

# Nukutetun potilaan anestesiatiilan numeerinen arviointi

Arvi Yli-Hankala

”We want one number! Just give us one number!” Tämä anestesiologin puuskahdus Entropia-indeksin kehitystyön aikaisessa keskustelussa kuvaa niitä odotuksia, joita me klinikot hyvin toimivalle monitoroinnille asetamme: sen tulee olla selkeää, yksinkertaista ja luotettavaa, tietenkin numeerista, ja raja-arvojen tulee olla niin yksiselitteisesti määriteltyjä, että mitään tulkinnanvaraa ei jää. Onko tätä mahdollista toteuttaa anestesiatiilan monitoroinnissa?

Vuosia sitten, silloin kun anestesianaikaisen aivosähkökäyrän (EEG) tutkiminen vielä eli parasta propellihattuvaihettaan, erään kokouksen luennoitsija esitti näkemyksensä ideaalisesta anestesiamonitorista. Se oli yksinkertainen paneeli, jossa oli punainen ja vihreä valo. Vihreän valon alla luki ”YES”, punaisen valon alla ”NO”. Vihreä valo tarkoitti, että anestesian syvyys oli kohdallaan, punainen valo sitä että näin ei ollut. Toki ymmärrämme, ja varmasti tämä luennoitsijakin ymmärsi, että anestesiatiilaa ei voida kuvata yhdellä muuttujalla, joka kertoisi kattavasti anestesian syvyydestä. Tämä johtuu siitä, että anestesia-aineiden vaikutukset poikkeavat toisistaan, ja yleisanestesian antamiseen käytetään monen tyyppisiä lääkkeitä jotka vaikuttavat kukin omaan elinjärjestelmäänsä. Olisihan mieletöntä pyrkiä kuvaamaan esimerkiksi propofolin ja rokuronin vaikutuksia yhteisellä mittarilla. Anestesiatiilan mittaamiseen tarvittaisiin vähintään kolme vihreä-punainen-valoparia.

Yleisanestesia mielletään rinnakkaisiksi komponenteiksi, jotka ovat osittain toisistaan riippumattomia: tajuttomuus, reagoimattomuus nosiseptiiviselle ärsykkeelle, hermo-lihasliitoksen salpaus. Tajuttomuutta ja hermo-lihasliitoksen salpausta voidaan kumpaakin mitata kohtalaisen luotettavasti yhdellä luvulla. Tajuttomuuden asteen mittaamiseen kaupalliset markkinat tarjoavat erilaisia EEG-indeksejä, ja Train-of-Four (TOF) -prosentin seu-

raaminen kuuluu kurarisoidun potilaan käypään hoitoon. Antinosiseptiivisen (~ analgettisen) lääkityksen riittävyyden määrittämiseen tällaista indeksiä ei ole. Kuten jokainen EEG-indeksejä (esim. Entropia- tai Bispektraali-indeksi, BIS) käyttävä anestesiologi nopeasti toteaa, EEG on tässä suhteessa lähes käyttökelvoton mittari, ja toisaalta kirurgit moitiskelevat jatkuvasti huonoja leikkausolosuhteita, vaikka ”TOF ei näytä mitään”.

## Nosiseptiivisen vasteen mittaaminen

Nosiseptiosta puhuttaessa törmätään aina ensimmäiseksi määritelmien täsmällisyyteen. Nosiseptio sanaa käytti tiettävästi ensimmäiseksi C. S. Sherrington vuonna 1906<sup>1</sup>. Sherringtonia mukailleen anestesiologian yhteydessä nosiseptiivinen vaste tarkoittaa sitä elimistön välitöntä reaktiota, joka seuraa kirurgian aiheuttamasta perifeeristen nosiseptorien aktivoitumisesta eli nosiseptiosta ja johon ei liity tietoisuutta. Nosiseptiivinen vaste voi olla vahingoitetun kudoksen paikallinen vaste, autonomisen hermoston välittämä humoraalinen vaste, spinaalireflekseen liittyvä liikevaste, EEG:n aktivoitumisvaste, jokin muu vaste tai näiden kaikkien yhdistelmä. Nosiseptio ei ole kivun synonyymi; nukutettu, tiedoton potilas ei tunne kipua liikkeessaan vasteena kirurgialle, koska kivun aistiminen edellyttää tietoisuutta. Sherringtonin sanoin: ”Kipu on suojarefleksiksi johon liittyy psyykinen komponentti”<sup>1</sup>.

Koska nosiseptiiviset vasteet ovat monenlaisia, niitä mitataan monella tavalla. Kun käytetään autonomisen hermoston toimintaa mittaamaan autonomisen hermoston välittämiä ilmiöitä, joudutaan lähelle kehäpäätelmää: takykardia kuvaa tai ennustaa nosiseptiota, joka ilmenee takykardianna. Kehäpäätelmän välttämiseksi nosiseption mittaamista on lähestytty tutkimalla millainen autonomisen hermoston toiminta liittyy läheisimmin esimerkiksi potilaan liikevasteeseen kirurgiselle ärsykkeelle. Seitsonen ym. julkaisivat vastikään tällaisen tutkimuksen<sup>2</sup>. Joukko potilaita nukutettiin vakioiseen anestesiaan ja ihoviillon jälkeistä liikevastetta seurattiin. Kaikki mahdolliset jatkuvat fysiologiset signaalit rekisteröitiin ja niissä tapahtuneet muutokset analysoitiin. Osoittautui, että muutokset potilaan otsalta kerätyssä biosignaalisissa ja siitä lasketussa spektraalisessa entropiasissa, sydämen sykkeen RR-intervallissa ja sormen pulssiaalossa erottelivat parhaiten liikkujat liikkumattomista. Tutkimuksen loppupäätelmä oli, että usean mittarin antaman informaation yhdistäminen saattaa olla tarpeen anestesian riittävyttä arvioitaessa.

## EEG nosiseption mittarina

Seitsoseen työryhmän tutkimus oli tärkeä ja sen tulokset ovat auttaneet meitä eteenpäin ”nosiseptioindeksiin” kehitystyössä, mutta koejärjestelyyn liittyy joitakin vähäisiä puutteita, joista ehkä ongelmallisimmin on anestesian vakiointi. Jos jokainen potilas saa sevofluraanianestesian, jossa uloshengitysilman sevofluraanipitoisuus on 1,6 %, sevofluraanille vastustuskykyisimmät liikkuvat. On mahdollista, että vastustuskyky sevofluraania kohtaan näkyy sekä autonomisessa hermostossa, että aivoissa, jolloin EEG nousee tutkimuksessa potilaita erottelevaksi tekijäksi vaikka sillä ei olisi mitään tekemistä liikkumisen kanssa. Tähän vipuunhan BIS:n kehittäjätkin alun perin menivät. BIS näytti ennustavan liikevastetta niin kauan, kuin käytettiin tarkasti standardoitua anestesiatappaa<sup>3</sup>. Vasta myöhemmin ymmärrettiin, että kyse oli lääkevaikutuksen voimakkuudesta aivo- ja selkäydintasolla. Anesteetille vastustuskykyiset potilaat liikkuivat (selkäydintason vaikutus), ja sama vastustuskyky näkyi myös BIS:ssä (aivotason vaikutus). Kun BIS-tutkimuksessa lopetettiin anestesia-aineiden standardointi, liikkumisen ennustettavuuskin loppui.

Onko EEG siis täysin hyödytön nosiseption mittari? Emme ehkä tiedä, mutta minun mielestäni ei ole. Antogninin työryhmän klassisessa työssä EEG

aktivoitui kun anesteetin selkäydintason vaikutukset poistettiin<sup>4</sup>. Hagihiran työryhmä on hiljakkoin julkaissut tutkimuksen, jossa EEG:n bikoherenssi assosioitui käytetyn fentanyylin määrään ihoviillon yhteydessä<sup>5</sup>. Ilmiö ei liittynyt pelkkään fentanyylin antoon, eikä näkynyt systemaattisina EEG:n kulmataajuus- tai BIS-muutoksina. Toisaalta kuulohäätävasteet<sup>6,7</sup> on pystytty assosioimaan liikkumiseen paremmin kuin spontaani EEG<sup>7,8</sup>, ja otsalihaksen elektromyografia (fEMG) näyttää mittavaan anestesian riittävyttä<sup>9</sup> ja ennustavan liikkumista paremmin kuin EEG tai syketaso<sup>7</sup>. Nämäkin tutkimukset kannattaa kuitenkin lukea kriittisesti. Esimerkiksi Hagihiran ym. tutkimuksessa höyrystyvän anesteetin pitoisuus oli vakioitu, ja Yli-Hankalan työryhmän tutkimuksessa seurattiin desibelimuutosta eri mittareissa sen jälkeen kun isofluraanihöyrystin oli suljettu anestesian lopussa, ts. kyse ei ensinkään ollut kirurgian aikaisesta tutkimuksesta.

On ilmeistä, että nosiseptio näkyy aivotason vaikutuksina ainakin silloin, kun perifeerinen, pääasiassa selkäytimen tason antinosiseptiivinen lääkevaikutus on vähäinen. Nämä nosiseption aivo-vaikutukset ovat rekisteröitävissä sekä spontaanista EEG:stä että fEMG:stä. Jos tutkijaa kiinnostaa mitata, onko nosiseptiivinen stimulus riittävän suuri tai antinosiseptiivinen lääkevaikutus riittävän vähäinen aiheuttamaan keskushermoston stimulaatiota, EEG tai fEMG on varmasti paras nosiseption mittari. Ottamalla EEG tai fEMG mukaan nosiseption mittaukseen ”nosiseptioindeksiin” reaktiivisuus lisääntyy: EEG/fEMG:ssä näkyvä kirurgiaan assosioituva muutos viestittää ns. läpilyöntinosiseptiosta, joka kuvaa nosiseptio-antinosiseptio -tasapainotilaa, mutta ei välttämättä kuitenkaan ennusta esim. liikevastetta. Käytännön anestesiatyössä tärkeintä on ennakoida potilaan tilaa ennen liikevasteen ilmaantumista.

## Nosiseptio-antinosiseptio -suhde

Kirurgia aiheuttaa kudostuhoa, josta perifeeriset nosiseptorit informoivat keskushermostoa. Antinosiseptiiviset lääkkeet, kuten opioidit, pyrkivät vaimentamaan potilaan reaktioita nosiseptorien välittämälle informaatiolle. Kyse on stimulaation ja lääkevaikutuksen välisestä tasapainosta, nosiseptio-antinosiseptio (NAN) -suhteesta. Tämä tasapaino muuttuu heti, kun kirurgisen stimuluksen intensiteetti muuttuu, jos antinosiseptiivinen lääkevaikutus ei muutu samassa tahdissa. NAN-suhteesta kertovien signaalien säätely on erilaista kuin

EEG:n tai TOF:n säätely. Hermo-lihasliitos lamautuu (TOF vaimenee) lääkevaikutuksen seurauksena, stimulaatiosta riippumatta. Aivotoiminta hidastuu (EEG-indeksin lukuarvo pienenee) lääkevaikutuksen seurauksena, jälleen stimulaatiosta riippumatta. (Kuten edellä todettiin, jos EEG näyttää aktivoituvan kirurgisen stimulaation seurauksena, kyse on nosiseptiivisesta vasteesta.) NAN-suhde on täysin riippuvainen sekä stimulaation että lääkevaikutuksen tasosta, joten se on ilmiönä omanlaisensa.

## Nosiseptio-antinosiseptio-suhteen mittarit

NAN-suhdetta on mitattu niin kauan kuin yleisanestesiaa on annettu. Tätä mittaamista on yhtä hyvin kokeneen kirurgin murahdus: ”potilas on liian pinnassa, nukuta paremmin!”, kuin Minimal Alveolar Concentration (MAC)-termin kehittämiseen johtanut tutkimustyö tai huolestuneen uuden nopeavaikutteisen opioidin käyttöön liittyvästi verenkiertolamasta. Kysymys on aina sama: mikä antinosiseptiivinen lääkevaikutus on riittävä, mutta ei liiallinen tässä kokeellisessa tai kliinisessä nosiseptiotilanteessa tällä nimenomaisella potilaalla?

Antinosiseptiivisen lääkevaikutuksen riittämättömyys suhteessa kirurgiseen stimuluskeeseen ilmenee autonomisen hermoston aktivoitumisena, lihasjänteyden kasvuna ja ääritapauksessa liikkumisena. Lääkevaikutuksen riittävyys puolestaan on sitä, että kirurgiasta huolimatta mitään ei tapahdu. Olisi luonnollisesti hienoa ja mullistavaa nähdä yhdellä luotettavalla luvulla, kuinka syvällä tapahtumattomuudessa (tai lähellä tapahtumisen ilmaantumista) anestesiaa annettaessa kulloinkin liikutaan.

NAN-suhteen mittaria voidaan kehittää esimerkiksi tutkimalla potentiaalisten fysiologisten parametrien muuttumista joko nosiseption tai lääkevaikutuksen seurauksena, tai etukäteen määritellyn täsmällisen vasteen (esim. ihoviilto) yhteydessä. Näitä kaikkia lähestymistapoja ja niiden monia yhdistelmiä onkin tutkittu<sup>10,11,12</sup>. Viittaa tässä yhteydessä Seitsosen ym. ja Rantasen ym. erinomaisiin katsauksiin<sup>2,12</sup>. NAN-suhteen mittaria kehitettäessä oleellista on: 1. luoda menetelmä jolla voidaan tarkastella kliinisesti mielekkäällä tavalla sekä nosiivista stimulusta että antinosiseptiivista lääkevaikutusta, 2. pystyä erottamaan relevantit signaalit vähemmän tärkeistä muuttujista ja 3. painottaa analyysissä oikealla tavalla signaalien antamaa informaatiota. Mittasignaalien tulee lisäksi

olla mahdollisimman hyvin häiriöitä sietäviä ja yksinkertaisia, jos ne halutaan osaksi rutiinimonitorointia.

## Reaktiivisuus- vai tasomittari?

NAN-suhteen mittaamisessa tulee huomioida sekä reaktiivisuus (jota käsiteltiin edellä EEG:n yhteydessä), että NAN-suhteen taso, joka pystyy paremmin ennustamaan potilaan käyttäytymistä. Jos indeksi saataisiin näyttämään luotettavasti NAN-suhteen tasoa ja siinä tapahtuvia muutoksia, olisi anestesiamonitoroinnissa otettu pitkä askel eteenpäin: meillä olisi mittari, joka kertoisi, kuinka todennäköisesti juuri tämä potilas tässä anestesia-lääkitys- ja nosiseptiotilanteessa tulee reagoimaan esimerkiksi liikkumalla. Tutkimusryhmämme\* on viime aikoina testannut indeksiä, joka on kooste syketason ja sormipulssiaallon amplitudin muutoksista<sup>13</sup>. Nämä muuttujat seuloutuivat suuresta joukosta potentiaalisia signaaleja, joita testattiin ihoviillon ja kirurgisen stimulaation aikana suurella joukolla leikkauspotilaita. Pyrkimyksemmme on kehittää indeksi, joka paitsi reagoi nosiseptiiviselle stimulaatiolle, huomioi myös antinosiseptiivisen lääkevaikutuksen ja heijastaa näin kirurgian aikaista stressitasoa. Tuloksia analysoidaan parhaillaan ja niitä tullaan julkaisemaan lähiaikoina.

## Yhteenveto

Nosiseptiivinen vaste on välitön reaktio kipuintensiteetin voimistumiselle. Nosiseptiovasteen mittaaminen on helpompaa kuin sen ennustaminen. Jotta potilaan käyttäytymisen ennustaminen olisi mahdollista, tulee arvioida nosiseptio-antinosiseptio-tasoa eikä pelkästään nosiseptiivisen stimulaation voimakkuutta. Tässä arvioinnissa tulee huomioida molempiin vaakakuppeihin asetetut painot: antinosiseptiivisen lääkityksen riittävyys ja nosiseptiivinen stimulaatio, jolloin päästään arvioimaan potilaan kokemaan stressitilaa kirurgian aikana. Syketaso ja sormen pulssiaalto näyttävät lupaavilta muuttujilta potilaan tasoa mittaavan ja reaktioita ennustavan indeksin kehitystyössä. □

### Kirjallisuusviitteet

1. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. The University Press, Cambridge 1906.
2. Seitsonen E, Korhonen I, van Gils M, ym. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 284–292.
3. Vernon J, Bowles S, Sebel P, ym. EEG bispectrum predicts

- movement at incision during isoflurane of propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77 (3A): A205 (kokousabstrakti).
4. Antognini J, Wang X, Carstens E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 2000; 92: 559–566.
  5. Hagihira S, Takashina M, Mori T, ym. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 818–825.
  6. Kurita T, Doi M, Katoh T, ym. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364–370.
  7. Yli-Hankala A, Edmonds H, Heine M, ym. Auditory steady-state response, upper facial EMG, EEG and heart rate as predictors of movement during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 174–179.
  8. Heier T, Steen P. Assessment of anaesthesia depth (katsaus). *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1087–1100.
  9. Edmonds H, Couture L, Stolzy S, Paloheimo M. Quantitative surface electromyography in anesthesia and critical care. *Int J Clin Monit Comp* 1986; 3: 135–145.
  10. Zbinden A, Petersen-Felix S, Thomson D. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic reactions. *Anesthesiology* 1994; 80: 261–267.
  11. Luginbühl M, Reichlin F, Sigurdsson G, ym. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br J Anaesth* 2002; 89: 389–397.
  12. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, ym. Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006; 96: 367–376.
  13. Yli-Hankala A, Rantanen M, Korhonen I, ym. State index of nociception correlates both with remifentanyl concentration and level of painful stimulation during surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22 (suppl 34): A-111 (kokousabstrakti).

*Arvi Yli-Hankala*

Tutkimusprofessori, osastonylilääkäri

Tampereen yliopisto ja TAYS

arvi.yli-hankala@uta.fi

\* Tutkimusryhmä: GE Healthcare Finland: Matti Huiku, Minna Kymäläinen, Panu Takala, Kimmo Uutela, Hanna Viertiö-Oja. VTT: Mark van Gils, Ilkka Korhonen, Heidi Yppäriä-Wolters. TAY/TAYS: Markku Rantanen, Arvi Yli-Hankala. HY/HYKS: Jouni Ahonen, Markku Paloheimo, Elina Seitsonen, Anne Vakkuri.