

# Anestesian riittävyden arvioinnista

Elina Seitsonen

Helsingin yliopisto 27.10.2007

Vastaväittäjä dosentti Martin Luginbühl, Bernin yliopistosairaala

**Y**leisanestesian riittävyys määräytyy useiden anestesia-aineiden, yksilöllisen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan sekä jatkuvasti muuttuvan kirurgisen ärsytyksen mukanaan vuorovaikutuksen tuloksena. Niin sanotun balansoidun yleisanestesian tavoitteena on aiheuttaa turvallisesti potilaan tajuttomuus ja munitoimintojen lamaaneminen sekä hyvät leikkausolosuhteet siten, että kirurginen ärsytys ei aiheuta hallitsemattomia fysiologisia vasteita.

Yleisanestesian eri osa-alueet (uni tai tajuttomuus, lihasrelaksaatio, kudonvaurion aiheuttamien vasteiden eli nosiseption vaimennus eli antinosiseptio) edustavat osittain erillisiä farmakologisia vasteita, ja eri anestesia-aineiden kyky tuottaa nämä eri osa-alueet vaihtelee. Ihanteellista olisi, että kutakin osa-alueita voitaisiin valvoa erikseen<sup>1,2</sup>.

1990-luvulta lähtien on kehitetty useita aivosähkökäyrään (elektroenkefalografia, EEG) perustuvia unen syvyyden valvontamenetelmiä yleisanestesian aikana käytettäväksi. Näihin kuuluvat BIS® (Bispectral Index Scale, Aspect Medical Systems, Inc., MA, USA)<sup>3-6</sup> ja M-Entropy® (EEG:n aika-taajuustasapainotettu spektraalientropia, GE Healthcare)<sup>7,8</sup>. Unen syvyyden valvonnan avulla voidaan vähentää sekä tahattoman hereilläolon että anestesia-aineiden yliannostuksen todennäköisyyttä ja parantaa toipumisen laatua. Unen syvyyden valvontalaitteiden antamaa tietoa on tulkittava pitäen mielessä vallitsevat lääkepitoisuudet, yleisanestesian osa-alueiden vuorovaikutus ja valvontamenetelmien virhelähteet<sup>9-12</sup>.

Yleisanestesian aikana liikevasteiden lamaaneminen riippuu pääasiassa anestesia-aineiden vaikutuksesta selkäytimessä. Kirurginen ärsytys voi aiheuttaa liikevasteita EEG:n huomattavasta vai-

mentumisesta huolimatta<sup>13-16</sup>. Näiden lisäksi kirurginen ärsytys aiheuttaa myös tajuttomalla, nukutetulla potilaalla autonomisia, endokriinisiä ja immunologisia vasteita, joilla voi olla pitkäaikaisia vaikutuksia yleisanestesian jälkeen<sup>17,18</sup>.

Opioidit eivät yksinään kykene lamaamaan vasteita haitallisiin tai haitattomiin ärsykkeisiin kliinisesti käyttökelpoisina pitoisuuksina<sup>19,20</sup>. Opioidivaikutus kuitenkin vähentää sekä hemodynaamisia että liikevasteita kirurgiseen ärsytykseen<sup>21,22</sup>. Nukuttavien aineiden ja opioidien vuorovaikutusta yleisanestesian aikana voidaan kuvata kaavamaisesti Bouillonin ja kumppaneiden esittämällä hierarkisella mallilla. Kudonvauriota aiheuttavaa ärsykettä käsitellään ensin keskushermoston aivokuoren alaisissa osissa, missä opioidit vaimentavat ärsyksen aiheuttamaa vastetta. Vaimentunut viesti kulkeutuu sitten aivokuoren tasolle, jossa nukuttavat aineet estävät ärsyksen aiheuttamaa vireystilan nousua<sup>20</sup>. Antinosiseptio siis vaikuttaa unen syvyyteen ja autonomisen hermoston tilaan<sup>23</sup>. Leikkauksen aikainen ja sen jälkeinen antinosiseptio saattaa vähentää kirurgisen ärsytyksen aiheuttamaa keskushermoston herkimistä ja vähentää sydänkomplikaatioita näille alttiilla potilailla<sup>24-26</sup>.

Yleisanestesian aikaisen antinosiseption arviointimenetelmien tutkimus on alkamassa. Nosiseptio-antinosiseptio-tasapainon mahdollisia osoittajia ovat EEG-vasteet<sup>21,27,28</sup>, otsalihastoiminnan (frontaalinen elektromyografia, fEMG) vasteet<sup>7,29</sup>, kuulohäteasteet<sup>30,31</sup>, ihon sähkönjohtavuuden muutokset<sup>32,33</sup>, mustuaisvasteet<sup>34,35</sup>, ihoverenkierron muutokset<sup>36,37</sup> ja pulssiplotymografi-aallon (PPG) muutokset<sup>38</sup>. Äskettäin on esitetty normalisoituun PPG-aallon amplitudiin ja sydä-

men sykeväliin perustuva kirurgista stressiä mitaava indeksi<sup>39</sup>, jonka validointi on meneillään.

## Tutkimuksen tavoitteet ja potilaat

Tässä väitöskirjatyössä tutkittiin unen syvyyden ja antinosiseption vuorovaikutusta (osatyö IV), useiden elimistön toimintaa kuvaavien muuttujien ja nosiseption suhdetta (osatyöt IV ja V) sekä EEG:n BIS-indeksin käyttöä yleisanestesian valvonnassa (osatyöt I ja III). Lisäksi verrattiin desfluraani- ja sevofluraanianestesiaan liittyviä EEG-muutoksia ja sykevasteita (osatyö II). Yhteensä 418 verrattain tervettä (ASA-luokka I–II) naispotilasta antoi suostumuksensa tutkimukseen. Näistä 344 potilaan tietoja voitiin käyttää tulosten analysoinnissa.

## Osatyöt

Ensimmäisessä osatyössä verrattiin EEG-elektrodien (Zipprep®, Aspect Medical Systems, MA, USA) ja sydänsähkökäyrän (elektrokardiografia, EKG) mittaukseen tarkoitettujen elektrodien (Nikomede®, Niko Medical Products, Gloucestershire, UK) sähköistä vastusta erilaisten ihon valmistelumenetelmien jälkeen 51 potilaalla. EKG-elektrodeilla ja EEG-elektrodeilla samanaikaisesti mitattujen BIS-arvojen erotusta tutkittiin 26 potilaalla. Kahdella EEG-elektrodisarjalla samanaikaisesti mitattujen BIS-arvojen erotusta tutkittiin kahdeksalla potilaalla. EEG:n rekisteröinnissä käytettiin Aspect A-1000 EEG-monitoria. Käyttämällä sekä hankauspastaa että alkoholipyyhkäisyä ennen EKG-elektrodien kiinnitystä saavutettiin matalampi sähköinen vastus kuin EEG-elektrodeilla pelkän alkoholipyyhkäisyn jälkeen. Kun iho valmisteltiin vain pyyhkäisemällä alkoholilla, EKG-elektrodien sähköinen vastus oli suurempi kuin EEG-elektrodien. Kaikilla elektrodi-ihon valmistelu-yhdistelmillä sähköinen vastus pieneni anestesian aikana. EKG-elektrodeilla mitatut BIS-arvot olivat korkeampia kuin samanaikaisesti EEG-elektrodeilla mitatut BIS-arvot. Kahdella EEG-elektrodisarjalla samanaikaisesti mitatuissa BIS-arvoissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Toisessa osatyössä verrattiin epileptiformisen EEG:n esiintyvyyttä ja sykenousua 31 potilaalla, jotka satunnaistettiin saamaan joko sevofluraania tai desfluraania korkeimpana mahdollisena höyrystimestä annosteltavana pitoisuutena (7 % tai 18 %) viiden minuutin ajan ennen leikkauksen alkua. Kokeneen neurofysiologian epileptiformisek-

si luokittelemia ohimeneviä EEG-ilmiöitä havaittiin kahdeksalla 15 sevofluraanipotilaasta, mutta ei yhdelläkään 16 desfluraanipotilaasta tutkimusjakson aikana. Nämä eivät vaikuttaneet haitallisesti potilaiden toipumiseen. Syke kiihtyi ohimenevästi desfluraanipitoisuuden nopean noston yhteydessä ja saavutti huippunsa noin kahden minuutin kohdalla. Sevofluraaniryhmässä sykenousu oli hitaampi ja lievempi.

Kolmannessa osatyössä verrattiin kotikelpoisuuden ja muiden toipumisen virstanpylväiden saavuttamiseen kuluvaan aikaan 120 päiväkirurgisella potilaalla, jotka satunnaistettiin saamaan joko sevofluraani-typpioksiduuli (N<sub>2</sub>O)- tai isofluraani-N<sub>2</sub>O-anestesia. Lisäksi verrattiin väsymyksen, kivun ja pahoinvoinnin astetta kahden tunnin ajan toimenpiteen jälkeen. Kun haihtuva anesteetti annosteltiin siten, että BIS pysyi välillä 50–60, ei todettu tilastollisesti tai kliinisesti merkitsevää eroa toipumisen nopeudessa tai laadussa.

Neljännessä osatyössä verrattiin toistuvan liikevasteen esiintyvyyttä kohtuontelon kaavinnan aikana 82 potilaalla, jotka satunnaistettiin saamaan lisäannos joko propofolia tai alfentaniilia ensimmäisen liikevasteen ilmetessä. Anestesian induktioon käytettiin alfentaniilia (0,5 mg) ja propofolia (2,5 mg/kg), ja potilaat hengittivät hapen ja typpioksiduulin seosta (1:2) toimenpiteen aikana. Toistuvan liikevasteen esiintyvyys oli propofoliryhmässä 38 % ja alfentaniiliryhmässä 73 %, joten propofolibolus 0,7 mg/kg esti liikevasteen toistumisen tehokkaammin kuin alfentaniilibolus 0,5 mg. Logistisen regression mukaan sekä tutkimusryhmällä että jäljellä olevalla toimenpideajalla oli merkitsevä yhteys liikevasteen toistumisen todennäköisyyteen. Tässä osatyössä tutkittiin myös EEG:stä ja fEMG:stä johdettujen muuttujien sekä sykkeen ja sykevaihteluun perustuvan indeksin (Anemon-I, MCSA, Sveitsi) yhteyttä kirurgisen ärsytyksen aiheuttamiin liikevasteisiin.

Viidennessä osatyössä tutkittiin EEG:stä, fEMG:stä ja PPG:stä johdettujen muuttujien, sykevaihtelua kuvaavien muuttujien sekä sykkeen yhteyttä ensimmäisen ihoviillon aiheuttamiin liikevasteisiin sevofluraanianestesiassa 26 potilaalla. Oletuksena oli, että liikkuvilla potilailla nosiseptio oli voimakkaampi kuin liikkumattomilla potilailla.

Sekä neljännessä että viidennessä osatyössä havaittiin tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä fysiologisten muuttujien ja liikevasteiden välillä. Pääasiassa havaitut yhteydet olivat reaktiivisia, eli joko ärsykkeen jälkeen mitatut arvot sellaisenaan tai suhteutettuna ärsykettä edeltäviin arvoihin (nor-

malisoituna) erottelivat liikkuvat potilaat liikku-  
mattomista potilaista. Logistisessa regressiossa pa-  
ras luokittelu saavutettiin normalisoidun fEMG:n  
voiman ja sykkeen yhdistelmällä osatyössä IV  
(herkkyys 53 %, tarkkuus 95 %), ja EEG:n nor-  
malisoidun Response Entropian (RE, M-Entro-  
pia®, GE Healthcare), EKG:n R-R välin ja PPG-aal-  
lon dikroottisen kuopan amplitudin yhdistelmällä  
osatyössä V (herkkyys 90 %, tarkkuus 100 %).

## Johtopäätökset

Tulosten perusteella voidaan todeta, että EEG-  
elektrodit ovat BIS-indeksin rekisteröinnissä suo-  
sittelavampia kuin halvemmat EKG-elektrodit.  
Vaikka kraniokaudaalisuunnassa muutaman sent-  
timetrin erolla elektrodien sijainnissa näyttää ole-  
van vähäinen vaikutus BIS-arvoihin, elektrodien  
asettelussa on syytä noudattaa valmistajan ohjeita.  
Kun höyrystyvä anesteetti annostellaan siten, et-  
tä BIS-arvo pysyy välillä 50–60, sekä isofluraani-  
N<sub>2</sub>O- että sevofluraani-N<sub>2</sub>O-anestesia sopivat toi-  
pumisen nopeuden ja laadun kannalta yhtä hyvin  
terveille päiväkirurgisille potilaille.

Desfluraani saattaa olla sevofluraania turvalli-  
sempi anestesia-aine potilailla, joiden kouristus-  
kynnys on alentunut. Nopeaan desfluraanipitoi-  
suuden nostoon liittyvä sykenousu voi olla haital-  
linen sydänsairaille potilaille.

Kun propofoli-alfentaniili-induktion jälkeen  
anestesiaa ylläpidetään typpioksiduulilla sekä pro-  
pofoli- ja alfentaniiliboluksilla terveillä potilailla,  
joiden lihastoimintaa ei ole lamattu, liikevastei-  
ta estetään mahdollisesti parhaiten pitämällä uni-  
verrattain syväenä eli propofolipitoisuus verrattain  
korkeana. Sydämen syke, otsalihastoiminta ja pul-  
siaallon muoto saattavat soveltua nosiseptio-anti-  
nosiseptio-tasapainon valvontaan anestesian aika-  
na, mutta lisätutkimuksia aiheesta tarvitaan. Nosi-  
seption arviointia voidaan mahdollisesti tarkentaa  
yhdistämällä tietoa useista elimistön toimintaa ku-  
vaavista muuttujista.

## Tulevaisuus

Nosiseption lisäksi tajunnantason muutokset ja  
esimerkiksi verenkierron tila ja kouristukset vai-  
kuttavat autonomisiin vasteisiin. Lisäksi ikään-  
tyminen, sairaudet ja verenkiertoon vaikuttavat  
lääkkeet voivat muuttaa autonomisia vasteita, jo-  
ten nosiseptio-antinosiseptio-tasapainon valvonta  
on haastavaa.

Yleisanestesiassa unella ja antinosiseptiolla on

voimakas vuorovaikutus<sup>40</sup>. EEG-, fEMG- ja kuulo-  
herätevasteet sekä erilaiset autonomisen hermos-  
ton vasteet heijastavat yhdessä vireystilaa, joka voi  
olla järkevä lopputulosmuuttuja anestesian riittä-  
vyyden arvioinnissa. Tulevat tutkimukset paljasta-  
nevat, missä määrin matemaattista tiedonkäsittelyä  
voidaan käyttää hyväksi anestesian riittävyyden ar-  
vioinnissa, ei ainoastaan unen syvyyden, vaan myös  
nosiseptio-antinosiseptio-tasapainon osalta. □

### Väitöskirja ja osatyöt

Elina Seitsonen: Studies on the assessment of the adequacy of  
anesthesia. Helsingin yliopisto 2007. <http://ethesis.helsinki.fi>

- I Seitsonen E, Yli-Hankala A, Korttila K. Are electrocardiogram  
electrodes acceptable for electroencephalogram bispectral in-  
dex monitoring? *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1266–70.
- II Vakkuri A, Seitsonen E, Jäntti V, Särkelä M, Korttila K, Paloheimo  
M, Yli-Hankala A. A rapid increase in the inspired concentration  
of desflurane is not associated with epileptiform encephalo-  
gram. *Anesth Analg* 2005; 101: 396–400.
- III Seitsonen E, Yli-Hankala A, Korttila K. Similar recovery from  
bispectral index –titrated isoflurane and sevoflurane anesthesia  
after outpatient gynecological surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18:  
272–9.
- IV Seitsonen E, Cohen-Laroque E-S, van Gils M, Korttila K, Neuvonen  
P, Yli-Hankala A. Propofol versus alfentanil to prevent movement  
responses during uterine curettage. *Acta Anaesthesiol Scand*  
2007; 51: 751–8.
- V Seitsonen E, Korhonen I, van Gils M, Huiku M, Lötjönen J, Korttila  
K, Yli-Hankala A. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethys-  
mography and motor responses to skin incision during sevoflu-  
rane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 284–92.

### Kirjallisuusviitteet

1. Kissin I. General anesthetic action: An obsolete notion? *Anesth  
Analg* 1993; 76: 215–218.
2. Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta  
Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1087–1100.
3. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for  
the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392–404.
4. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia.  
*Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
5. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical applica-  
tion of electroencephalographic bispectrum monitoring.  
*Anesthesiology* 2000; 93: 1336–1344.
6. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract  
Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 81–99.
7. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, et al. Description of the entropy  
algorithm as applied in the datex-ohmeda S/5 entropy module.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 154–161.
8. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, et al. Spectral entropy mon-  
itoring is associated with reduced propofol use and faster  
emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia.  
*Anesthesiology* 2005; 103: 274–279.
9. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral in-  
dex monitoring to prevent awareness during anaesthesia:  
The B-aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:  
1757–1763.
10. Bonhomme V, Hans P. Monitoring depth of anaesthesia: Is it  
worth the effort? *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 423–428.
11. Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider  
TW. Different benefit of bispectral index (BIS[TM]) in desflurane  
and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:  
165–173.
12. Bauer M, Wilhelm W, Krämer T, et al. Impact of bispectral in-  
dex monitoring on stress response and propofol consump-  
tion in patients undergoing coronary artery bypass surgery.

- Anesthesiology 2004; 101: 1096–1104.
13. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244–1249.
  14. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707–712.
  15. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606–610.
  16. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002; 89: 156–166.
  17. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051–2058.
  18. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in post-operative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921–1928.
  19. Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PS. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253–259.
  20. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1353–1372.
  21. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161–167.
  22. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891–899.
  23. Kochs E, Schneider G. Algesimetry: Concepts for intelligent anesthesia monitors. *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 2(2).
  24. Abram SE, Yaksh TL. Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology* 1993; 78: 713–721.
  25. Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Senly C, Otten P, Arendt-Nielsen L. Surgical pain is followed not only by spinal sensitization but also by supraspinal antinociception. *Br J Anaesth* 1996; 76: 816–821.
  26. Wartier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. see comment. *Anesthesiology* 2000; 92: 253–259.
  27. Wilder-Smith OH, Hagon O, Tassonyi E. EEG arousal during laryngoscopy and intubation: Comparison of thiopentone or propofol supplemented with nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1995; 75: 441–446.
  28. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 818–825.
  29. Paloheimo M, Edmonds HL, Jr, Wirtavuori K, Tammisto T. Assessment of anaesthetic adequacy with upper facial and abdominal wall EMG. *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6: 111–119.
  30. Nishiyama T, Hanaoka K. The A-line ARX index may be a more sensitive detector of arousal than the bispectral index during propofol-fentanyl-nitrous oxide anesthesia: A preliminary investigation. *Can J Anaesth* 2004; 51: 539–544.
  31. Bonhomme V, Llabres V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P. Combined use of bispectral index and A-line autoregressive index to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis. *Br J Anaesth* 2006; 96: 353–360.
  32. Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 798–803.
  33. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 8–15.
  34. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology* 1997; 87: 849–855.
  35. Constant I, Nghe MC, Boudet L, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: A more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth* 2006; 96: 614–619.
  36. Shimoda O, Ikuta Y, Nishi M, Uneda C. Magnitude of skin vasomotor reflex represents the intensity of nociception under general anesthesia. *J Auton Nerv Syst* 1998; 71: 183–189.
  37. Shimoda O, Ikuta Y, Sakamoto M, Terasaki H. Skin vasomotor reflex predicts circulatory responses to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1998; 88: 297–304.
  38. Luginbühl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S. 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.
  39. Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98: 447–455.
  40. Viertiö-Oja HE, Drachman-Mertsalmi R, Jäntti V, et al. New Method to Determine Depth of Anesthesia from EEG Measurements. *J Clin Monit Comp* 2000; 16:60.