A. G.** Target-controlled infusion systems: role in anaesthesia and analgesia. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000, 38, p. 181–190.
4. **Adamus, M., Adamus, P.** Automatizace dávkování kurarimimetik během celkové anestezie. *Anest. neodkl. péče*, 2001, 12, p. 280–287.
5. References and formulas used by the Body Surface Area Calculator. Formula for Body Mass Index. Formulas for Body Surface Area [online]. [cit. 2006-12-06] Dostupné na WWW: <http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm>
6. **Servin, F., Cazalaa, J. B., Levron, J. C.** Propofol, Sufentanil, Remifentanyl in TCI. Bibliographical study of anesthetic agents used in the Base Primea®, Fresenius Vial. Le Grand Chemin, Brezins (France): Fresenius Vial; 2003.
7. **MacLeod, A. D., Asbury, A. J., Gray, W. M., Linkens, D. A.** Automatic control of neuromuscular block with atracurium. *Br. J. Anaesth.*, 1989, 63, p. 31–35.
8. **Mason, D. G., Ross, J. J., Edwards, N. D., Linkens, D. A., Reilly, C. S.** Self-learning fuzzy control with temporal knowledge for atracurium-induced neuromuscular block during surgery. *Comput. Biomed. Res.*, 1999, 32, p. 187–197.
9. **Adamus, M., Bělohlávek, R., Vujčíková, M., Janásková, E.** Vliv odlišných dávek rocuronia na jeho farmakodynamický profil: prospektivní studie. *Anest. intenziv. med.*, 2004, 15, p. 269–275.
10. **Barro, S., Marin, R.** Fuzzy Logic in Medicine. 1st ed. Berlin: Springer, 2001.
11. **Herold, I.** Svalová relaxancia v anesteziologii a intenzivní péči. 1. vydání. Praha: Maxdorf, 2004, p. 268. ISBN 80-7345-025-9.

Poznámka: Výsledky práce byly publikovány v České a slovenské neurologii a neurochirurgii (Adamus M., Bělohlávek R. Automatické dávkování svalových relaxancií u náročných neurochirurgických výkonů. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 69/102, 2006, č. 6, p. 447–451).

Poděkování: Autoři děkují Peteru Hropkovi a Martinu Ludmovi (Katedra informatiky PF UP Olomouc) za implementaci systému Relax 2005. Dík patří i Ing. Josefu Zákravskému (Hoyer, Praha, s. r. o.) a Mgr. Vladimíru Šrekovi (Fresenius Medical Care, Česká republika, s. r. o.) za podporu a technickou pomoc.

Práce vznikla za podpory grantového projektu IGA MZ ČR – projekt ND7665 – 3/2003.

Došlo 12. 12. 2006.

Přijato 18. 12. 2006.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Milan Adamus, Ph.D.

Kaštanová 11
772 00 Olomouc

e-mail: milan.adamus@seznam.cz