

MAC – minimum anesthetic concentration

Riku Aantaa

Artikkeli on luentolyhennelmä III Inhalaatiokurssilta

1940-luvulla (anestesiologisen) farmakologian kehittymisen myötä kävi välttämättömäksi määrittellä uusia kliinifarmakologisia suureita. Silloin luotiin käsitteet ED₅₀ (effective dose tai analoginen AD₅₀ anesthetic dose) ja LD₅₀ (lethal dose). Anestesiologisessa tutkimuksessa ED₅₀:llä tarkoitettiin sellaista anestesia-aineen konsentraatiota, missä puolet pyörivään pulloon laitetuista koe-eläimistä ei enää oikaissut itseään (15 sekunnin kuluessa). LD₅₀:llä puolestaan sellaista anestesia-aineen konsentraatiota, missä puolet tutkituista koe-eläimistä ajautui apneaan (10 minuutissa). Kun kliiniseen käyttöön alkoi tulla aiempaa useampia inhaloitavia anesteetteja, kävi tarpeelliseksi pyrkiä luonnehtimaan jotenkin niiden keskinäistä voimakkuutta ("potency"). Tuolloin kehitettiin MAC-suure (minimum/minimal anesthetic concentration), jonka syntyhetkiä Eger kuvaa värikkäästi tuoreessa artikkelissaan (Eger 2002). Saidman ja Eger (1964) määrittivät MAC:n siksi anestesia-aineen konsentraatioksi, missä puolet potilaista liikkuu ihoviiltoa tehtäessä (MAC_{incision}). Määritelmä on edelleen käyttökelpoinen. MAC vastaa parenteraalisten lääkkeiden EC₅₀-arvoa ("effective concentration"). Jo varhaisissa MAC-tutkimuksissa havaittiin, että MAC-suureen käyttökelpoisuuteen liittyi kaksi seikkaa:

1. MAC oli toistettavissa koejärjestelystä toiseen ja
2. MAC on riippuvainen ärsykkeen intensiteetistä mutta tietyn intensiteetin (supramaksimaalinen ärsyke) jälkeen MAC ei enää nouse oli ärsyke mikä tahansa.

Perusolettamuksia

MAC:in selvittämiseksi täytyy määrittellä kaksi

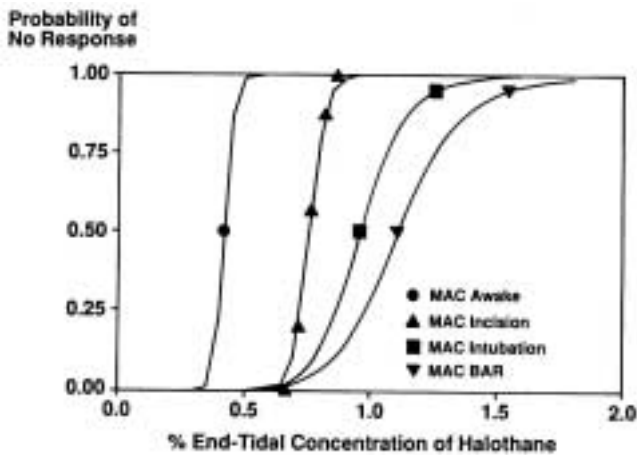
tekijää: käytetty ärsyke ja siihen määritelty vaste. Kolmas perusolettamus on tasoittunut anesteesin loppuhengitys ("end-tidal") pitoisuus, jonka uskotaan kuvaavan pitoisuutta myös anesteesin vaikutuskohdassa eli keskushermostossa.

Ärsyke

Alun perin Saidman ja Eger (1964) määrittivät kliinisen MAC-arvon vasteeksi ihoviillolle (MAC_{incision}). Ihoviiltokin on syytä standardoida ja usein käytetään esimerkiksi 10 cm alakeskiviiltoa. Ärsykkeenä voidaan yksittäisessä tutkimuksessa kuitenkin käyttää jotain muutakin kliinistä tapahtumaa kuten laryngoskopiaa ja intubaatiota (MAC_{intubation}) tai vaikkapa ilmäteiden varmistusta jollain muulla tavalla (MAC_{LMA}) – kunhan ärsyke on standardi. Vapaaehtoisutkimuksissa tavallisin ärsyke MAC:n määrittämiseksi on ihoviillon tai intubaation sijaan tetaaninen sähköärsyke (MAC_{tet}). MAC_{awake} on puolestaan sellainen anesteesin konsentraatio, missä puolet potilaista "herää" anestesiasta ts. potilas muistaa jälkikäteen herätyksen yhteydessä lausutun sanan tai esim. suorittaa komennon. Eri ärsykkeet ovat voimakkuuksiltaan erilaisia ja MAC riippuukin ärsytystavasta (Kuva 1).

Vaste

MAC:n alkuperäisessä määrittelyssä kyse oli liikevasteesta ihoviillolle (MAC_{incision}). Liikevasteeksi määriteltiin merkittävä käsien (esim. potilaan kädet osallistuivat aktiivisesti ihoviilttoon) tai pään liike. Kyse on tällöinkin subkortikaalisesta vasteesta ellei anesteesin konsentraatio ole alle MAC_{awake} (Rampil et al, 1993; Rampil 1994). Vaste voidaan myös määrittellä esim. verenpaineen



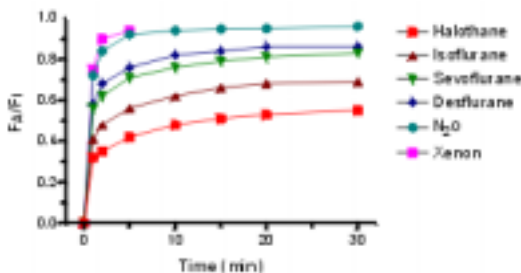
Kuva 1. Eri MAC-arvojen suhde toisiinsa halotaanilla ärsytystavasta ja vasteesta riippuen.

tai pulssitason muutokseksi (yleensä nousuksi). Tällöin ongelma on se, että usein anesteetti vaikuttaa *per se* näihin suureisiin ja todellisen vasteen määrittäminen ärsykkeelle (intubaatio, ihoviilto, tetaaninen ärsyke) käy hankalaksi.

Roizen kumppaneineen (1981) päätti käyttää vasteena silloisen filosofian mukaan anesthesiologisesti merkittävää autonomisen stressivasteen estämistä. He loivat käsitteen MAC_{bar} - blockade of autonomic (stress) response. Tällä tarkoitettiin sellaista anesthesiakonsentraatiota, mikä puolella potilaista estää autonomisen hermoston välittämän katekoliamiini- ja hemodynaamisen vasteen standardiärsykkeelle.

Loppuhengityksen anesteettipitoisuus

Loppuhengityksen (end-tidal) anesteetikonsentraation katsotaan tietyin oletuksin (alveolit ventiloituvat tasaisesti ja anesteetti ei ole erityisen liukoinen) kuvaavan anesteetin konsentraatiota tai oikeammin osapainetta alveoleissa. Kun anesteetin alveolaariosapaine pidetään vakiona, anesteetin alveolaarinen ja vereen liennut osapaine ta-

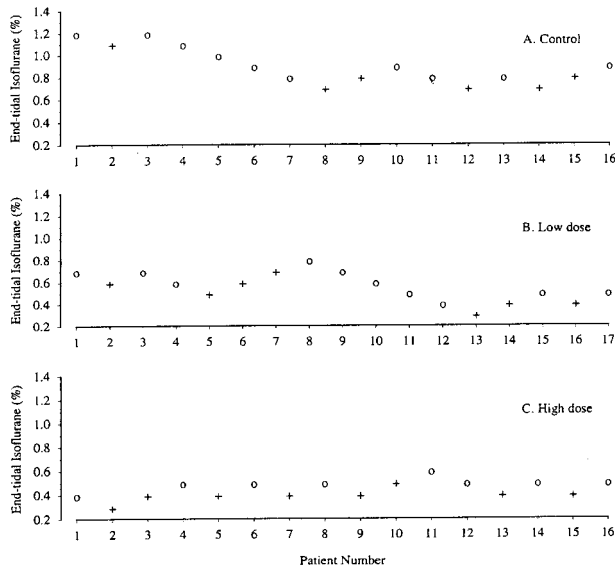


Kuva 2. F_A/F_I -suhde ajan funktiona eri anesteeteille; veri-kaasuvakio on määräävä tekijä.

soittuvat – sitä nopeammin mitä pienempi veri:kaasu liukenemisvakio on (Kuva 2). Verestä anesteetti kulkeutuu vaikutuskohtaansa keskushermostoon – taas sitä nopeammin, mitä pienempi aivo:veri liukenemisvakio on. Myös aivojen regionaalinen verenvirtaus vaikuttaa anesteetin kulkeutumiseen vaikutuskohtaansa keskushermostossa. Tiedetään, että harmaan aineen (oletettu anesteetin vaikutuskohta) verenvirtaus on noin puoltolista kertaa aivojen yleinen verenvirtaus. Perinteisesti 15 minuutin tasoittumisaikaa on pidetty riittävänä alveolaari-, veri- ja aivo-osapaineiden tasoittumiselle. Olettamus ei aina ole täysin oikein, mutta virhe on pieni. Katsotaan, että alle 10 % ero anesteetin sisään- ja uloshengityspitoisuuksissa takaa riittävän tasapainottumisen tapahtuneen eri kudosten välillä (Eger ja Bahlman, 1971).

Määrittämenetelmät

MAC-arvon määrittämiseen on useita tapoja, joista nykyään eniten käytetty lienee Dixonin “up-down” -metodi (Dixon 1965). Jos vasteeksi on sovittu perinteinen ihoviilto on luonnollista, ettei sitä voi kliinisessä koejärjestelyssä toistaa. Yksi potilas voi näin osallistua tutkimukseen vain kerran. Dixonin “up-down” koejärjestely onkin suosittu lähinnä siksi, että siinä tutkimukseen osallistuvia tarvitaan verraten vähän. Tässä koejärjestelyssä ensimmäinen (esilääkitsemätön) potilas nukutetaan etukäteen sovitulla loppuhengityksen anesteettipitoisuudella, jota pidetään muuttumattomana 15 minuuttia. Tämän jälkeen tehdään ihoviilto. Jos potilas reagoi mielekkäästi (ks. aiemmin), käytetään seuraavan potilaan nukutuksessa edellistä 10 (tai 20) % suurempaa loppuhengityksen anesteettipitoisuutta ja uuden potilaan vaste ihoviillolle testataan. Tämän potilaan reaktio ihoviillolle määrää taas seuraavan potilaan anesteettipitoisuuden. Jos potilas ei reagoi liikkeellä ihoviiltoon, pienennetään seuraavan potilaan loppuhengityksen anesteetin tavoitepitoisuutta 10 (tai 20) %. Näin pyritään saamaan aikaan reagoi/ei reagoi- tai ei reagoi/reagoi-pareja (Kuva 3). Kukin potilas voi olla korkeintaan yhden (+/- tai -/+) parin osapuoli. Mitä pienempää porrasta (10 % tai 20 %) käytetään, sitä tarkempi MAC-arvo saadaan, mutta sitä enemmän potilaita todennäköisesti tarvitaan. Minimissään kuusi reagoi/ei reagoi -paria tuottaa luotettavan MAC-estimaatin (Paul ja Fisher, 2001).



Kuva 3. Peräkkäisten potilaiden vaste ihovilltoon eräässä randomoidussa tutkimuksessa, missä verrattiin plasebon ja kahden dexmedetomiini-annoksen vaikutusta isofluraanin MAC-arvoa määrittäessä. o = ei vastetta ihovillolle, + = vaste ihovillolle (Aantaa et al, 1997)

Alkuperäisessä Saidmanin ja Egerin raportoi-
massa metodissa laskettiin reagoi/ei reagoi (ja ei
reagoi/reagoi) -parien anesteettipitoisuuden kes-
kiarvo, minkä katsottiin kuvaavan MAC:ia. Nyt-
temmin käytetään sofistikoituneempaa statistiik-
kaa, lähinnä logistinen regressio -menetelmää
MAC:in määrittämiseksi. Logistisessa regressios-
sa (hieman yksinkertaistettuna) lasketaan vasteen

(+ tai -) todennäköisyys kullekin anesteetikon-
sentraatiolle. Konsentraatio/todennäköisyyskäyrä
on muodoltaan sigmoidi (Kuva 1). Logistinen reg-
ressio -menetelmä tuottaa myös vaihtelun arvi-
on (SD ja luottamusvälit). Dixonin koeasetelma
ei tosin täytä kaikkia logistisen regressio edelly-
tyksiä, mm. sitä, että kunkin mittaustuloksen
pitäisi olla toisista mittaustuloksista riippumaton.
Siitä huolimatta logistisella regressiolla saadaan
laskettua verraten luotettava MAC:in estimaatti
(Lu ja Bailey, 2000). Logistista regressiota hy-
väksi käyttäen voidaan laskea myös kliinisesti re-
levantimpi EC_{95} -arvo: anesteetin loppuhengitys-
pitoisuus, missä 95 % potilaista ei reagoi käytet-
tyyn ärsykkeeseen (deJong ja Eger, 1975; Aantaa
et al, 2001).

Myös muita menetelmiä MAC:n määrittämi-
seksi on käytetty. Potilaita voidaan nukuttaa ryh-
missä tietyllä konsentraatiolla, jolloin saadaan
suhteellinen reagoivien (tai ei reagoivien) potilai-
den osuus useille eri konsentraatioille. Tässäkin
asetelmassa logistista regressiota hyödyntämällä
voidaan laskea reaktion todennäköisyys kullekin
konsentraatiolle. Näin tarvitaan kuitenkin yleensä
huomattavasti enemmän potilaita kuin Dixonin
menetelmässä. Jos käytetty ärsyke on sellai-
nen, että se voidaan toistaa kliinisessä tilanteessa,
saadaan yhtä potilasta kohden useampi havainto.
Tämä lisää saadun MAC-arvon luotettavuutta
(esim. Aantaa et al., 2001; Paul ja Fisher, 2001).

Taulukko 1. Mikä vaikuttaa MAC:iin ja mikä ei (- vähentää, (-) vähentää vähän tai ehkä, + lisää, 0=e-i vaikutusta).

<i>Suure</i>	<i>Vaikutus</i>	<i>Suure</i>	<i>Vaikutus</i>
Anestesian kesto	0	Adrenaliini	-
Ikä	-	Raskaus	-
Sirkaadinen rytmi	+ ja -	Lämpötilan lasku	-
Hyperkarbia	-	Mg	-
Hypokarbia	0	Hyperkalemia	-
Asidoosi	(-)	Hypernatremia	+
Alkaloosi	0	Alkoholi (akuutti käyttö)	-
Hypoksia (lievä)	0	Alkoholi (krooninen käyttö)	+
Hypoksia (syvä)	-	Opioidit	-
Hypotensio (lievä)	(-)	Bentsodiatsepiinit	-
Hypotensio (syvä)	-	Ilokaasu	-
Hypertensio	0	Klonidiini/dexmedetomiini	-

Taulukko 2. Eräitä MAC-arvoja aikuisilla (40 v)

<i>Anesteetti</i>	<i>MAC</i>
Ilokaasu	> 100 %
Ksenon	60-70 %
Halotaani	0.75 %
Enfluraani	1.7 %
Isofluraani	1.15 %
Sevofluraani	1.8 %
Desfluraani	6.6 %

Mikä vaikuttaa MAC-arvoon ja mikä ei

On luonnollista, että kaikki sellaiset tekijät, jotka vaikuttavat keskushermostossa ja muissa kudoksissa kivun välittymiseen, vaikuttavat myös MAC-arvoon. Tämän vuoksi MAC tutkimuksiin tulevat potilaat eivät saa esiläkitystä ellei eritoten olla kiinnostettu juuri tällaisesta mahdollisesta interaktiosta. Taulukkoon 1 on kerätty tekijöitä joilla saattaa olla kliinistä merkitystä MAC-arvoa käsiteltäessä. Nykykäsitys on, että kahden inhalaatioanesteetin interaktio on additiivinen ($1+1=2$; Eger 1989).

MAC arvoja

Taulukossa 2 on lueteltu tärkeimpien inhalatoivien anesteettien MAC arvoja aikuisilla.

MAC ja anestesia-rypyys

MAC-käsitettä on pyritty hyödyntämään myös anestesia-rypyyden tai sen riittävyyden arvioimisessa. Tässä yhteydessä luotiin käsite MAC_{awake} , joka onkin kuvatuista MAC:eista ainut, joka mitataan yksinomaan anesteetin hypnoottista komponenttia. Kuten edellä on mainittu $MAC_{incision}$ ja MAC_{bar} mittaavat subkortikaalisia heijasteita, eikä niillä ole mitään tekemistä tajuisuuden kanssa. Lisäksi MAC on populaatioosuure ja sen ennuste-arvo yksittäisen potilaan kohdalla riippuu annos-vastekäyrän jyrkkyydestä. *MAC ei siis sovellu anestesia-rypyyden mittariksi ja anestesian riittävyyden arvioimiseen täytyy käyttää muita menetelmiä.*

Suosittelavaa lukemista:

*-merkityt erityisen suositeltavia

MAC

- Aantaa R, Jaakola M-L, Kallio A, Kanto J. Reduction of the MAC of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86:1055-60
- Aantaa R, Takala R, Muittari P. The sevoflurane EC_{50} and EC_{95} values for laryngeal mask insertion and endotracheal intubation in children. *Brit J Anaesth* 2001; 86:213-16
- Eger IE II. Does $1 + 1 = 2?$. *Anesth Analg* 1989; 68:551-2
- Eger IE II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80:906-22.
- Eger IE II. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001; 93: 939-46.
- *Eger EI II. A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). *Anesthesiology* 2002; 96: 238-9.
- Eger EI II, Saidman LJ, Brandsater B. Minimum alveolar concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26:756-63.
- Eger EI II, Bahlman SH. Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? *Anesthesiology* 1971; 35:301-3
- Gin T, Chan MTV. Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 1994; 81:829-32
- *Glass PSA. Anesthetic drug interactions. An insight into general anesthesia – its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 1998; 88:5-6
- Gregory GA, Eger EI II, Munson ES. The relationship between age and halothane requirement in man. *Anesthesiology* 1969; 30:488-91
- Hatch DJ. New inhalation agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:42-9
- Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration on pediatric patients. *Anesthesiology* 1994; 80:93-6
- Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987; 66:301-3.
- *de Jong RH, Eger EI II. MAC expanded: AD50 and AD95 values of common inhalation anesthetics in man. *Anesthesiology* 1975; 42:384-9
- Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998; 88:18-24.
- *Quasha AL, Eger EI II, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53:315-34.
- *Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80:606-10
- *Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78:707-12
- Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision – MAC BAR. *Anesthesiology* 1981; 54:390-8
- Saidman LJ, Eger EI II. Effect of nitrous oxide and of narcotic premedi-

cation on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 1964; 25:302-6

Statistiikkaa:

22. *Dixon WJ. The up-and-down method for small samples. *J Am Statist Assoc* 1965; 60:967-78
24. *Lu W, Bailey JM. Reliability of pharmacodynamic analysis by logistic regression. A computer simulation study. *Anesthesiology* 2000; 92: 985-92
25. *Paul M, Fisher DM. Are estimates of MAC reliable? *Anesthesiology* 2001; 95:1362-70

Anestesioteoriaa:

26. Eger EI II. What is general anesthetic action? *Anesth Analg* 1993; 77:408
27. *Glass PSA. Anesthetic drug interactions. An insight into general anesthesia – its mechanism and dosing strategies. *Anesthesiology* 1998; 88:5-6
28. Kissin I. A concept for assessing interactions of general anesthetics. *Anesth Analg* 1997; 85: 204-10
29. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg* 1993; 76:215-8

30. Kissin I, Gelman S. Components of anesthesia. *Br J Anaesth* 1988; 61:237-42
31. Pinsky MC. Anesthesia: a pragmatic construct. *Anesth Analg* 1986; 65:819-20
32. *Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct. *Br J Anaesth* 1987; 59:1341-5
33. *Roizen MF, Saidman LJ. Redefining anesthetic management. Goals for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 1994; 80:251-2
34. Waud BE, Waud DR. On dose-response curves and anesthetics. *Anesthesiology* 1970; 33:1-4
35. Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Minder CE. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994; 80:253-60.
36. Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia: II. Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994; 80:261-7

Riku Aantaa

ma. professori ja ylilääkäri

Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö, TYKS



Kuva: "Induktio", Mika Mäenpää