

Gdański Uniwersytet Medyczny



Liudmila Hasak

**Ocena głębokości znieczulenia podczas wziewnej
i dożylniej indukcji znieczulenia ogólnego**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Maria Wujtewicz

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2013

Promotorowi pracy,

Szanownej Pani Profesor dr hab. Marii Wujtewicz

*wyrażam ogromną wdzięczność za stworzenie warunków do pracy naukowej,
życzliwość, opiekę merytoryczną, jak również za bezcenny czas i wysiłek włożony w
realizację pracy.*

*Panu Profesorowi Radosławowi Owczukowi dziękuję za cenne wskazówki podczas
pisania pracy.*

Kolegom i Koleżankom z Kliniki dziękuję za współpracę.

*Zespołowi Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej natomiast
dziękuję za cierpliwość i wyrozumiałość podczas realizacji projektu.*

*Dziękuję również wszystkim Osobom Niewymienionym tu, a których wiedza i życzliwa
pomoc przyczyniła się do powstania pracy.*

*Moim bliskim,
których miłość i wsparcie odczuwam na każdym kroku*

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	6
1. WSTĘP.....	7
1.1. HISTORIA MONITOROWANIA GŁĘBOKOŚCI ZNIECZULENIA OGÓLNEGO.....	7
1.2. MECHANIZM DZIAŁANIA ANESTETYKÓW	9
1.3. ŚRODKI HIPNOTYCZNE ZNIECZULENIA OGÓLNEGO.....	11
1.3.1. Środki wziewne ze szczególnym uwzględnieniem sewofluranu.....	11
1.3.2. Środki dożylne ze szczególnym uwzględnieniem etomidatu.....	12
1.4. MONITOROWANIE GŁĘBOKOŚCI ZNIECZULENIA OGÓLNEGO	14
1.4.1. Niezamierzony śródoperacyjny powrót świadomości	14
1.4.2. Ocena kliniczna głębokości znieczulenia	17
1.4.3. Ocena oparta na zapisie EEG ze szczególnym uwzględnieniem entropii	18
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	23
2.1. ZAŁOŻENIA	23
2.2. CEL PRACY	24
3. MATERIAŁ I METODYKA.....	25
3.1. MATERIAŁ.....	25
3.1.1. Kryteria włączenia chorych do badania.....	25
3.1.2. Kryteria wyłączenia chorych z badania.....	25
3.2. METODYKA.....	26
3.2.1. Przygotowanie chorego do znieczulenia ogólnego.....	26
Wizyta przedoperacyjna	26
Postępowanie na sali operacyjnej.....	27
3.2.2. Indukcja znieczulenia ogólnego.	28
Indukcja dożylna (Grupa D).....	28
Indukcja wziewna (Grupa W).....	29
3.2.3. Badane parametry	30
3.2.4. Metody statystyczne	33

4. WYNIKI	34
4.1. CHARAKTERYSTYKA BADANYCH CHORYCH.....	34
4.1.1. Parametry demograficzne i antropometryczne	34
4.2. BADANE PARAMETRY	35
4.2.1. Parametry hemodynamiczne	35
4.2.1.1. Częstość akcji serca (HR)	35
4.2.1.2. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SAP)	37
4.2.1.3. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (DAP).....	39
4.2.1.4. Średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP)	41
4.2.2. Parametry entropii	43
4.2.2.1. Reakcja entropii (RE).....	43
4.2.2.2. Stan entropii (SE)	45
4.2.2.3. Różnica między reakcją entropii i stanem entropii (RE-SE).....	47
4.3. KORELACJA POMIĘDZY PARAMETRAMI ENTROPII I PARAMETRAMI HEMODYNAMICZNYM	49
4.4. GŁĘBOKOŚĆ ZNIECZULENIA OGÓLNEGO W OCENIE KLINICZNEJ I ZA POMOCĄ ENTROPII	51
4.4.1. Moment LOC	51
4.4.2. Odpowiedź na intubację tchawicy	52
4.4.2.1. Zmiany hemodynamiczne	52
4.4.2.2. Łzawienie i/lub pocenie się	54
4.4.2.3. Kaszel i/lub ruchy twarzy/ciała	55
4.4.3. Wartości SE poniżej dolnej granicy zalecanej głębokości znieczulenia ogólnego	56
4.4.4. Skurczowe ciśnienie tętnicze niższe niż 90 mm Hg	57
4.5. NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A ZMIANY HEMODYNAMICZNE W ODPOWIEDZI NA INTUBACJĘ TCHAWICY	57
4.6. PRZYJMOWANIE PRZEZ CHOREGO LEKÓW BLOKUJĄCYCH BETA-, ALFA- RECEPTORY ADRENERGICZNE I/LUB KANAŁY WAPNIOWE A ZMIANY HEMODYNAMICZNE W ODPOWIEDZI NA INTUBACJĘ TCHAWICY...57	57
5. Dyskusja	58
6. Wnioski	68
7. Streszczenie	69
8. Summary	73

9. BIBLIOGRAFIA	77
10. SPIS RYCIN I TABEL.....	92
10.1. SPIS RYCIN.....	92
10.2. SPIS TABEL.....	93

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> , Amerykańskie Stowarzyszenie Anestezjologów
BMI	<i>body mass index</i> , indeks masy ciała
BIS	<i>bispectral index</i> , indeks bispektralny
DAP	<i>diastolic arterial pressure</i> , rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
EEG	elektroencefalografia
EMG	elektromiografia
HR	<i>heart rate</i> , częstość akcji serca
IFT	<i>isolated forearm technique</i> , technika izolowanego przedramienia
LOC	<i>loss of consciousness</i> , zniesienie świadomości i brak reakcji na bodźce werbalne
MAC	<i>minimum alveolar concentration</i> , minimalne stężenie pęcherzykowe
MAP	<i>mean arterial pressure</i> , średnie ciśnienie tętnicze krwi
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
POCD	<i>postoperative cognitive decline</i> , zaburzenie funkcji poznawczych w okresie pooperacyjnym
PTAiIT	Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii
PTSD	<i>posttraumatic stress disorder</i> , zespół stresu pourazowego
RE	<i>response entropy</i> , reakcja entropii (parametr entropii)
RE-SE	<i>RE-SE difference</i> , różnica pomiędzy parametrami RE i SE entropii
SAP	<i>systolic arterial pressure</i> , skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SE	<i>state entropy</i> , stan entropii (parametr entropii)
Grupa D	grupa badana, chorzy wprowadzani do znieczulenia ogólnego drogą dożylną (etomidat)
Grupa W	grupa badana, chorzy wprowadzani do znieczulenia ogólnego drogą wziewną (sewofluran)

1.Wstęp

1.1. Historia monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego

Dzień 16 października 1846 roku był niezwykłym wydarzeniem w dziejach anestezjologii. W dniu tym amerykański dentysta William Morton na sali operacyjnej szpitala w Bostonie publicznie zademonstrował skuteczność eteru jako środka wziewnego znieczulenia ogólnego do zabiegu usunięcia guza szyi. Była to pierwsza w świecie bezbolesna operacja i od tej pory rozpoczęła się era nowożytnej anestezjologii[1].

Wprawdzie dwa lata wcześniej na Uniwersytecie Harvardzkim odbył się publiczny pokaz zastosowania podtlenku azotu do ekstrakcji zęba, wykonany przez innego amerykańskiego dentystę Horacego Wellsa, ale podczas zabiegu pacjent zachował świadomość i niestety odczuwał ból. Horacego Wellsa uznano za oszusta i przez kolejne kilkanaście lat, aż do wczesnych lat 60-ych XIX wieku, zapomniano o tym gazowym środku znieczulenia ogólnego.

Już w kolejnym roku po zastosowaniu eteru angielscy lekarze John Snow i Francis Plomley oraz niezależnie francuski lekarz Marie Jean Pierre Flourens podjęli próbę sklasyfikowania głębokości znieczulenia. Na podstawie obserwacji pacjentów znieczulanych eterem do zabiegów okulistycznych Francis Plomley podzielił anestezję na stadium odurzenia, stadium pobudzenia z zachowaniem i bez zachowania świadomości, a także stadium głębokiej narkozy [2]. Z kolei Marie Jean Pierre Flourens opisał fazy znieczuleń na podstawie obserwacji zwierząt znieczulanych chloroformem[3]. Pierwszą skalę głębokości znieczulenia eterem, w oparciu o takie objawy jak odruch rzęsowy, ruchy gałek ocznych, głębokość i częstość oddechu, aktywność mięśni międzyżebrowych, stworzył John Snow. Opisał on pięć stadiów anestezji i rekomendował przeprowadzanie zabiegu operacyjnego w stadium czwartym, którego wykładnikiem był zanik odruchu rzęsowego [3,4]. Pojawienie się „charczącego” oddechu było sygnałem dla spłycenia głębokości anestezji [3]. W ówczesnym czasie osiągnięcie stanu nieprzytomności chorego nie było celem samym w sobie. Niejednokrotnie podczas zabiegu operacyjnego pacjenci pozostawali świadomi, ponieważ ze zbyt głęboką anestezją wiązano zwiększoną chorobowość i śmiertelność okołoperacyjną [4].

Na podstawie dokładnych obserwacji pacjentów operowanych w znieczuleniu ogólnym wziewnym z użyciem eteru dwuetylowego powstał klasyczny podział anestezji eterowej na stopnie i poziomy, zaproponowany w 1920 roku przez amerykańskiego lekarza Arthura Ernesta Guedela. Wydzielił on cztery stopnie głębokości anestezji w oparciu o obserwację napięcia mięśni szkieletowych, głębokość i częstość oddechu i ruchy gałek ocznych chorego [4,5]. Stadium chirurgicznym nazwał trzeci stopień znieczulenia, który podzielił dodatkowo na cztery poziomy w zależności od jego głębokości. Etapy anestezji wziewnej według Guedela zyskały szeroką akceptację i stały się ważnym narzędziem bezpieczeństwa wziewnej anestezji [6]. W 1954 roku amerykański anestezjolog Joseph Artusio rozbudował pierwszy etap anestezji według Guedela o trzy dodatkowe poziomy [7].

W latach 30-ch XX stulecia wprowadzono anestetyki dożylnie, a po 1942 roku również leki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane. Skala Guedela zaczęła tracić swoje znaczenie [4]. Zastosowanie środków zwiotczających wprowadziło poprawę warunków pracy chirurgów oraz rozwiązało problem zbyt głębokiego uśpienia i związanej z tym wyższej śmiertelności, ale przyczyniło się do zbyt często praktykowanego płytkiego uśpienia chorego z jednoczesnym zwiotczeniem mięśni poprzecznie prążkowanych. W 1950 roku opublikowano pierwszy przypadek niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości (*awareness*) u chorego, który słyszał rozmowy operatorów i odczuwał rozdzierający ból [8]. Od tego czasu zjawisko niezamierzonego powrotu świadomości znalazło się w centrum zainteresowania badaczy.

W 1957 roku lekarz Philip Woodbridge wskazał na istotne cztery komponenty znieczulenia ogólnego, takie jak blokada czuciowa, blokada ruchowa, blokada odruchów ze strony autonomicznego układu nerwowego, a także sen z brakiem świadomości chorego [9]. Z kolei w roku 1987 profesor Cedric Prys-Roberts uznał jako główną i jedyną składową anestezji brak świadomości, czyli stan, w którym chory nie odbiera bodźców z otoczenia i nie zapamiętuje ich. Blokadę czuciową, ruchową i blokadę układu autonomicznego określił jako pożądane „dodatki” znieczulenia ogólnego umożliwiające przeprowadzenie operacji chirurgicznych. Podkreślał on ważność znalezienia wiarygodnego wskaźnika wskazującego na brak świadomości u chorego [10]. Stanski i Shafer uważali, że głębokość znieczulenia charakteryzuje się komponentą hipnotyczną, spowodowaną anestetykami, a także analgetyczną,

wywołaną opioidami lub podtlenkiem azotu. Badacze ci dostarczyli dowodów, że tak jak w głębokim stanie hipnotycznym nie jest możliwe stłumienie reakcji hemodynamicznej na stymulację śródoperacyjną, tak i stan głębokiej analgezji sam w sobie nie gwarantuje nieświadomości. Uważali oni, że tylko połączenie stanu hipnotycznego i analgezji prowadzi zarówno do stłumienia reakcji hemodynamicznej na szkodliwe bodźce, jak i gwarantuje brak świadomości u chorego [11]. W 2006 roku Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów określiło głębokość znieczulenia ogólnego jako ciągłą postępującą depresję ośrodkowego układu nerwowego ze zmniejszoną odpowiedzią na stymulację zewnętrzną [12]. W zaleceniach Rady Konsultacyjnej PTAiIT ds. Jakości i Bezpieczeństwa Znieczulenia w sprawie niezamierzonych śródoperacyjnych powrotów świadomości opublikowanych w 2012 roku podaje się, że jakością znieczulenia jest mianem jego głębokości, która z kolei jest pochodną tłumienia aktywności ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego [13].

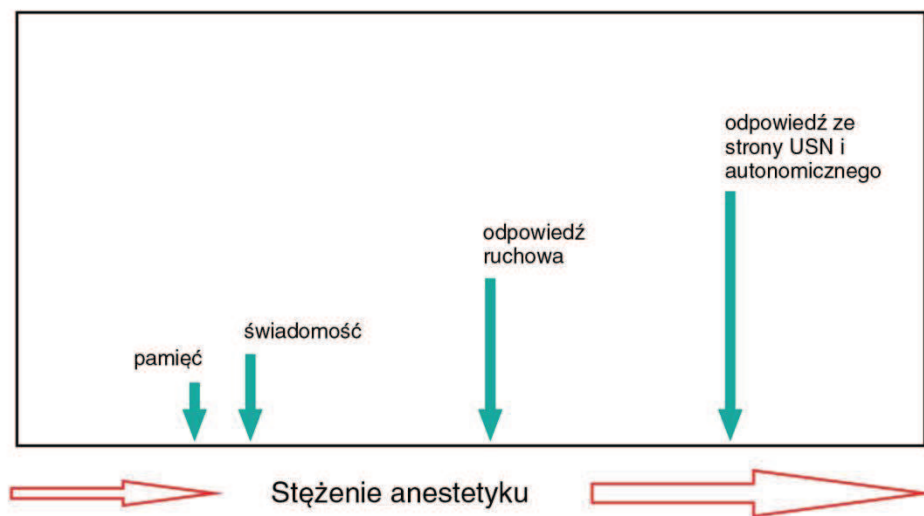
1.2. Mechanizm działania anestetyków

Jeszcze nie tak dawno uważano, że podczas znieczulenia ogólnego chory jest zawsze nieświadomy (fenomen „wszystko-albo-nic”), a wszystkie anestetyki działają w ten sam sposób [14]. Dzisiaj wiadomo, że docelowym miejscem działania anestetyków jest przede wszystkim mózg [15]. Większość dożylnych i wziewnych anestetyków jest agonistami kwasu gamma-aminomasłowego i działają one przez receptor GABA podtyp A, który najprawdopodobniej odgrywa najważniejszą rolę w tłumieniu aktywności OUN [16,17]. Z kolei takie anestetyki jak podtlenek azotu, ksenon, ketamina mają minimalny wpływ na ten typ receptora i działają głównie przez receptory glutaminergiczne (NMDA) i nikotynowo-acetylocholinergiczne (N-Ach) [16]. Obecnie mówi się o trzech teoriach działania anestetyków na poziomie molekularnym: teorii lipidowej, teorii proteinowej i teorii mieszanej w miejscu zetknięcia się warstwy lipidowej i białkowej [18]. Jednak dokładny mechanizm znieczulenia ogólnego nadal nie jest znany [14].

Anestetyki oddziałują na różne części ośrodkowego układu nerwowego [19]. Uważa się, że stan nieświadomości podczas znieczulenia ogólnego wywołany anestetykami osiągnąć jest dzięki zahamowaniu korowo-wzgórzowych i korowo-korowych pętli sprzężeń zwrotnych w OUN [15,20]. Niepamięć związana jest z

działaniem anestetyków na hipokamp, zakręt hipokampa, płat skroniowy, niekiedy korę przedczołową i nową, mózdzek, ciało prążkowane, zaś niepamięć zdarzeń traumatycznych, naładowanych emocjonalnie, z działaniem anestetyków głównie na ciało migdałowate, a także korę wyspową i przednią część zakrętu obręczy [14,15]. Zahamowanie odpowiedzi ruchowej i analgezja podczas znieczulenia ogólnego osiągane są poprzez oddziaływanie anestetyków na rdzeń kręgowy [15].

W zależności od stężenia anestetyki wywołują różne efekty końcowe. Wyłączenie pamięci jawnej i świadomości następuje przy niższych stężeniach, niż stężenia konieczne dla zablokowania odpowiedzi ruchowej na stymulację chirurgiczną. Z kolei do zablokowania odpowiedzi ze strony układu krążenia i układu autonomicznego na szkodliwe bodźce wymagane jest jeszcze większe stężenie anestetyku, co pokazuje rycina 1 [16,21].



Ryc. 1. Związek pomiędzy stężeniem anestetyku i efektem jego działania. Zmodyfikowano na podstawie materiału źródłowego [16].

1.3. Środki hipnotyczne znieczulenia ogólnego

1.3.1. Środki wziewne ze szczególnym uwzględnieniem sewofluranu

Anestetyki wziewne w znieczuleniu ogólnym zastosowano po raz pierwszy ponad 160 lat temu. Współcześnie stosowane są gazami (podtlenek azotu, ksenon) bądź cieciami, które po przejściu przez specjalne parowniki zamieniają się w parę i w postaci lotnej podawane są do układu oddechowego. Środki ciekłe dzieli się na grupę halogenowych eterów (izofluran, sewofluran, desfluran, enfluran) oraz halogenowych węglowodorów (halotan) [22]. W chwili obecnej stosowane są głównie halogenowe etery. Jednak żaden z nich nadal nie spełnia warunków stawianych idealnemu środkowi wziewnemu [23]. Halotan z powodu ryzyka uszkodzenia wątroby stosowany jest coraz rzadziej.

Anestetyki wziewne przez naczynia włosowate pęcherzyków płucnych przedostają się do krążenia ogólnego, a następnie osiągają miejsce docelowe, jakim jest ośrodkowy układ nerwowy, gdzie dopiero po osiągnięciu odpowiedniego stężenia wywołują objawy znieczulenia [24]. W roku 1960 wprowadzono pojęcie minimalnego stężenia pęcherzykowego - MAC (*minimal alveolar concentration*). Jest to stężenie anestetyku w pęcherzykach płucnych pod ciśnieniem jednej atmosfery, zabezpieczające 50% chorych przed reakcją ruchową w odpowiedzi na standardowy bodziec, którym jest nacięcie skóry [25]. W praktyce klinicznej wprowadzenie MAC ma duże znaczenie, ponieważ pozwala na porównanie siły działania anestetyków wziewnych [22]. Przeprowadzone badania wykazały dobrą korelację stężenia końcowo-wydechowego anestetyków wziewnych z głębokością znieczulenia ogólnego i reakcją ruchową chorego [26,27]. Avidan i wsp. [28] rekomendują utrzymanie stężenia końcowo-wydechowego anestetyku w przedziale 0,7-1,3 MAC. Umesh i wsp. [29] sugerują ustalenie dolnej granicy alarmu stężenia końcowo-wydechowego anestetyku na 0,7 MAC, aby zapobiec niezamierzonemu wybudzeniu chorego podczas zabiegu operacyjnego. Także w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiIT) zaznacza się, że ciągła analiza końcowo-wydechowego stężenia anestetyku wchodzi w skład obowiązkowego monitorowania na sali operacyjnej i zaleca się utrzymywanie jego stężenia na poziomie 0,8-1,2 MAC [13].

Sewofluran jest przedstawicielem halogenowych anestetyków wziewnych. Został wprowadzony do praktyki klinicznej w 1995 roku. Sewofluran posiada niski współczynnik rozpuszczalności krew-gaz (0,69), co pozwala na szybkie wprowadzenie chorego w stan znieczulenia i szybkie budzenie. Sewofluran nie drażni dróg oddechowych i nie posiada nieprzyjemnego zapachu, a także nie powoduje znacznej depresji układu krążenia i oddychania [31]. Z tego względu jest on obecnie jedynym polecanym anestetykiem w indukcji wziewnej znieczulenia ogólnego, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [30]. Wartość MAC wynosi dla sewofluranu 2,05% w mieszaninie z tlenem oraz 0,66% w mieszaninie oddechowej zawierającej 70% podtlenku azotu [23,31]. Wartość MAC sewofluranu zmienia się wraz z wiekiem. Sewofluran nie posiada działania analgetycznego. Podawany razem ze środkami zwiotczającymi nasila ich działanie [31]. Wydalany jest przez płuca i tylko 5% wchłoniętej dawki jest metabolizowane w wątrobie przez izoformę 2E1 cytochromu P450 do fluorków nieorganicznych. Reakcja sewofluranu z wapnem absorbującym dwutlenek węgla powoduje powstanie związku A. Pomimo danych o właściwościach nefrotoksycznych obu wymienionych metabolitów, nie zaobserwowano dotychczas znaczących klinicznie zmian w nerkach związanych z użyciem sewofluranu u ludzi [22,31,32]. U osób predysponowanych może on natomiast wywołać hipertermię złośliwą [31].

1.3.2. Środki dożylnie ze szczególnym uwzględnieniem etomidatu

Anestetyki dożylnie stosowane są głównie w celu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego. Większość nie wykazuje działania przeciwbólowego, więc muszą one być kojarzone ze środkami przeciwbólowymi. Jedynym anestetykiem dożylnym kontynuowanym w okresie podtrzymania znieczulenia ogólnego jest propofol. Początek działania anestetyków dożylnych jest szybki, gdyż bardzo szybko osiągają one ośrodkowy układ nerwowy, a z powodu szybkiej redystrybucji leki te charakteryzują się również krótkim czasem działania [7].

Etomidat jest dożylnym anestetykiem, pochodną imidazolową, wprowadzoną do praktyki klinicznej w 1972 roku. Pierwotnie był używany w postaci bezbarwnego wodnego roztworu zawierającego w celu stabilizacji glikol propylenowy

(Hypnomidate). W późniejszym czasie wyprodukowano preparat o białym kolorze, w którym etomidat był zemulgowany w tłuszczu (Etomidat-Lipuro). Zaletą Etomidatu-Lipuro jest słabszy efekt drażniący żyły i praktycznie brak bólu spowodowanego iniekcją [33]. Obecnie stosuje się obie postacie leku. Typową dawką indukcyjną etomidatu jest dawka $0,3 \text{ mg kg mc}^{-1}$. Utrata świadomości i odruchu rzęсового następuje po około 10-20 sekundach od podania. Wykazano, że stężenie etomidatu w osoczu wymagane do zniesienia świadomości wynosi $300\text{-}500 \text{ ng ml}^{-1}$, a zakres terapeutyczny w osoczu utrzymuje się około 5 minut [34]. Jak wynika z piśmiennictwa, lek w około 75% łączy się z białkami osocza, metabolizm odbywa się głównie w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, które są wydalane przez nerki. W postaci niezmienionej wydziela się około 2% leku [33,34].

Etomidat jest szczególnie polecany w indukcji znieczulenia ogólnego u chorych w wieku podeszłym, a także u chorych z upośledzoną czynnością układu krążenia ze względu na utrzymującą się stabilność hemodynamiczną po jego podaniu [33,34,35]. Podobnie jak i inne anestetyki, etomidat nie jest w stanie całkowicie zablokować odpowiedzi hemodynamicznej na stymulację, jaką jest laryngoskopia i intubacja tchawicy [33,35,36].

Podaniu etomidatu mogą towarzyszyć mioklonie dotyczące poszczególnych włókien mięśniowych lub całych mięśni [37]. W niektórych badaniach częstość występowania mioklonii u chorych wynosi około 25-62% [35,38,39]. Przyczynę zjawiska upatruje się w tak zwanym „fenomenie odhamowania”, który polega na szybszym zahamowaniu aktywności kory mózgu po podaniu etomidatu niż zahamowaniu aktywności struktur podkorowych [35,37]. Jak pokazują badania, podanie midazolamu lub opioidów przed indukcją znieczulenia ogólnego, z powodu hamującego ich działania na struktury podkorowe, redukuje lub całkowicie eliminuje pojawienie się mioklonii [40,41]. Doenicke i wsp. [37] wskazują, że podanie małej wstępnej dawki etomidatu przed pełną dawką u chorych bez premedykacji również powoduje zmniejszenie częstości występowania drżeń mięśniowych. Podczas mioklonii nie obserwowano zmian drgawkopodobnych w zapisie EEG [35,37]. Drugą niekorzystną właściwością etomidatu jest przejściowe hamowanie kory nadnerczy przez odwracalne zahamowanie enzymu 11- β -hydroksylazy [33,34]. W związku z tym nie poleca się

stosowania etomidatu w przedłużonych wlewach, ale jako środek do indukcji ma wiele zalet [33].

1.4. Monitorowanie głębokości znieczulenia ogólnego

Głębokość znieczulenia ogólnego jest wypadkową dwóch przeciwstawnych czynników. Z jednej strony jest to dawka podanych do znieczulenia środków, z drugiej zaś intensywność stymulacji chirurgicznej, z którą związane jest zapotrzebowanie chorego na leki [5,42]. Z powodu osobniczej reakcji biologicznej na anestetyki oraz różnych ich losów w organizmie, zapewnienie właściwych stężeń anestetyków w mózgu jest trudne [43,44].

1.4.1. Niezamierzony śródoperacyjny powrót świadomości

Niewystarczający poziom głębokości znieczulenia ogólnego może być przyczyną wystąpienia niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości [45,46]. Przez długi okres czasu uważano, że zjawisko to dotyczy jedynie tych chorych, którzy podczas operacji chirurgicznej w znieczuleniu ogólnym byli świadomi wykonanej u nich procedury i w okresie pooperacyjnym byli w stanie przywołać z pamięci zdarzenia z okresu zabiegu (pamięć jawna) [12,15,47]. Nie odnoszono natomiast tego zjawiska do chorych, którzy nie byli w stanie przypomnieć sobie zdarzeń z okresu procedury chirurgicznej, chociaż obserwowano u nich w okresie pooperacyjnym wyraźne zmiany w zachowaniu (pamięć utajona) [12].

W roku 2004 Europejskie Towarzystwo Anestezjologiczne zaproponowało następujący podział wybudzeń śródoperacyjnych: wybudzenie z odczuwaniem bólu; wybudzenie ze wspomnieniami (pamięć jawna) bez bólu; wybudzenie bez wspomnień i bólu, ale z możliwym przywoływaniem zdarzeń z zabiegu (pamięć ukryta) i brak przebudzenia [48]. Pozwoliło to na ujednoczenie dalszych badań nad zjawiskiem śródoperacyjnego powrotu świadomości.

W 2010 roku powstała nowa klasyfikacja (*Michigan Awareness Classification Instrument*), która podzieliła śródoperacyjne doznania chorego na 6 kategorii: brak wybudzenia (kategoria 0), tylko doznania słuchowe (kategoria 1), doznania dotykowe (kategoria 2), odczuwanie bólu (kategoria 3), uczucie niemożności poruszania się, oddychania lub mówienia (kategoria 4), odczuwanie bólu wraz z objawami z kategorii 4

(kategoria 5). Dodatkowo wprowadzono symbol „D” (*distress*), który wskazywał na obecność u chorego podczas wybudzenia śródoperacyjnego takich emocji, jak uczucie niepokoju, panika, duszenie się, uczucie zbliżającej się śmierci [49].

W ostatnio opublikowanym doniesieniu przedstawiono nowy pogląd na zjawisko niezamierzonego powrotu świadomości. Autorzy zaproponowali następującą klasyfikację możliwych stanów świadomości, które mogą wystąpić u chorych podczas zabiegu operacyjnego w znieczuleniu ogólnym: nieświadomy; świadomy z zatartą pamięcią jawną i pamięcią ukrytą zdarzeń śródoperacyjnych; świadomy z pamięcią ukrytą zdarzeń, bez konsekwencji emocjonalnych; świadomy z emocjonalnie naładowaną pamięcią ukrytą; świadomy z pamięcią jawną, ale bez konsekwencji emocjonalnych w okresie pooperacyjnym; świadomy z pamięcią jawną zdarzeń śródoperacyjnych i skutkami emocjonalnymi [50]. Przedstawiając tę klasyfikację autorzy oparli się o badania, w których, w celu wykrycia przypadków powrotu świadomości, wykorzystywano technikę izolowanego przedramienia (*IFT, isolated forearm technique*). W przytoczonych badaniach śródoperacyjnie obserwowano stosowne do poleceń ruchy kończyn chorego, czego w okresie pooperacyjnym chorzy nie pamiętali [51,52]. Według różnych autorów zastosowanie techniki IFT do oceny głębokości anestezji nie jest jednoznaczne i budzi kontrowersje [53-55].

Główną przyczyną wystąpienia u chorego niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości jest zbyt płytka anestezja w wyniku niewystarczającej podaży anestetyku.

W piśmiennictwie wydziela się kilka grup czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania:

- *Czynniki zależne od chorego.*

Do tych czynników należy genetyczna lub nabyta oporność na anestetyki (mutacja genów, uzależnienie od alkoholu i środków psychoaktywnych, nikotynizm), a także trudna lub przedłużona laryngoskopia i intubacja tchawicy [12,56-59]. Jako czynnik ryzyka podaje się także obecność zaburzeń psychicznych w wywiadzie, jak również wybudzenia podczas wcześniejszych znieczuleń [12,45,59,60]. Chorzy z małymi rezerwami hemodynamicznymi, w przedoperacyjnym stanie fizycznym należącym do IV-V grupy według skali ASA (*American Society of Anesthesiologists*) również są zagrożeni śródoperacyjnym niezamierzonym powrotem świadomości [12,56]. Część

autorów wskazuje jako czynniki ryzyka młody wiek i płeć żeńską, natomiast inni nie potwierdzają tego [56,60-62].

- *Czynniki zależne od procedury chirurgicznej.*

Wykazano że ryzyko niezamierzonego wybudzenia śródoperacyjnego jest większe podczas takich zabiegów, jak cięcie cesarskie, duże zabiegi kardiochirurgiczne, zabiegi w obrębie twarzoczaszki, a także operacje u chorych z obrażeniami wielonarządowymi [12,59-61,63-65].

- *Czynniki zależne od techniki anestezjologicznej.*

Zauważono, że czynnikami ryzyka śródoperacyjnego powrotu świadomości są znieczulenie z użyciem podtlenku azotu w połączeniu z tleniem, bez dodania lotnych anestetyków, i przy jednoczesnym podaniu środków zwiotczających, jak również znieczulenie dużymi dawkami opioidów przy małych dawkach anestetyków wziewnych oraz całkowite znieczulenie dożylnie (*TIVA, total intravenous anaesthesia*) [42,43,45,59-61,64]. Jak wynika z badań zastosowanie środków zwiotczających prawie dwukrotnie zwiększa ryzyko wybudzenia chorego w czasie operacji [12,64,66].

- *Czynniki zależne od sprzętu i błędów personalnych.*

Wadliwe działanie aparatury medycznej czy niezauważone awarie sprzętu prowadzące do niedostatecznego dostarczania anestetyku są przyczyną zbyt płytkiej anestezji, a w konsekwencji niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości [15,60,64,65]. Podaje się, że w 93% przypadków czynnik ludzki jest główną przyczyną wybudzeń śródoperacyjnych, a w niemal 83% przypadków można było temu zapobiec [58,64]. Niewystarczająca wiedza personelu medycznego o zjawisku śródoperacyjnego powrotu świadomości, brak należytej staranności w monitorowaniu stanu chorego, jak również zabiegi w trybie ostro-dyżurowym, szczególnie w godzinach nocnych, zwiększają ryzyko tego powikłania anestezjologicznego [12,59,61,64].

Jak wskazują badania, po doznanym śródoperacyjnym powrocie świadomości u 20-80% chorych pozostają przez pewien czas zaburzenia snu, koszmary senne, niepokój, drażliwość [67-69]. Długo może utrzymywać się lęk przed ewentualnymi kolejnymi znieczuleniami i ponownymi wybudzeniami [13,59]. Eldor i wsp. [70] określili zmiany w zachowaniu chorego, które mogą mieć miejsce po doznanym śródoperacyjnym powrocie świadomości, jako „niewidoczne blizny chirurgii”. Nierzadko prowadzą one do pogorszenia zdrowia psychicznego chorego, zaburzają

funkcjonowanie społeczne, zwiększają zachorowalność i śmiertelność [65,71]. Najpoważniejszym następstwem śródoperacyjnych wybudzeń jest rozwój zespołu stresu pourazowego (*PTSD, posttraumatic stress disorder*) [72]. Przypuszcza się, że PTSD występować może nawet u 40% chorych, a w połączeniu z przedłużoną wentylacją w okresie pooperacyjnym i pobytem na oddziale intensywnej terapii nawet u 50-70% chorych [71-74]. Uważa się, że ryzyko wystąpienia PTSD zwiększają poczucie bezradności, niemożność poruszania się, wrażenie zagrożenia życia odczuwane przez chorego podczas wybudzenia [73,75,76]. Wykazano, że PTSD może dotyczyć nie tylko chorych z jawną pamięcią zdarzeń śródoperacyjnych, ale także chorych z pamięcią ukrytą [50].

Część chorych po epizodzie niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości rozpoczyna procesy sądowe przeciw anestezjologom [64,65,71,72]. Jak wynika z analizy roszczeń dotyczących anestezjologii, 4% pozwów w Stanach Zjednoczonych dotyczyło wybudzeń śródoperacyjnych, 12% w Wielkiej Brytanii, 5% w Australii, 1% w Finlandii [65]. W Polsce rejestr przypadków niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości nie jest prowadzony [48].

1.4.2. Ocena kliniczna głębokości znieczulenia

Około sto lat temu do oceny głębokości anestezji stosowano skalę Guedela, a reakcja ruchowa ze strony chorego była najważniejszym wskaźnikiem niewłaściwego poziomu anestezji [6]. Wprowadzenie środków zwiotczających znacznie utrudniło ocenę kliniczną. W 1984 roku powstała skala oceny głębokości znieczulenia PRST (*Pressure-Rate-Sweating-Tears*) oparta na obserwacji takich objawów, jak ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, pocenie się, łzawienie [77]. Przeprowadzone badania wykazały jednak jej słabą korelację z poziomem znieczulenia [4,7].

Anestezjolodzy w codziennej praktyce rutynowo oceniają głębokość znieczulenia ogólnego na podstawie obserwacji objawów somatycznych, takich jak ruchy ciała chorego, grymasy, przełykanie, kaszel, objawów ze strony układu krążenia, jak wartość ciśnienia tętniczego i częstość akcji serca oraz ze strony układu autonomicznego, jak łzawienie, pocenie, reakcja źrenic. Nagłe pojawienie się reakcji ruchowej i/lub reakcji ze strony układu autonomicznego i krążenia w odpowiedzi na

bodźce z pola operacyjnego wskazywać może na zbyt płytki poziom anestezji lub na niedostateczną analgezję [4,59].

Trudności w interpretacji tych objawów wynikają z wielu czynników, które mogą je modyfikować. Odpowiedź ze strony układu krążenia może być zmieniona przez leki przyjmowane przez chorego lub podawane podczas zabiegu operacyjnego, na przykład beta-blokery, blokery kanałów wapniowych, atropina, efedryna, aminy katecholowe. Pocenie się chorego może być wykładnikiem gorączki czy stanu septycznego. Ocena reakcji źrenic traci znaczenie po podaniu atropiny lub opioidów. Ponadto hipowolemia, hipoksja, hiperkapnia również mogą utrudniać wiarygodną ocenę głębokości znieczulenia ogólnego na podstawie oceny klinicznej [7,14,77]. Wykazano, że blokada centralna wykonana przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego zmienia reakcję hemodynamiczną na stymulację śródoperacyjną [78]. Podanie opioidów tłumi reakcję autonomiczną i reakcję ruchową na bodźce. Działając przez struktury podkorowe opioidy nie znoszą jednak świadomości chorego. A więc przy niedostatecznej dawce anestetyku chory może być świadomy, mimo braku objawów klinicznych [7,43,79].

Obserwowane objawy kliniczne w odpowiedzi na różnorodne bodźce z pola operacyjnego nie zawsze są wiarygodnym wskaźnikiem głębokości znieczulenia ogólnego. Obecność ich może, ale nie musi, wskazywać na śródoperacyjne wybudzenie chorego, a ich brak nie gwarantuje właściwego poziomu snu anestetycznego [50]. Oparcie się na ocenie klinicznej powoduje, że niejednokrotnie pogłębia się znieczulenie zbyt późno, często dopiero po zadziałaniu bodźca i pojawieniu się reakcji świadczącej o zbyt płytkim znieczuleniu ogólnym [77].

Ocena kliniczna głębokości znieczulenia ogólnego jest metodą subiektywną, która w dużej mierze zależy od doświadczenia anestezjologa [7]. Niemniej jednak pozostaje ona obowiązkowym elementem monitorowania chorego [13].

1.4.3. Ocena oparta na zapisie EEG ze szczególnym uwzględnieniem entropii

Już w 1937 roku zauważono, że anestetyki powodują zmiany w aktywności OUN, co znajduje odzwierciedlenie w zapisie EEG [22]. Dostępność początkowo jedynie wielokanałowych urządzeń do zapisu EEG, a także trudności w interpretacji uzyskanych

nieprzetworzonych zapisów, uniemożliwiały jednak zastosowanie EEG na sali operacyjnej [80]. Spowodowało to konieczność wynalezienia monitorów opartych na zapisie EEG z minimalną liczbą kanałów i specjalnie opracowanymi algorytmami przetwarzania danych. Działanie większości z nich opiera się na uzyskiwaniu danych w wyniku analizy Fouriera surowego zapisu EEG z następującą eliminacją artefaktów za pomocą specjalnych algorytmów [14]. Urządzenia te przetwarzają zapis EEG w prosty indeks liczbowy, który jest empirycznie wyznaczonym odpowiednikiem wzorca supresji korowego zapisu EEG z okolicy czołowej [13]. Wzorce opracowano tylko dla wybranych anestetyków, działających przez receptory GABA, takich jak propofol, etomidat, tiopental, sewofluran, desfluran, izofluran [14,15,20]. Nie jest natomiast możliwa wiarygodna ocena głębokości znieczulenia ogólnego przy stosowaniu ketaminy, ksenonu, podtlenku azotu z powodu odmiennego działania tych środków na korę mózgu [81-85].

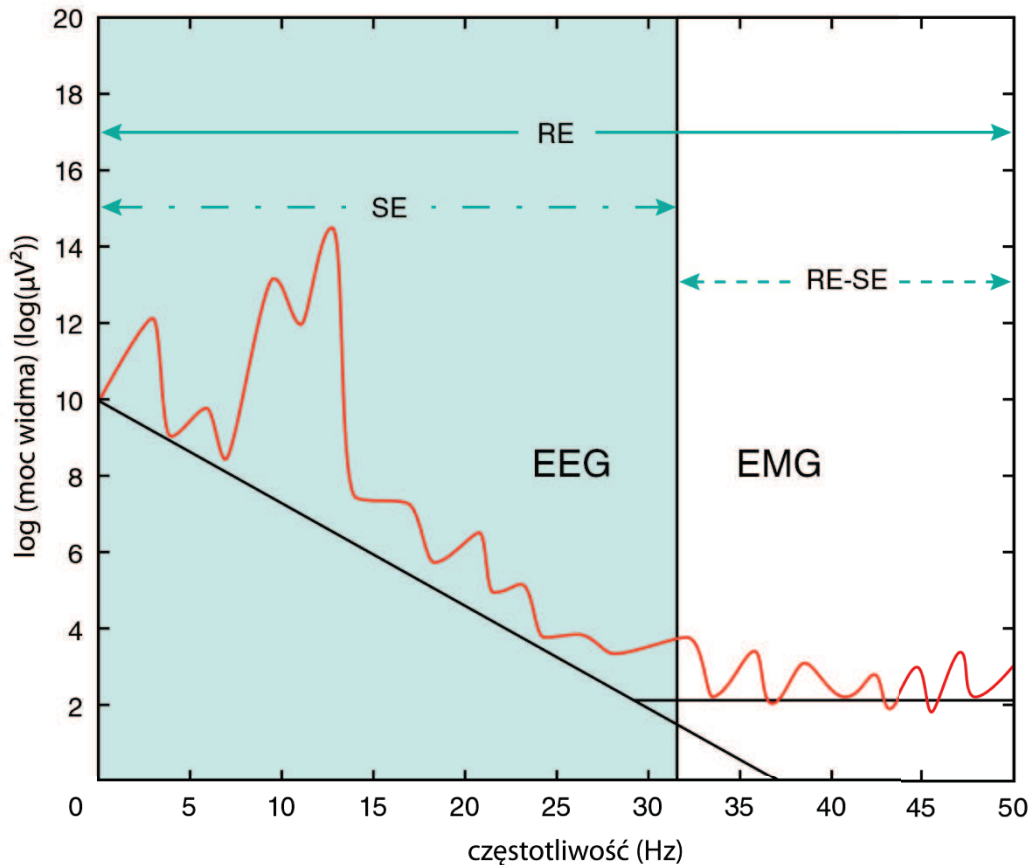
Pierwszym komercyjnie dostępnym monitorem opartym na rejestracji EEG był indeks bispektralny (*BIS, bispectral index*) wyprodukowany w 1992 roku. Pozostaje on standardem, z którym porównuje się inne monitory oparte na analizie EEG [14]. Następnie pojawiły się takie monitory, jak Narcotrend monitor, PSA 4000 Monitor, AEP-Monitor/2, Index przytomności (IoC Monitor – Index of Consciousness), Entropy Module, Cerebral State Monitor [86]. Podobnie jak BIS, przedstawiają one wynik w postaci wartości liczbowych [14]. Jak pokazały badania, monitory oparte na analizie EEG chorego mierzą przede wszystkim komponentę hipnotyczną znieczulenia ogólnego, a dokładniej, zależne od stężenia efekty anestetyków na korę mózgu [87,88]. Wiadomo jednak, że niektóre anestetyki powodują nie tylko supresję kory mózgu, ale także struktur podkorowych i rdzenia przedłużonego, a to już nie podlega ocenie przy użyciu tej aparatury [13,16].

W piśmiennictwie podaje się, że zastosowanie monitorów opartych na zapisie EEG pozwala na dostosowanie dawek anestetyków indywidualnie do potrzeb chorego. Zmniejsza się ryzyko przedawkowania anestetyków i ryzyko śródoperacyjnego wybudzenia chorego, mniejsze jest zużycie leków anestetycznych, szybsze jest budzenie i krótszy pobyt chorego na sali wybudzeń [14,57,89-97]. Wykazano natomiast, że na wartości uzyskiwanych parametrów może wpłynąć wiek chorego, zmiana perfuzji mózgowej, niektóre leki nieanestetyczne, jak również wysokość

blokady czuciowej przy znieczuleniu rdzeniowym, obecność zmian ogniskowych w OUN, a także takie schorzenia, jak demencja, padaczka i choroba Alzheimera [86-88,98-102].

Pojęcie entropii po raz pierwszy zdefiniowane zostało w 1949 roku przez Shannona i Weaver. Początkowo wykorzystywane było w termodynamice, a w 1984 roku przez Johnsona i Shore zastosowane do opisanie sygnału. Entropia jest miarą nieregularności, złożoności i nieprzewidywalności sygnału. Została ona wykorzystana w monitorze opartym na analizie sygnału EEG wprowadzonym do praktyki klinicznej w 2003 roku - Entropy Modul (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia). Surowy sygnał EEG zbierany jest z okolicy czołowej chorego za pomocą trzech samoprzylepnych elektrod. W module sygnał jest wzmacniany i przetwarzany na wartości liczbowe, które wyświetlane są na monitorze [103]. Kiedy chory jest przytomny, sygnał EEG jest wysoce nieregularny i ma wysokie wartości entropii. Przy pogłębianiu się znieczulenia ogólnego sygnał EEG staje się bardziej regularny i wartość entropii spada [104,105]. Przy bardzo głębokim poziomie znieczulenia można obserwować naprzemiennie epizody elektrycznej ciszy z okresami wysokiej częstotliwości aktywności elektrycznej mózgu (*burst suppression*), następnie sygnał EEG staje się coraz bardziej regularny i następuje cisza elektryczna. Dokładny algorytm monitora entropii opublikowano w 2004 roku [103].

Na ekranie monitora entropii wyświetlają się dwa parametry: szybko reagujący na zmiany poziomu znieczulenia parametr RE (*Response Entropy*) i bardziej stabilny, odporny na zmiany parametr SE (*State Entropy*). SE odczytywany jest w zakresie częstotliwości 0,8-32 Hz, zawiera głównie sygnał EEG i odzwierciedla stan kory mózgu. RE jest obliczany w częstotliwościach 0,8-47 Hz. Oprócz sygnału EEG zawiera również sygnał EMG pochodzący z mięśni czoła. Różnica parametrów RE-SE znajduje się w zakresie częstotliwości 32-47 Hz i odzwierciedla aktywność mięśni czoła, jak pokazano na rycinie 2.



Ryc. 2. Stan entropii (SE), reakcja entropii (RE) i różnica RE-SE. Zmodyfikowano na podstawie materiału źródłowego [104].

Monitorowanie za pomocą entropii ma charakter ciągły. Szybkość wyświetlania parametrów zależy od częstotliwości sygnału. Dla wyższych częstotliwości sygnału charakterystyczne są krótsze okna czasowe, które zapewniają szybki czas odpowiedzi (*time-frequency balanced spectral entropy*) [103]. Wyświetlanie parametru RE odbywa się w czasie od 1,92 sekund do 15 sekund, natomiast SE – od 15 sekund do 60,16 sekund [104]. Podaje się, że wyświetlanie SE może być opóźnione nawet do 107 sekund [106]. SE wyświetlane jest w zakresie od 91 (pacjent przytomny) do 0 (całkowita supresja aktywności sygnału EEG). RE może mieć wartości od 100 do 0 i jego wartość jest zawsze wyższa niż wartość SE lub równa wartości SE przy braku aktywności mięśniowej. Uważa się, że wartości RE i SE w zakresie 40 - 60 są wykładnikiem właściwego poziomu snu anestetycznego [104,105]. Jeśli natomiast

wartość SE jest w granicach zalecanych, a wartość różnicy RE i SE (RE-SE) jest większa niż 5 - 10, to poziom analgezji może być niedostateczny [104,107].

Tab. 1. Wartości parametrów entropii w odniesieniu do głębokości snu anestetycznego. Zmodyfikowano na podstawie materiału źródłowego [105].

RE	SE	
100	91	Stan czuwania Płytka sedacja
60	60	Niskie prawdopodobieństwo niezamierzonego wybudzenia śródoperacyjnego
40	40	Właściwa głębokość anestezji dla większości zabiegów operacyjnych
0	0	Głęboki poziom znieczulenia ogólnego Cisza elektryczna

Przydatność entropii do oceny efektów leków anestetycznych podczas znieczulenia ogólnego i sedacji została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [90,108-112]. Wykazano wyższość monitorowania entropii nad oceną kliniczną w zapobieganiu zbyt głębokiemu lub zbyt płytkiemu poziomowi znieczulenia ogólnego [93,112-115]. Zauważono również dobrą korelację parametrów entropii z końcowo-wydechowym stężeniem anestetyków wziewnych [27].

2. Założenia i cel pracy

2.1. Założenia

Znieczulenie ogólne jest to farmakologicznie kontrolowana i odwracalna depresja OUN, pozwalająca dzięki utracie percepcji i reakcji na szkodliwe bodźce zewnętrzne wykonywać bolesne zabiegi chirurgiczne. Może być ono osiągnięte za pomocą pojedynczego leku zastosowanego drogą wziewną lub dożylną (znieczulenie proste), bądź z użyciem wielu środków (znieczulenie złożone).

Znieczulenie ogólne dzieli się na trzy etapy: wprowadzenie do znieczulenia ogólnego (indukcja), podtrzymanie znieczulenia i wyprowadzenie ze znieczulenia. Indukcję znieczulenia ogólnego przeprowadza się podając anestetyki drogą wziewną lub dożylną. W końcowym etapie indukcji często wykonywana jest laryngoscopia i intubacja tchawicy. Jest to jeden z najbardziej intensywnych bodźców podczas całego znieczulenia ogólnego, silniejszy niż nacięcie skóry [116,117]. Tak silna stymulacja może powodować sptyczenie poziomu głębokości znieczulenia ogólnego, a przy jednoczesnym zastosowaniu środków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane niemożliwa jest reakcja ruchowa chorego, która mogłaby uczulić anestezjologa na zbyt płytki poziom znieczulenia [118]. Łatwo więc można przeoczyć wybudzenie się chorego. W okresie indukcji częstość wystąpienia niezamierzonych powrotów świadomości szacuje się na około 0,36% [119]. Wykazano, że podczas przedłużonych intubacji częstość wystąpienia incydentów niezamierzonego powrotu świadomości wzrasta do około 4% [61]. Należy pamiętać, że intubacji dotchawiczej nierzadko towarzyszą zmiany hemodynamiczne, takie jak wzrost ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca i nie zawsze możliwe jest zablokowanie tych reakcji, nawet przy bardzo dużych stężeniach anestetyków [120,121]. Obecność tych zmian niekoniecznie jednak musi wskazywać na niedostateczny poziom głębokości snu anestetycznego[118].

Jednym z celów współczesnej anestezjologii jest zapewnienie choremu właściwego poziomu znieczulenia ogólnego, czyli zapobieganie zarówno zbyt głębokiej anestezji, która może wiązać się z niestabilnością układu krążenia, przedłużonym budzeniem, zaburzeniem funkcji poznawczych, zwiększoną śmiertelnością pooperacyjną, jak i zbyt płytkiej anestezji, która prowadzić może do niezamierzonego

śródoperacyjnego powrotu świadomości. Cel ten był i pozostaje nadal trudny do osiągnięcia, pomimo pojawiania się coraz nowszych metod oceny głębokości znieczulenia. Tak więc wiarygodna ocena głębokości znieczulenia ogólnego pozostaje nadal wyzwaniem dla anestezjologów.

Jak wspomniano powyżej, w okresie wprowadzenia chorego do znieczulenia ogólnego, a przede wszystkim podczas rękoczynów związanych z wykonaniem intubacji tchawicy może nastąpić jego sptyczenie, a ponieważ mało jest publikacji odnoszących się do oceny głębokości znieczulenia podczas tego okresu, postanowiłam zajęć się tym zagadnieniem.

2.2. Cel pracy

Celem pracy było znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy ocena kliniczna głębokości znieczulenia podczas wziewnej indukcji znieczulenia ogólnego pokrywa się z oceną za pomocą entropii?
2. Czy ocena kliniczna głębokości znieczulenia podczas dożylną indukcji znieczulenia ogólnego pokrywa się z oceną za pomocą entropii?
3. Czy grupy różnią się między sobą w zakresie oceny klinicznej i entropii w zależności od rodzaju indukcji znieczulenia ogólnego?

Odpowiedź na powyższe pytania powinna wskazać czy entropię, będącą metodą oceny głębokości znieczulenia, opartą na analizie EEG, należy stosować w czasie indukcji znieczulenia ogólnego.

3. Materiał i metodyka

3.1. Materiał

Badanie miało charakter prospektywny i zostało przeprowadzone u chorych operowanych w trybie planowym. Chorzy byli leczeni w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Zbigniewa Śledzińskiego.

Projekt badawczy uzyskał pozytywną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKEBN/78/2008).

Chorzy zakwalifikowani do badania zostali wyczerpująco poinformowani o celu badania oraz sposobie jego przeprowadzenia i wyrazili pisemną zgodę na wzięcie w nim udziału.

3.1.1. Kryteria włączenia chorych do badania

Do badania zostali włączeni chorzy obojga płci, w wieku powyżej 18 roku życia, spełniający kryteria przedoperacyjnego stanu fizycznego I-III stopnia według skali ASA, zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego w znieczuleniu ogólnym.

Chorych przydzielano losowo do jednej z dwóch grup w zależności od stosowanego sposobu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego. U chorych w grupie D zastosowano wprowadzenie metodą dożylną, natomiast chorych w grupie W wprowadzano metodą wziewną.

3.1.2. Kryteria wyłączenia chorych z badania

Do badania nie zakwalifikowano chorych, którzy nie wyrazili zgody na udział w badaniu, chorych z zaburzeniami centralnego układu nerwowego, nadużywających alkoholu lub środków odurzających. Nie włączano do badania pacjentów, u których stwierdzano przeciwwskazania do podania etomidatu lub do przeprowadzenia wziewnej indukcji znieczulenia ogólnego, chorych z wykonaną blokadą centralną, a także z przewidywalną trudną intubacją. Założono także wtórne wyłączenie z badania tych chorych, u których podejmowane będą więcej niż dwie próby intubacji tchawicy.

Wstępnie do badania zakwalifikowano 70 chorych. U 3 chorych badania nie przeprowadzono z powodu braku możliwości mierzenia ciśnienia tętniczego metodą inwazyjną. Wtórnie z badania wyłączono jeszcze 7 chorych: 3 z powodu trudnej intubacji i 4 z przyczyn technicznych (odklejenie się czujnika entropii, przerwa w wyświetlaniu parametrów entropii na monitorze w trakcie badania). Ostatecznie do obu grup włączono 60 chorych, po 30 w każdej grupie: grupa D (indukcja dożylna) i grupa W (indukcja wziewna).

3.2. Metodyka

3.2.1. Przygotowanie chorego do znieczulenia ogólnego

Wizyta przedoperacyjna

Kwalifikacja do badania odbywała się w dniu poprzedzającym zabieg podczas wizyty przedoperacyjnej. Zbierany był szczegółowy wywiad odnośnie występowania chorób towarzyszących i stopnia ich zaawansowania, przyjmowanych leków, stosowanych używek, przebytych zabiegów operacyjnych oraz znieczuleń. Szczególną uwagę zwracano na informację o trudnościach intubacyjnych w przeszłości, o przebytych zabiegach w obrębie jamy ustnej lub górnych dróg oddechowych, co mogłoby wskazywać na trudności w wykonaniu intubacji tchawicy. Podczas przeprowadzenia badania przedmiotowego oceniano ruchomość szyjnego odcinka kręgosłupa oraz stawów żuchwowo-skroniowych, stan uzębienia oraz warunki intubacji posługując się skalą Mallampatiego i testem Patila. Warunkami dyskwalifikującymi chorych z badania były przewidywalne trudności intubacyjne - stopień IV w skali Mallampatiego, a także mniejsza niż 6 cm odległość tarczowo-bródkowa (test Patila). Analizowano wyniki podstawowych badań laboratoryjnych i ustalano stopień przedoperacyjnego stanu fizycznego według skali ASA, zapoznawano się z rodzajem i dawkami leków przyjmowanych przez chorego.

Po zakwalifikowaniu pacjenta do badania, szczegółowo przedstawiano mu cel i metodykę badania, a także wyjaśniano odmienności w okresie przygotowania do znieczulenia oraz w trakcie indukcji znieczulenia ogólnego wynikające z udziału w badaniu. Udzielano odpowiedzi na zadane przez pacjenta pytania. Każda osoba

uzyskiwała pisemną i ustną informację, że w każdej chwili ma prawo zrezygnować z udziału w badaniu i decyzja ta nie będzie miała żadnego wpływu na procedury związane ze znieczuleniem i operacją.

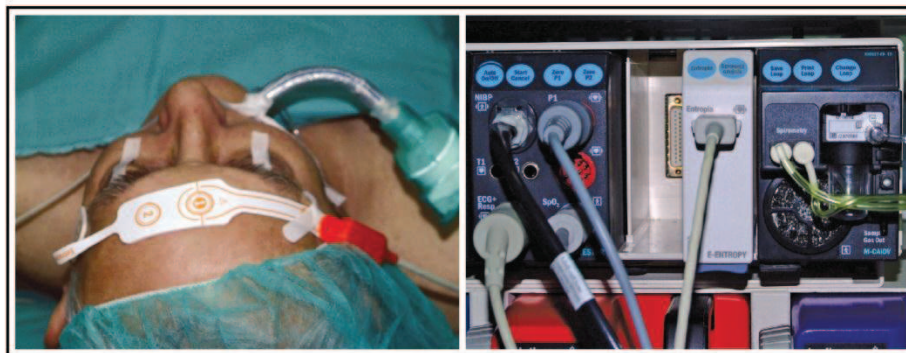
Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu w sposób losowy kwalifikowano chorych do odpowiedniej grupy badawczej.

W czasie wizyty przedoperacyjnej zlecano na jedną godzinę przed planowanym zabiegiem 0,05-0,1 mg kg mc⁻¹ midazolamu doustnie (Dormicum, Roche, Warszawa, Polska).

Postępowanie na sali operacyjnej

Po przewiezieniu na salę operacyjną chorego układano na stole operacyjnym i podłączano standardowe monitorowanie. Zakładano kaniulę typu venflon (Vasovet, B.Braun, Niemcy) do żyły obwodowej i podłączano wlew kroplowy 500 ml 0,9% roztworu NaCl oraz zakładano kaniulę (Arteria Cannula, Becton Dickinson, Szwajcaria) do tętnicy kończyny górnej, najczęściej promieniowej na rękę niedominującą. Ciśnienie tętnicze monitorowano metodą inwazyjną. Celem monitorowania wykorzystywano system monitorujący aparatu do znieczulenia ADU AS/3 Datex-Ohmeda® (Finlandia).

Skórę na czole chorego przemywano 70% roztworem alkoholu etylowego i przecierano suchym gazikiem. Na przygotowaną w taki sposób skórę przyklejano jednorazowy czujnik z trzema elektrodami do pomiaru entropii (GE Entropy Sensor (GE Healthcare, Helsinki, Finlandia)). Czujnik podłączano za pomocą kabla do modułu Entropii (E-Entropy Modul, GE Healthcare, Helsinki, Finlandia), wmontowanego do aparatu do znieczulenia ADU AS/3 Datex-Ohmeda® (Finlandia), co ilustruje rycina 3.



Ryc. 3. Widok chorego z przyklejonym na czole czujnikiem do pomiaru entropii połączonym poprzez kabel z modułem entropii [materiał własny].

3.2.2. Indukcja znieczulenia ogólnego.

Po przygotowaniu chorego do znieczulenia i badania rozpoczynano indukcję znieczulenia ogólnego, której sposób był uzależniony od przydzielenia chorego do grupy badawczej. Chorych znieczulali anestezjolodzy ze stażem pracy powyżej 6 lat.

Indukcja dożylna (Grupa D)

Po wstępnej preoksygenacji podawano w powolnej iniekcji dożylniej 1-2 $\mu\text{g kg mc}^{-1}$ fentanylu (Fentanyl WZF, Polfa, Warszawa, Polska), a następnie etomidat (Etomidate-[®]Lipuro, B.Braun Melsungen, Berlin, Niemcy) w dawce 0,3 mg kg mc^{-1} . Po utracie przez chorego świadomości i zaniku odruchu rzęsowego oraz braku własnej czynności oddechowej i po upewnieniu się co do możliwości wentylacji z zastosowaniem maski twarzowej, podawano 0,15 mg kg mc^{-1} cisatrakurium (Nimbex, GlaxoSmithKline, Brentford, Wielka Brytania). Ustawiano stoper na trzy minuty od podania środka zwiotczającego. Przez ten okres pacjenci byli wentylowani przez maskę twarzową z użyciem 100% tlenu. Po tym czasie przeprowadzano laryngoskopię i wprowadzano dobraną rozmiarem rurkę do tchawicy. Jej położenie weryfikowano za pomocą osłuchiwania oraz zapisu krzywej kapnograficznej.

Indukcja wziewna (Grupa W)

Podczas preoksygenacji chorego z odrębnego źródła tlenu, układ okrężny aparatu do znieczulenia ADU AS/3 Datex-Ohmeda® wypełniano mieszaniną 8% sewofluranu (Sevorane, Abbott, Queenborough, Wielka Brytania) i tlenu z przepływem 6 l/min [30,122]. Proszono chorego o wykonanie maksymalnego wydechu, a następnie przykładano szczelnie maskę twarzową do twarzy chorego. Na polecenie chory robił maksymalny wdech mieszaniny gazów i zatrzymywał oddech na szczycie wdechu, a następnie wykonywał wydech. Manewr był wykonywany do trzech razy. Chorzy, którzy z powodu gorszej współpracy nie zasypiali i nie tracili własnego oddechu po wykonaniu trzech manewrów, kontynuowali oddychanie mieszaniną oddechową (stężenie sewofluranu zmniejszono do 6% w mieszaninie) we własnym tempie. Po pierwszym głębokim wdechu podawano w powolnej iniekcji dożylnej 1-2 $\mu\text{g kg mc}^{-1}$ fentanylu (Fentanyl WZF, Polfa, Warszawa, Polska). Po zaśnięciu chorego i utracie odruchu rzęsowego upewniano się co do możliwości wentylacji chorego z zastosowaniem maski twarzowej. Następnie podawano 0,15 mg kg mc^{-1} cisatrakurium (Nimbex, GlaxoSmithKline, Brentford, Wielka Brytania) i ustawiano stoper na trzy minuty od podania środka zwiotczającego. W tym okresie chorzy byli wentylowani przez maskę twarzową mieszaniną sewofluranu z 100% tlenem z przepływem 6 l/min., tak aby stężenie końcowo-wydechowe sewofluranu wynosiło około 1,5 MAC. Po trzech minutach przeprowadzano laryngoskopię, wprowadzano dobraną rozmiarem rurkę dotchawiczą i weryfikowano jej położenie za pomocą osłuchiwania oraz kapnografii.

Po wprowadzeniu rurki intubacyjnej do tchawicy w obu grupach badanych rozpoczynano wentylację zastępczą z użyciem mieszaniny oddechowej zawierającą 30% tlenu i 70% powietrza, a także sewofluran w stężeniu końcowo-wydechowym około 1 MAC, zależnie od fazy zabiegu i zapotrzebowania chorego. Badanie kończono po sześciu minutach od intubacji tchawicy.

3.2.3. Badane parametry

W badaniu oceniano następujące parametry:

Dane demograficzne i antropometryczne: wiek, płeć, masa ciała oraz wzrost badanych chorych. Wyliczono również wskaźnik masy ciała (BMI) według wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{wzrost (m)}^{-2}$$

Parametry hemodynamiczne

Analizie poddano częstość akcji serca (HR), skurczowe (SAP), rozkurczowe (DAP) oraz średnie (MAP) ciśnienie tętnicze krwi.

Łzawienie, pocenie się, reakcja motoryczna

Oceniano obecność łzawienia i/lub pocenia się, a także reakcji ruchowej u chorych w odpowiedzi na intubację tchawicy.

Zmiany hemodynamiczne w odpowiedzi na intubację tchawicy uznawano za istotne, gdy obserwowano wzrost częstości akcji serca i/lub wartości skurczowego ciśnienia tętniczego powyżej 20% od wartości zarejestrowanych przed wykonaniem laryngoskopii i intubacji tchawicy. Takie zmiany hemodynamiczne, a także wystąpienie łzawienia i/lub pocenia w odpowiedzi na intubację tchawicy uznawano za wykładnik niedostatecznego poziomu znieczulenia w ocenie klinicznej.

Hipotensję określono jako spadek skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 90 mm Hg [57]. Leczone ją przyspieszeniem infuzji podawanych płynów.

Parametry entropii

Analizowano wartości parametrów entropii RE i SE wyświetlanych na monitorze aparatu do znieczulenia ADU AS/3 Datex-Ohmeda oraz różnicę pomiędzy RE i SE (RE-SE).

Wartości parametrów RE, SE w zakresie 40 – 60 wskazywały na właściwy poziom znieczulenia ogólnego. Wartości powyżej 60 przemawiały za sptyczeniem snu, natomiast wartości poniżej 40 o zbytнім jego pogłębieniu.

Głębokość snu w odpowiedzi na intubację tchawicy uznawano za niewystarczającą w ocenie za pomocą entropii, jeśli po intubacji wartości RE i SE były powyżej 60.

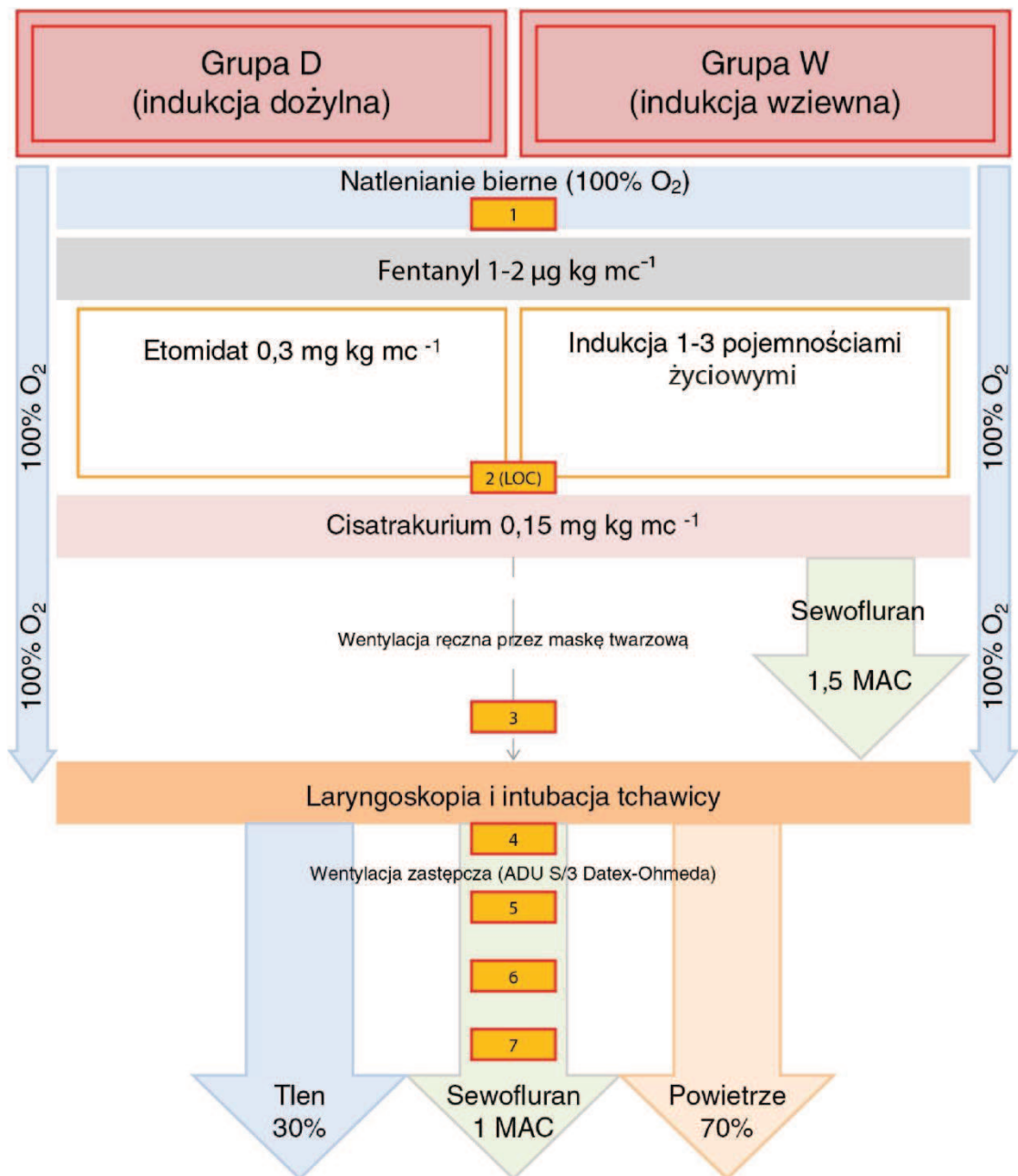
Anestezjolog oceniał głębokość znieczulenia na podstawie zmian hemodynamicznych, jak również wystąpienia łzawienia i/lub pocenia się. Jednocześnie osoba badająca rejestrowała w odpowiednich punktach pomiarowych wartości parametrów entropii RE i SE, które były niewidoczne dla znieczulającego anestezjologa.

Ocenę parametrów dokonywano w siedmiu punktach pomiarowych:

1. przed rozpoczęciem indukcji znieczulenia ogólnego,
2. w momencie utraty świadomości i odpowiedzi na bodźce werbalne (*LOC, loss of consciousness*),
3. bezpośrednio przed intubacją tchawicy,
4. bezpośrednio po intubacji tchawicy,
5. po dwóch minutach,
6. po czterech minutach,
7. po sześciu minutach od intubacji tchawicy.

Porównano także maksymalne wartości parametrów hemodynamicznych obserwowane w odpowiedzi na intubację tchawicy, w zależności od obecności lub braku w wywiadzie uzyskanym od chorego nadciśnienia tętniczego, jak również w zależności od przyjmowanych przez niego leków, takich jak beta-blokery, alfa-blokery i/lub blokery kanałów wapniowych.

Pierwotnie w grupie indukcji wziewnej planowano po osiągnięciu stężenia sewofluranu 4,5% w mieszaninie końcowo-wydechowej wykonanie intubacji dotchawiczej bez podawania środków zwiotczających. Jednak u trzech pierwszych chorych, a byli to chorzy w wieku podeszłym, obserwowano znaczny spadek wartości skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego i schemat postępowania skorygowano. Zastosowany w badaniu schemat przedstawia rycina 4.



Ryc. 4. Schemat indukcji znieczulenia ogólnego u chorych zakwalifikowanych do badania z zaznaczonymi siedmioma punktami pomiarowymi.

3.2.4. Metody statystyczne

Do analizy statystycznej wykorzystano program Statistica 9,1 for Windows PL (Statsoft, Tulsa, USA).

Dane w skali interwałowej, których rozkład był zbliżony do rozkładu normalnego (weryfikacja testem W Shapiro i Wilka) przedstawiano w postaci średniej, odchylenia standardowego (\pm SD) i 95% przedziałów ufności średniej (*95% CI, 95% confidence intervals*). Porównywano je testem t-Studenta dla zmiennych niezależnych (po weryfikacji homoscedastyczności testem Levene'a).

Dane nie wykazujące rozkładu normalnego przedstawiano w postaci mediany i [rozstępu ćwiartkowego] (*IQR, interquartile range*). Porównywano je testem U Manna-Whitney'a dla zmiennych niezależnych. W przypadku danych w skali interwałowej doprowadzano do normalności rozkładu przy pomocy wyliczenia algorytmów dziesiętnych uzyskanych wartości, a następnie porównywano dane przy użyciu testu ANOVA z testem post-hoc HSD Tukey'a.

Dane w skali nominalnej porównywano przy użyciu testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fisher'a.

Ocenę siły związku zmiennych wykonano za pomocą korelacji metodą Spearmanna.

We wszystkich analizach za istotną przyjmowano wartość $p < 0,05$.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanych chorych

4.1.1. Parametry demograficzne i antropometryczne

Wiek chorych, wzrost, masa ciała oraz wskaźnik masy ciała (*BMI, body mass index*), a także udział chorych w zależności od płci i stopnia przedoperacyjnego stanu fizycznego według skali ASA w badanych grupach przedstawia tabela 2. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie powyższych parametrów.

Tab. 2. Charakterystyka badanych pacjentów. Wyniki przedstawiono w postaci średnich \pm SD i 95% CI średnich lub jako mediany i [IQR].

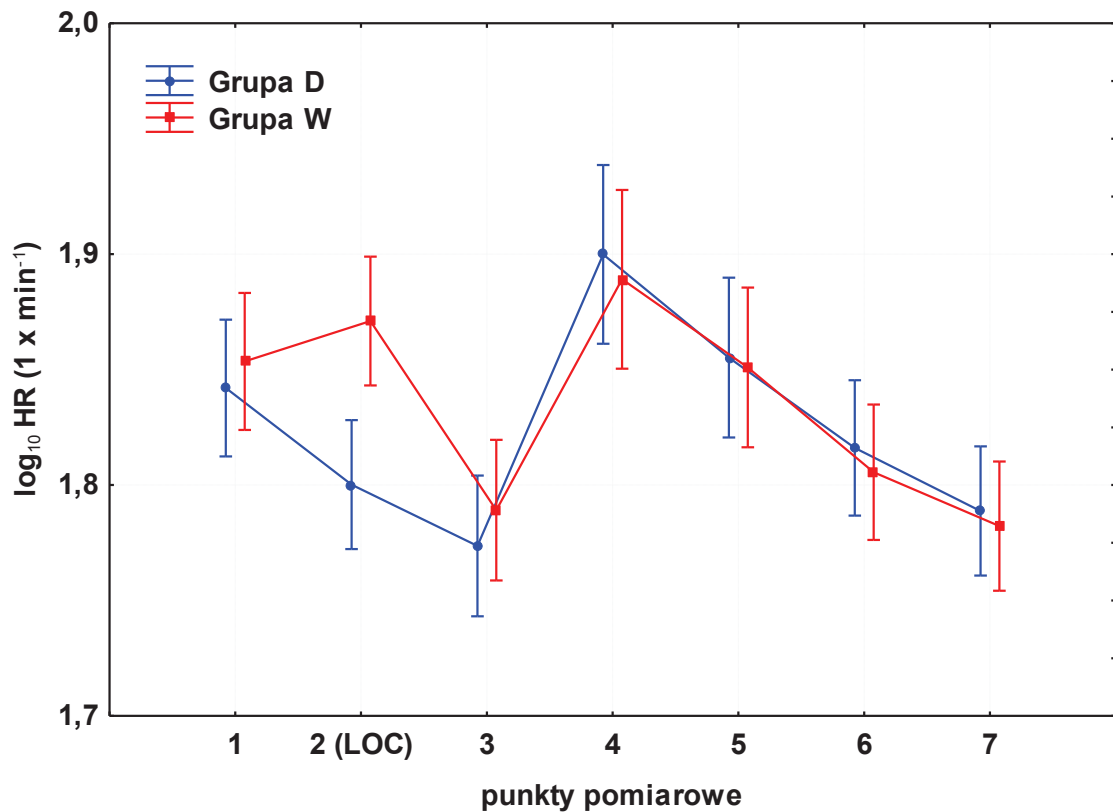
	Grupa D	Grupa W	Wartość p
Wiek (lata)			
Mediana	60,5	50,5	0,12
[IQR]	[52-67]	[42-65]	
Wzrost (cm)			
Mediana	165	170	0,21
[IQR]	[160-174]	[164-175]	
Masa ciała (kg)			
Średnia \pm SD	72,5 \pm 11,9	75,9 \pm 15,3	0,34
[95% CI]	[68,0-77,0]	[70,1-81,6]	
BMI (kg m⁻²)			
Średnia \pm SD	25,8 \pm 4,1	26,1 \pm 4,2	0,75
[95% CI]	[24,2-27,3]	[24,5-27,7]	
Płeć			
K/M	16/14	14/16	0,60
Ryzyko znieczulenia według ASA			
I/II/III	2/24/4	5/18/7	0,23

4.2. Badane parametry

4.2.1. Parametry hemodynamiczne

4.2.1.1. Częstość akcji serca (HR)

Rycina 5 przedstawia zmiany wartości \log_{10} HR w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 5. Zmiany wartości \log_{10} HR w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie wykazano istnienia różnic między grupą D i grupą W ($p=0,60$), wykazano natomiast istnienie różnic wewnątrzgrupowych ($p=0,0002$).

W grupie D:

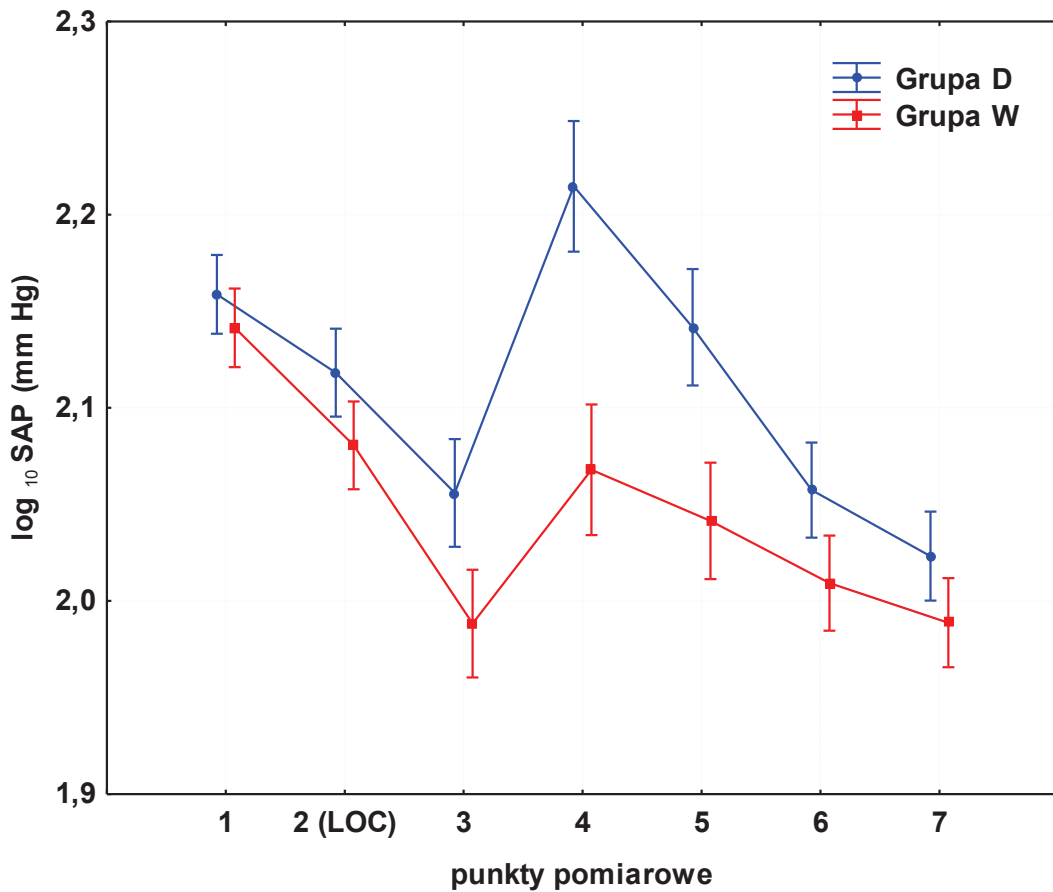
- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00007$), pierwszym i czwartym ($p=0,002$), pierwszym i siódmym ($p=0,008$);
- pomiędzy drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i piątym ($p=0,005$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,00002$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i siódmym ($p=0,0001$) punktem pomiarowym.

W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,0002$), pierwszym i szóstym ($p=0,03$), pierwszym i siódmym ($p=0,00004$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,0001$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,0006$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i siódmym ($p=0,00007$) punktem pomiarowym.

4.2.1.2. Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SAP)

Rycina 6 przedstawia zmiany wartości \log_{10} SAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 6. Zmiany wartości \log_{10} SAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istnienie różnic między grupami ($p=0,00005$). Różnice stwierdzono w trzecim ($p=0,02$), czwartym ($p=0,00002$) i piątym ($p=0,00003$) punkcie pomiarowym. W każdym z tych punktów skurczowe ciśnienie tętnicze było wyższe w grupie D w porównaniu z grupą W.

Analiza stwierdziła również istnienie istotnych statystycznie różnic wewnątrzgrupowych ($p < 0,00001$).

W grupie D:

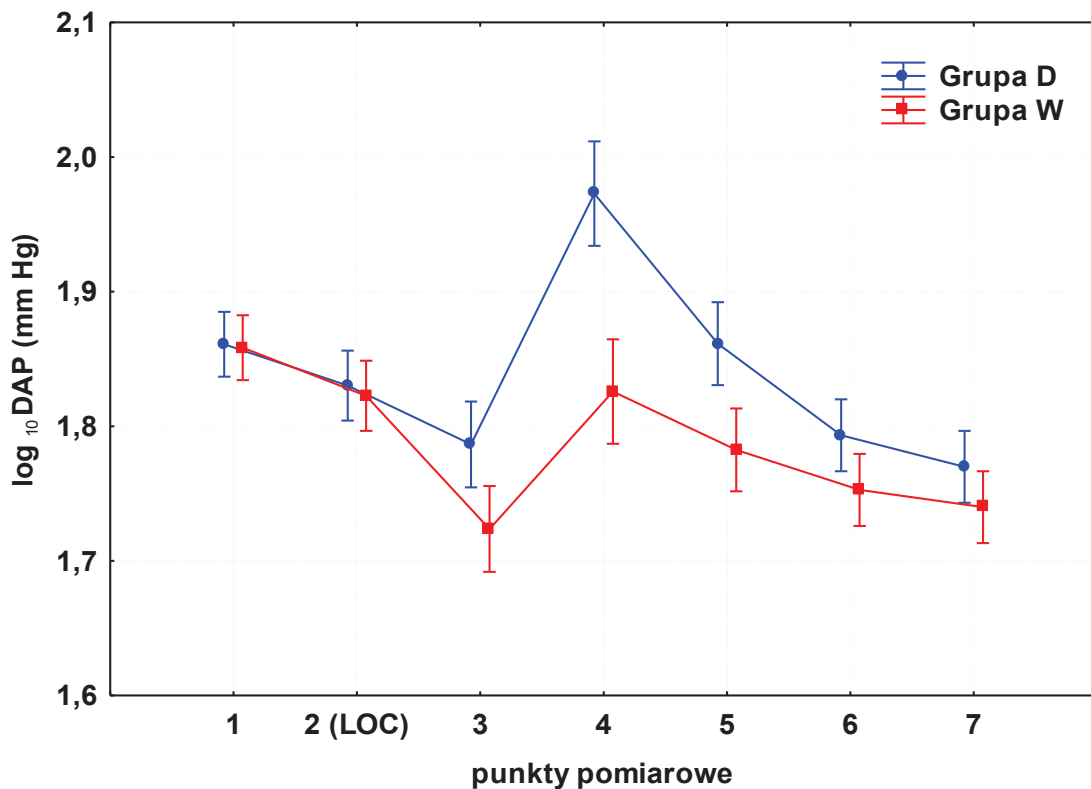
- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,0006$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00007$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,0001$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,00002$);
- pomiędzy czwartym i piątym ($p=0,00002$), czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i szóstym ($p=0,00002$), piątym i siódmym ($p=0,00002$) punktem pomiarowym.

W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i drugim ($p=0,0001$), pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim, ($p=0,00002$) drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,001$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i siódmym ($p=0,001$) punktem pomiarowym.

4.2.1.3. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (DAP)

Rycina 7 przedstawia zmiany wartości \log_{10} DAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 7. Zmiany wartości \log_{10} DAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istnienie różnic między grupami ($p=0,001$). Różnice stwierdzono w czwartym ($p=0,00002$) i piątym ($p=0,01$) punkcie pomiarowym. W każdym z tych punktów rozkurczowe ciśnienie tętnicze było wyższe w grupie D w porównaniu z grupą W.

Analiza stwierdziła również istnienie zmian wewnątrzgrupowych ($p<0,00001$). Zmiany obserwowano:

W grupie D:

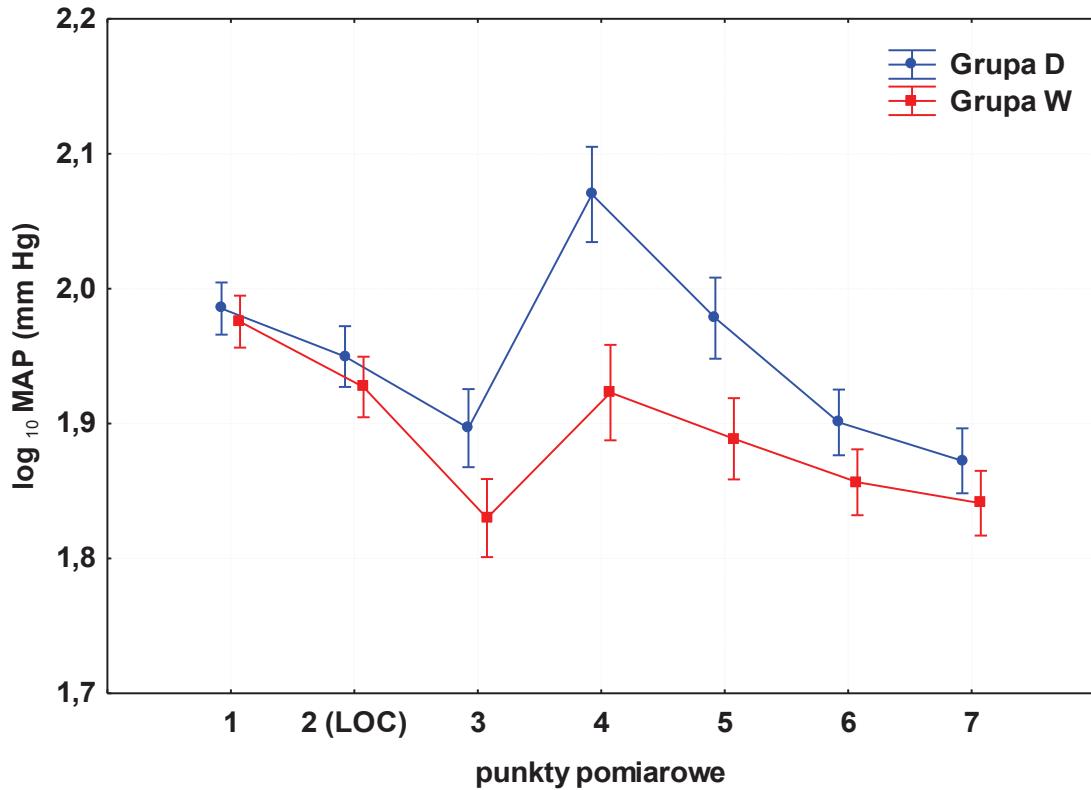
- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00003$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,0002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,001$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,00003$);
- pomiędzy czwartym i piątym ($p=0,00002$), czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i szóstym ($p=0,0001$), piątym i siódmym ($p=0,00002$) punktem pomiarowym.

W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00003$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,0001$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,003$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,00004$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$) punktem pomiarowym.

4.2.1.4. Średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP)

Rycina 8 przedstawia zmiany wartości \log_{10} MAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 8. Zmiany wartości \log_{10} MAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istnienie różnic między grupami ($p=0,0002$). Różnice stwierdzono w trzecim ($p=0,02$), czwartym ($p=0,00002$) i piątym ($p=0,0002$) punkcie pomiarowym. W każdym z tych punktów średnie ciśnienie tętnicze było wyższe w grupie D w porównaniu z grupą W.

Analiza wykazała również istnienie zmian wewnątrzgrupowych ($p<0,00001$). Zmiany obserwowano:

W grupie D:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,002$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,009$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,00002$);
- pomiędzy czwartym i piątym ($p=0,00002$), czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i szóstym ($p=0,00002$), piątym i siódmym ($p=0,00002$) punktem pomiarowym.

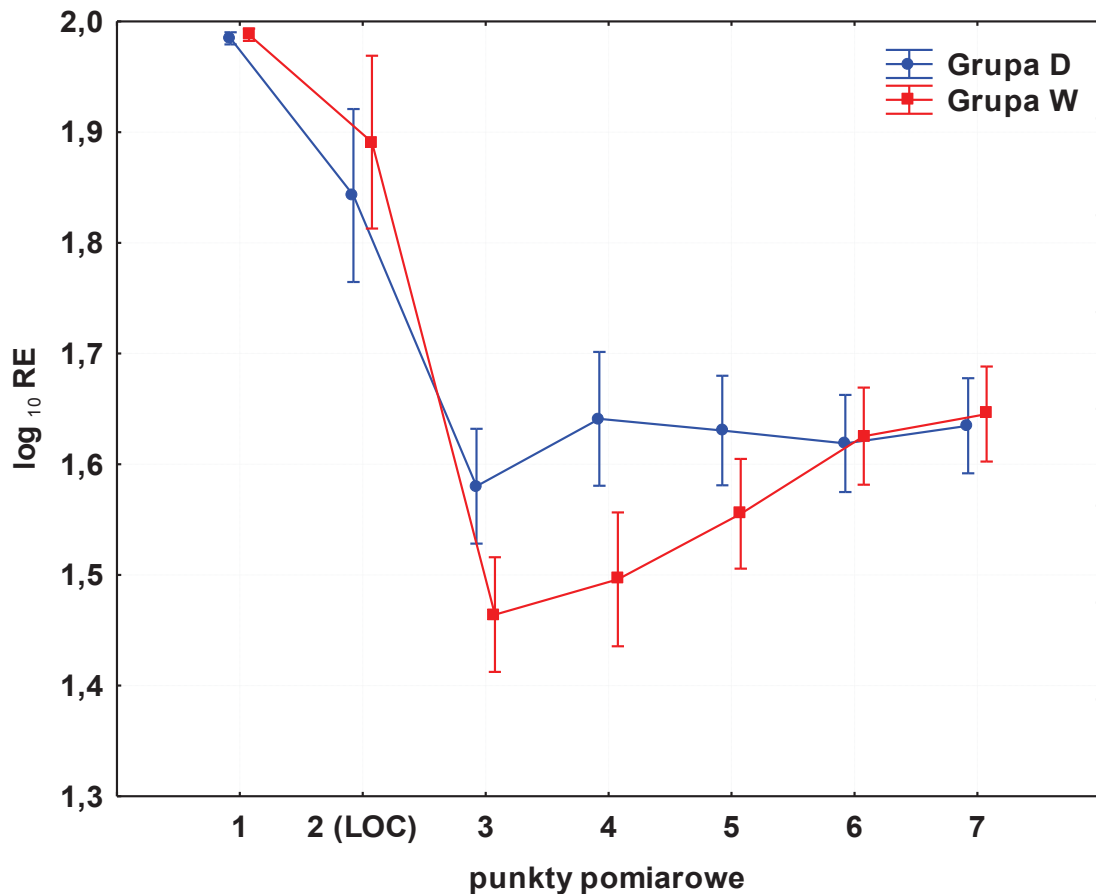
W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i drugim ($p=0,01$), pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,003$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,00002$), trzecim i piątym ($p=0,0003$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,00003$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy piątym i siódmym ($p=0,01$) punktem pomiarowym.

4.2.2. Parametry entropii

4.2.2.1. Reakcja entropii (RE)

Rycina 9 przedstawia zmiany wartości \log_{10} RE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 9. Zmiany wartości \log_{10} RE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Analiza statystyczna wykazała istnienie różnicy między grupami w czwartym punkcie pomiarowym ($p=0,005$). Wartości parametru RE były wyższe w grupie D w porównaniu z grupą W.

Przeprowadzona analiza również wykazała istotne zmiany wewnątrzgrupowe ($p=0,00002$):

W grupie D:

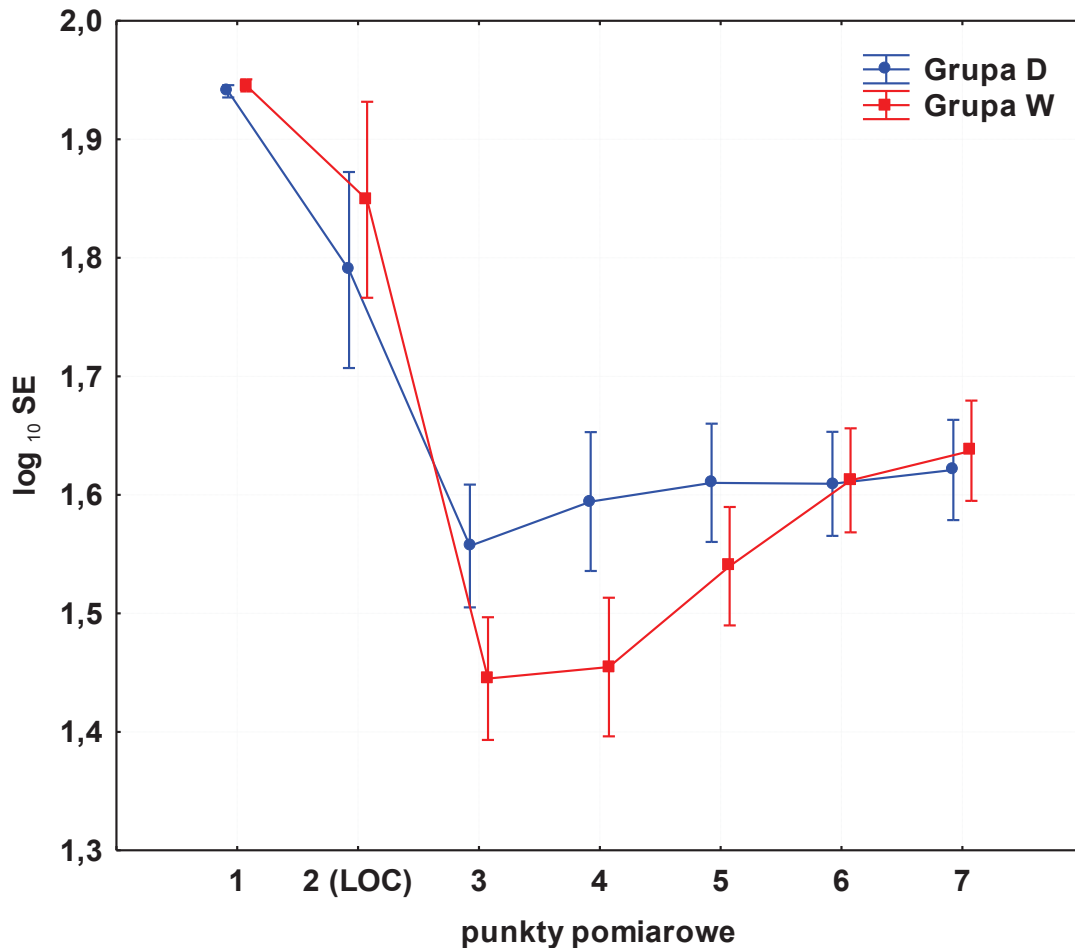
- pomiędzy pierwszym i drugim ($p=0,0005$), pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i piątym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$) punktem pomiarowym.

W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i piątym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i szóstym ($p=0,00004$), trzecim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,003$), czwartym i siódmym ($p=0,0002$) punktem pomiarowym.

4.2.2.2. Stan entropii (SE)

Rycina 10 przedstawia zmiany wartości \log_{10} SE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 10. Zmiany wartości \log_{10} SE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Analiza statystyczna wykazała istnienie różnicy między grupami w czwartym punkcie pomiarowym ($p=0,01$). Wartości parametru SE były wyższe w grupie D w porównaniu z grupą W.

Przeprowadzona analiza również wykazała istotne zmiany wewnątrzgrupowe ($p=0,00004$).

W grupie D:

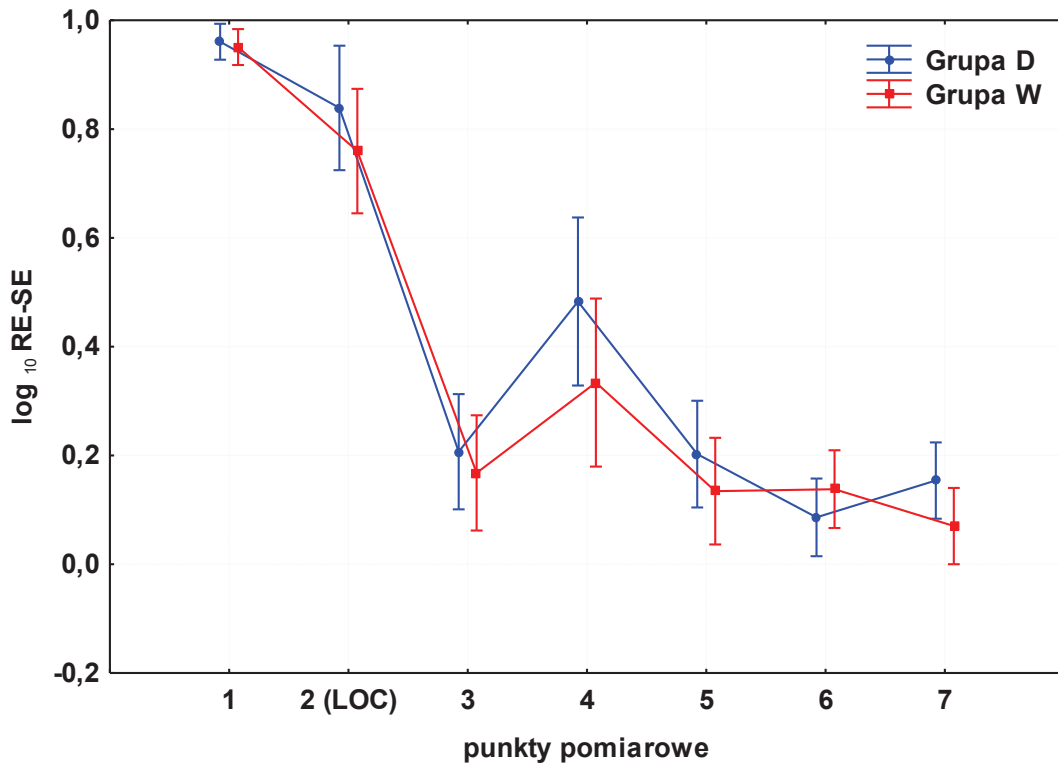
- pomiędzy pierwszym i drugim ($p=0,0002$), pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i piątym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00003$) punktem pomiarowym.

W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i piątym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i szóstym ($p=0,00004$), trzecim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy czwartym i szóstym ($p=0,0001$), czwartym i siódmym ($p=0,00002$) punktem pomiarowym.

4.2.2.3. Różnica między reakcją entropii i stanem entropii (RE-SE)

Rycina 11 przedstawia zmiany wartości \log_{10} RE-SE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.



Ryc. 11. Zmiany wartości \log_{10} RE-SE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W. Wykres przedstawia średnie i 95% CI średnich.

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istnienia różnic między grupą D i grupą W ($p=0,11$), stwierdzono natomiast istotne zmiany wewnątrzgrupowe ($p<0,00001$). Zmiany obserwowano:

W grupie D:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);

- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i czwartym ($p=0,00003$), drugim i piątym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy trzecim i czwartym ($p=0,002$);
- pomiędzy czwartym i piątym ($p=0,001$), czwartym i szóstym ($p=0,00002$), czwartym i siódmym ($p=0,00008$) punktem pomiarowym.

W grupie W:

- pomiędzy pierwszym i trzecim ($p=0,00002$), pierwszym i czwartym ($p=0,00002$), pierwszym i piątym ($p=0,00002$), pierwszym i szóstym ($p=0,00002$), pierwszym i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy drugim i trzecim ($p=0,00002$), drugim i czwartym ($p=0,00002$), drugim i piątym ($p=0,00002$), drugim i szóstym ($p=0,00002$), drugim i siódmym ($p=0,00002$);
- pomiędzy czwartym i siódmym ($p=0,005$) punktem pomiarowym.

4.3. Korelacja pomiędzy parametrami entropii i parametrami hemodynamicznym

Zbadano zależność pomiędzy parametrami entropii (RE, SE), różnicą RE i SE (RE-SE) i parametrami hemodynamicznymi (HR, SAP, MAP, DAP) w grupie D i grupie W w każdym punkcie pomiarowym, co ilustruje tabela 3.

W grupie D wykazano istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy:

- RE a SAP w czwartej minucie po intubacji tchawicy (punkt pomiarowy 6);
- SE a SAP przed rozpoczęciem indukcji znieczulenia (punkt 1), w momencie LOC (punkt 2), a także w czwartej minucie po intubacji (punkt 6);
- RE-SE a wszystkimi parametrami hemodynamicznymi (HR, SAP, MAP, DAP) w drugiej minucie po intubacji tchawicy (punkt 5).

W grupie W obserwowano istotne dodatnie korelacje pomiędzy:

- RE a HR w momencie LOC (punkt 2),
- SE a parametrami hemodynamicznymi (HR, SAP) w momencie LOC (punkt 2),
- RE-SE a HR bezpośrednio po intubacji tchawicy (punkt 4),
- RE-SE a SAP w szóstej minucie po intubacji (punkt 6).

Tab. 3. Korelacja pomiędzy parametrami entropii (RE, SE i różnicą RE-SE) i parametrami hemodynamicznymi (HR, MAP, SAP, DAP) w grupie D i grupie W w każdym punkcie pomiarowym.

W tabeli podano wartość współczynnika korelacji rang Spearmana. Istotne statystycznie zależności pomiędzy parametrami zaznaczono gwiazdką.

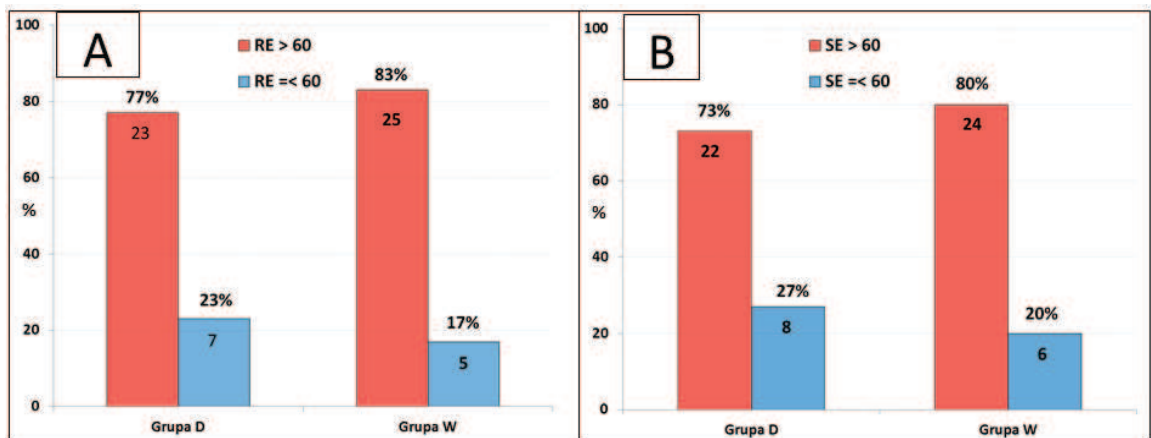
		RE		SE		RE-SE	
		Grupa D	Grupa W	Grupa D	Grupa W	Grupa D	Grupa W
HR	1	-0,05	0,04	0,13	-0,12	-0,05	0,23
	2	-0,10	0,53 *	-0,13	0,54 *	0,01	0,25
	3	-0,04	-0,32	-0,06	-0,28	-0,13	-0,27
	4	0,07	0,27	0,15	0,20	-0,02	0,54 *
	5	0,08	0,009	-0,0006	-0,01	0,37 *	0,11
	6	0,04	-0,17	0,04	-0,14	-0,09	-0,18
	7	-0,20	-0,09	-0,19	-0,07	-0,09	-0,10
SAP	1	0,19	0,09	0,38 *	0,05	-0,07	-0,11
	2	0,33	0,25	0,39 *	0,41 *	0,22	-0,04
	3	0,24	0,06	0,18	-0,01	0,18	0,32
	4	-0,01	0,26	-0,03	0,22	-0,05	0,32
	5	0,21	0,28	0,15	0,29	0,49 *	-0,01
	6	0,45 *	0,001	0,45 *	0,008	-0,01	-0,04
	7	0,07	-0,11	0,07	-0,13	-0,10	0,41 *
DAP	1	0,02	-0,04	0,27	-0,04	-0,17	-0,16
	2	0,10	0,06	0,07	0,26	-0,006	-0,16
	3	-0,0003	-0,10	-0,10	-0,13	0,09	0,10
	4	-0,11	0,13	-0,05	0,07	-0,12	0,20
	5	0,08	0,04	0,007	0,05	0,48 *	-0,14
	6	0,05	-0,01	0,06	-0,002	-0,31	-0,005
	7	0,22	-0,19	0,22	-0,19	0,04	0,22
MAP	1	0,08	0,0008	0,33	-0,007	-0,14	-0,16
	2	0,24	0,16	0,24	0,35	0,13	-0,10
	3	0,12	-0,03	0,02	-0,07	0,20	0,18
	4	-0,11	0,22	-0,06	0,16	-0,13	0,28
	5	0,15	0,15	0,07	0,17	0,51 *	-0,08
	6	0,31	-0,008	0,31	-0,001	-0,12	-0,01
	7	0,20	-0,13	0,20	-0,14	-0,02	0,31

4.4. Głębokość znieczulenia ogólnego w ocenie klinicznej i za pomocą entropii

4.4.1. Moment LOC

Przed rozpoczęciem indukcji wszyscy chorzy byli przytomni, z pełnym kontaktem logicznym. Mediana RE w grupie D wynosiła 98 (IQR: 96-99), w grupie W także 98 (IQR: 97-99), a mediana SE - 88 (IQR: 87-89) w grupie D i 89 (IQR: 87-90) w grupie W.

W momencie LOC u 23 (77%) chorych w grupie D i u 25 (83%) chorych w grupie W wartości RE były większe niż 60 ($p=0,74$). Wartości SE większe niż 60 stwierdzono u 22 (73%) chorych w grupie D i u 24 (80%) chorych w grupie W ($p=0,76$), co przedstawia rycina 12.

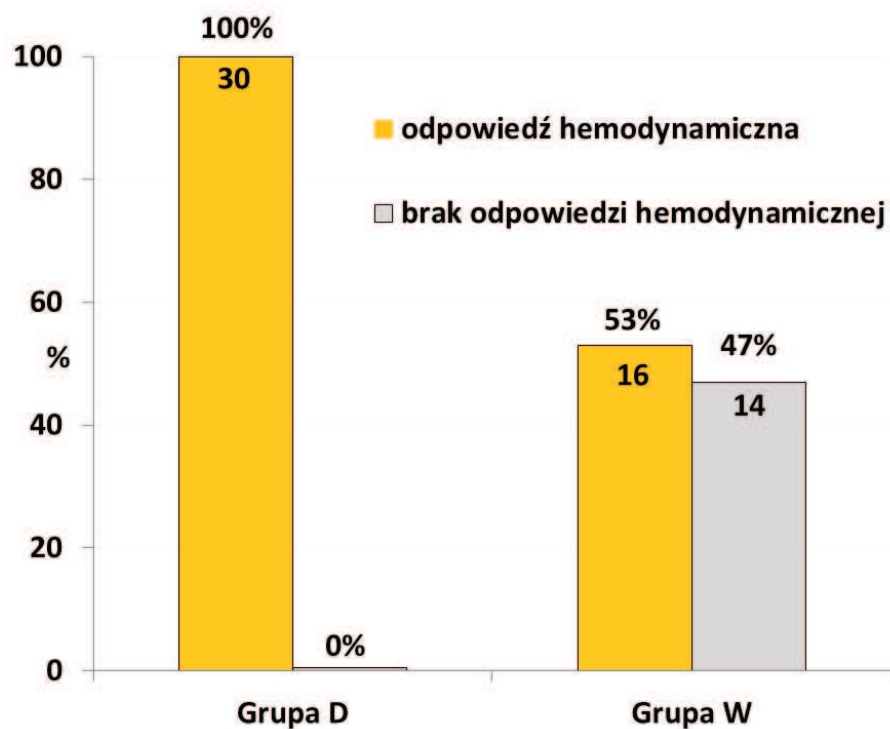


Ryc. 12. Wartości RE (A) i SE (B) w momencie LOC w grupie D i grupie W (wewnątrz słupków – liczba chorych).

4.4.2. Odpowiedź na intubację tchawicy

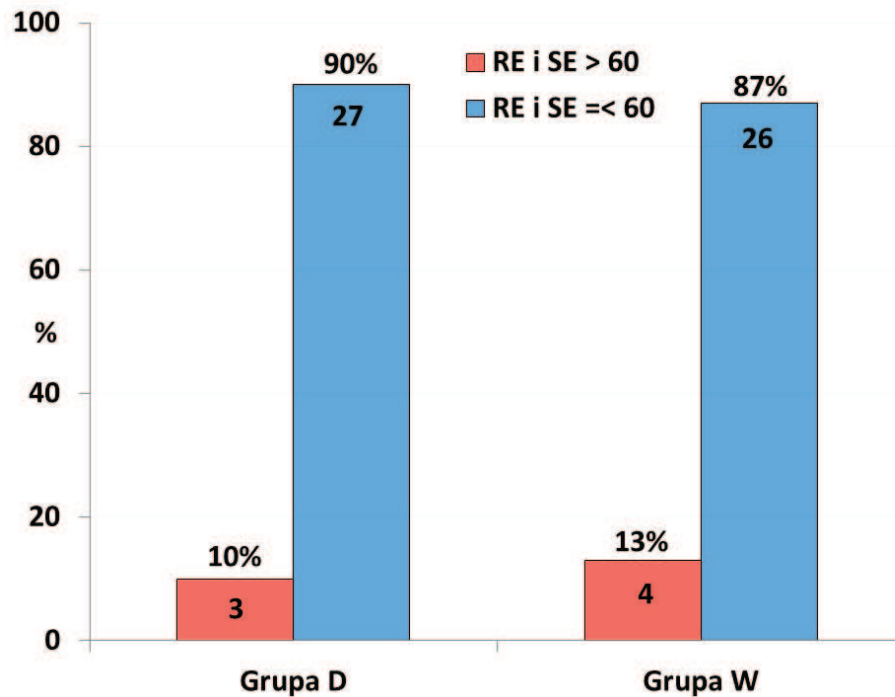
4.4.2.1. Zmiany hemodynamiczne

W odpowiedzi na intubację tchawicy obserwowano istotne zmiany hemodynamiczne u 30 (100%) chorych w grupie D i u 16 (53%) chorych w grupie W ($p=0,0001$), co przedstawia rycina 13.



Ryc. 13. Odpowiedź hemodynamiczna na intubację tchawicy w grupie D i grupie W (wewnątrz słupków – liczba chorych).

Wśród chorych z istotnymi zmianami hemodynamicznymi na intubację tchawicy tylko u 3 chorych (10%) w grupie D i u 4 (13%) chorych w grupie W stwierdzono wartości RE i SE większe niż 60 ($p=1,00$), co ilustruje rycina 14.

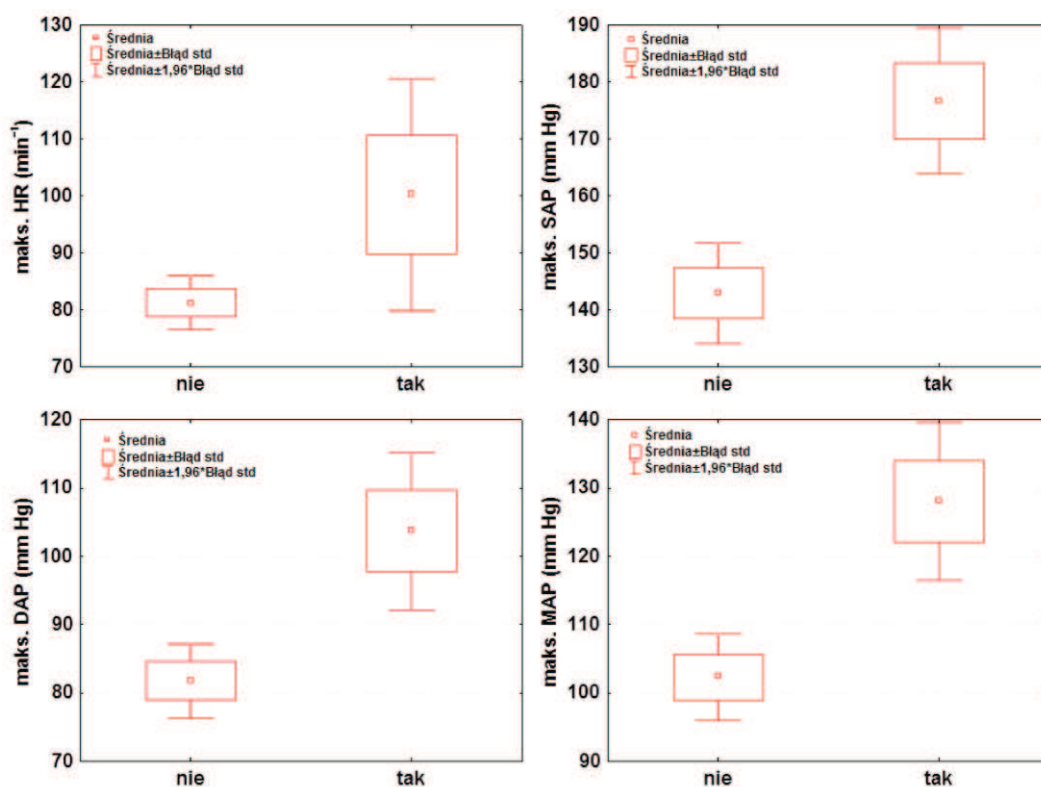


Ryc. 14. Wartości RE i SE u chorych, u których obserwowano istotną odpowiedź hemodynamiczną w odpowiedzi na intubację tchawicy w grupie D i grupie W (wewnątrz słupków – liczba chorych).

4.4.2.2. Łzawienie i/lub pocenie się

Wystąpienie łzawienia i/lub pocenia w odpowiedzi na intubację tchawicy stwierdzono u 5 (17%) chorych w grupie D i u 1 (3%) chorego w grupie W ($p=0,19$). U wszystkich tych chorych stwierdzono również istotne zmiany hemodynamiczne.

Obserwowano wyższe maksymalne wartości częstości akcji serca oraz skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego w porównaniu z chorymi, u których łzawienia i/lub pocenia w odpowiedzi na intubację tchawicy nie obserwowano (odpowiednio: $p=0,02$; $p=0,01$; $p=0,01$; $p=0,01$), co ilustruje rycina 15.



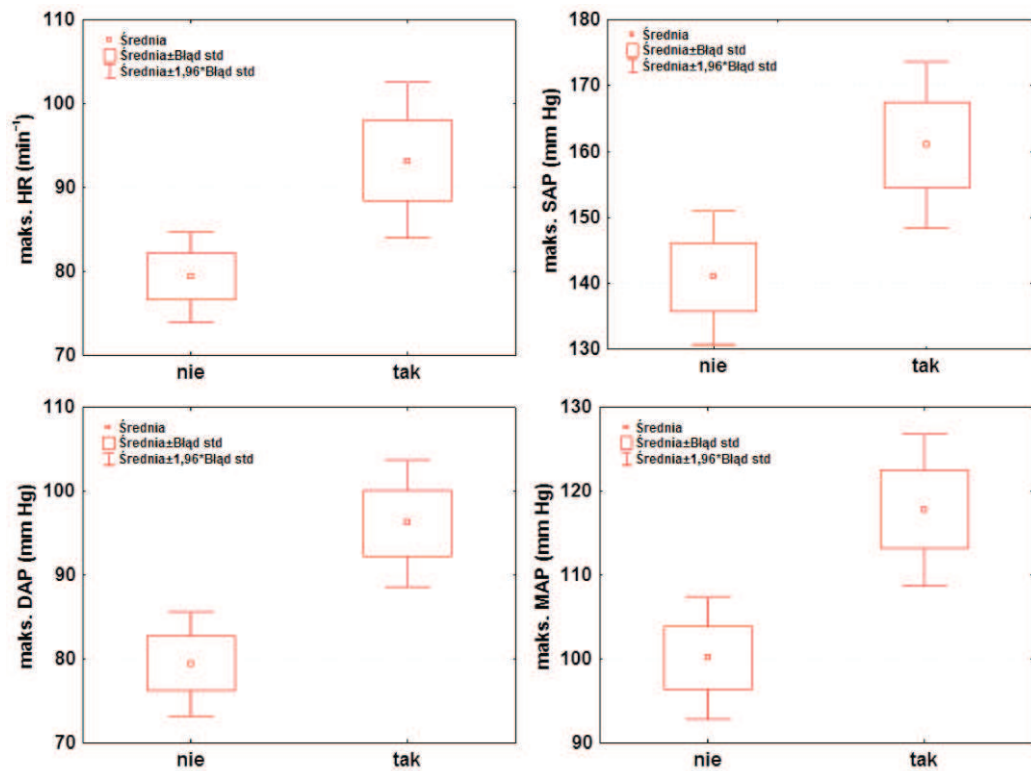
Ryc. 15. Maksymalne wartości HR, SAP, MAP, DAP u chorych, u których w odpowiedzi na intubację tchawicy wystąpiło lub nie wystąpiło łzawienie i/lub pocenie.

U żadnego z tych chorych wartości RE, SE nie przekroczyły 60. Nie wykazano również u tych chorych wyższych maksymalnych wartości RE i SE w odpowiedzi na intubację tchawicy w porównaniu z chorymi, u których nie wystąpiło łzawienie i/lub pocenie (odpowiednio: $p=0,33$; $p=0,48$).

4.4.2.3. Kaszel i/lub ruchy twarzy/ciała

W odpowiedzi na intubację tchawicy obserwowano wystąpienie kaszlu i/lub ruchów twarzy/ciała u 8 (27%) chorych w grupie D i u 7 (23%) chorych w grupie W ($p=0,85$). U wszystkich tych chorych stwierdzono również istotne zmiany hemodynamiczne.

Wykazano, że chorzy ci mieli wyższe wartości maksymalne częstości akcji serca oraz skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego niż chorzy, u których takiej reakcji na intubację tchawicy nie obserwowano (odpowiednio: $p=0,01$; $p=0,04$; $p=0,005$; $p=0,001$), co przedstawia rycina 16.

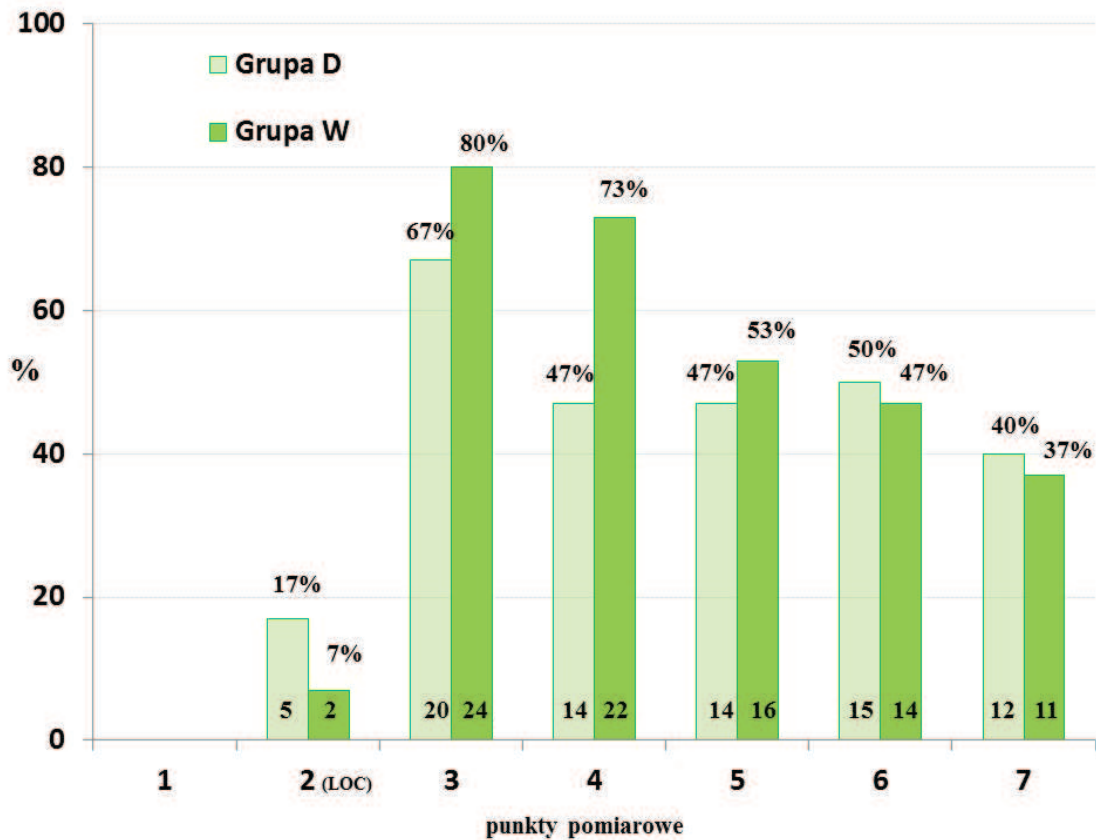


Ryc. 16. Maksymalne wartości HR, SAP, MAP, DAP u chorych, u których w odpowiedzi na intubację tchawicy wystąpiły lub nie wystąpiły kaszel i/lub ruchy twarzy/ciała.

U żadnego z tych chorych wartości RE, SE nie przekroczyły 60. Przeprowadzona analiza nie wykazała także wyższych maksymalnych wartości RE i SE w tej grupie chorych w porównaniu z chorymi, u których nie obserwowano kaszlu i/lub ruchów ciała (odpowiednio: $p=0,59$; $p=0,76$).

4.4.3. Wartości SE poniżej dolnej granicy zalecanej głębokości znieczulenia ogólnego

Procent chorych, u których wartości SE były mniejsze niż 40 w poszczególnych punktach pomiarowych w grupie D i grupie W, przedstawia rycina 17.



Ryc. 17. Procent chorych, u których wartości SE były mniejsze niż 40 w poszczególnych punktach pomiarowych w grupie D i grupie W (wewnątrz słupków - liczba chorych).

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą D i grupą W w zakresie wartości SE (zaczynając od drugiego punktu pomiarowego: $p=0,42$; $p=0,80$; $p=0,06$; $p=0,79$; $p=1,00$; $p=1,00$).

4.4.4. Skurczowe ciśnienie tętnicze niższe niż 90 mm Hg

Wartości skurczowego ciśnienia tętniczego krwi niższe niż 90 mm Hg, przyjęte w metodyce jako hipotensja, stwierdzono przed intubacją tchawicy u 3 (10%) chorych w grupie D i u 13 (43%) chorych w grupie W ($p=0,007$), a w okresie sześciu minutowym po intubacji tchawicy u 2 (7%) chorych w grupie D i u 10 (33%) chorych w grupie W ($p=0,02$).

4.5. Nadciśnienie tętnicze a zmiany hemodynamiczne w odpowiedzi na intubację tchawicy

Na nadciśnienie tętnicze chorowało 12 (40%) chorych w grupie D i 13 (43%) chorych w grupie W ($p=0,87$). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy w maksymalnych wartościach skurczowego, rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na intubację tchawicy u chorych chorujących na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z pozostałymi chorymi (odpowiednio, $p=0,44$; $p=0,38$; $p=0,46$).

4.6. Przyjmowanie przez chorego leków blokujących beta-, alfa-receptory adrenergiczne i/lub kanały wapniowe a zmiany hemodynamiczne w odpowiedzi na intubację tchawicy

Leki blokujące receptory α , β oraz kanały wapniowe przyjmowało 6 (20%) chorych w grupie D i 11 (37%) chorych w grupie W ($p=0,25$). Analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy w maksymalnych wartościach częstości akcji serca, skurczowego, rozkurczowego oraz średniego ciśnienia pomiędzy chorymi przyjmującymi powyższe leki i chorymi nie zażywającymi ich ($p=0,19$; $p=0,09$; $p=0,08$; $p=0,08$, odpowiednio).

5. Dyskusja

Zapewnienie choremu właściwej głębokości znieczulenia ogólnego może być trudnym zadaniem dla anestezjologa, ale niezmiernie ważnym dla chorego.

Zbyt głęboka anestezja może wiązać się z niestabilnością układu krążenia, przedłużonym budzeniem, zaburzeniem funkcji poznawczych i zwiększoną śmiertelnością pooperacyjną [123-126]. Zbyt płytka natomiast może prowadzić do niezamierzonego powrotu świadomości podczas znieczulenia ogólnego, a w konsekwencji być przyczyną trwałych zmian w postaci zaburzeń snu, drażliwości, niepokoju, stanów lękowych, prowadzić do rozwoju zespołu stresu pourazowego, a także inicjować pozwy sądowe skierowane przeciwko anestezjologom [47,64].

W codziennej praktyce anestezjologicznej głębokość znieczulenia ogólnego rutynowo ocenia się na podstawie obserwacji objawów somatycznych, takich jak kaszel, ruchy ciała chorego, objawów ze strony układu krążenia, jak wartość ciśnienia tętniczego krwi, częstość akcji serca, oraz objawów ze strony układu autonomicznego, jak łzawienie, pocenie. Nagłe pojawienie się tych objawów świadczyć może zarówno o niedostatecznej anestezji, jak i niezadowalającym zabezpieczeniu przeciwbólowym chorego. Trudności w interpretacji tych objawów wynikają z wielu czynników, które mogą je modyfikować.

Pod koniec indukcji znieczulenia ogólnego nierzadko wykonywana jest laryngoskopia i intubacja tchawicy. Jest to jeden z najsilniejszych bodźców podczas całego okresu znieczulenia ogólnego, który może sptycać osiągniętą wcześniej głębokość znieczulenia. Ocena kliniczna w okresie indukcji znieczulenia ogólnego może być utrudniona z powodu, z jednej strony zastosowania środka zwiotczającego mięśnie poprzecznie prążkowane, z drugiej zaś ze względu na aktywację układu autonomicznego, która może przejawiać się zarówno wzmożoną reakcją hemodynamiczną, jak i wystąpieniem łzawienia i/lub pocenia, co nie zawsze wydaje się świadczyć o zbyt płytkim śnie chorego [94,118,127].

W mojej pracy obok oceny głębokości znieczulenia ogólnego w oparciu o ocenę kliniczną chorego zastosowano entropię, metodę monitorowania głębokości znieczulenia, opartą na analizie aktywności bioelektrycznej kory mózgu.

Podczas indukcji znieczulenia ogólnego zarówno u chorych wprowadzanych do znieczulenia drogą dożylną, jak i wziewnie, obserwowano do momentu intubacji tchawicy istotne obniżanie się wartości parametrów hemodynamicznych, podobnie jak w pracach innych autorów [93,94,102,128]. Wprawdzie w grupie indukcji wziewnej do momentu utraty przez chorych świadomości obserwowano przyśpieszenie częstości akcji serca, a następnie istotne zwolnienie bezpośrednio przed intubacją tchawicy, niemniej jednak te wahania nie były przyczyną istotnych różnic między grupami. Zmiany częstości akcji serca w grupie indukcji wziewnej mogły wynikać z przejściowego wzrostu poziomu katecholamin podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia metodą wziewną lub zmiany aktywności układu przywspółczulnego serca wywołanej przez sewofluran, na co zwracają uwagę różni badacze [129,130]. Bezpośrednio przed intubacją tchawicy wartości skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego były istotnie niższe u chorych w grupie indukcji wziewnej w porównaniu z chorymi wprowadzonymi do znieczulenia ogólnego przy użyciu etomidatu. Wydaje się to być następstwem modyfikowania oporu naczyń obwodowych przez sewofluran [131].

W tym samym czasie wraz z pogłębieniem znieczulenia ogólnego obserwowano także istotne obniżanie się parametrów entropii w obu grupach. Jednak w momencie utraty świadomości przez chorych i stwierdzeniu u nich braku reakcji na bodźce werbalne wykazano, że u większości z nich wartości parametrów entropii nadal wskazywały na niedostateczną głębokość znieczulenia ogólnego. Inni badacze w oparciu o monitorowanie głębokości znieczulenia zarówno za pomocą entropii, jak i BIS także wykazali, że utrata świadomości u chorych poprzedzała obniżanie się wartości parametrów do zalecanych jako właściwy poziom anestezji [35,107,132,133]. Utrzymywanie się wysokich wartości parametrów entropii w momencie LOC wynikać może z tego, że utrata świadomości związana jest, jak się podaje, przede wszystkim z wyłączeniem okolicy ciemieniowej i tylnego zakrętu obręczy razem z przedklinkiem. Dopiero podczas głębszego poziomu znieczulenia dochodzi do dezaktywacji również okolicy czołowej, gdzie umieszczone są elektrody entropii i BIS. Tak więc monitory oparte na analizie EEG mogą nie rozpoznawać precyzyjnie momentu przechodzenia chorego ze stanu świadomości do stanu nieświadomości [20,134]. Nie można nie wspomnieć w tym miejscu również o oknie czasowym wyświetlania parametrów na ekranie urządzeń monitorujących, które w przypadku entropii może wynosić nawet do

107 sekund [104,106]. Lysakowski i wsp. [135] wykazali, że mimo utrzymywania się w momencie utraty świadomości wysokich wartości parametrów entropii u większości badanych przez nich chorych, osoby w wieku podeszłym miały istotnie wyższe wartości RE i SE w porównaniu z grupą chorych przed ukończeniem 40 roku życia, co mogło być związane ze zmianami w EEG następującymi wraz z wiekiem [98].

W obu badanych grupach w odpowiedzi na intubację tchawicy obserwowano istotny wzrost częstości akcji serca, skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego krwi. W pierwszych dwóch minutach po intubacji wartości ciśnienia tętniczego krwi były znacznie wyższe w grupie indukcji dożylniej niż w grupie indukcji wziewnej, co można wiązać z odmiennym działaniem etomidatu i sewofluranu na układ sercowo-naczyniowy. Po tym czasie w obu grupach następowała stabilizacja układu krążenia. Karpel i wsp. [136] również obserwowali znacznie większy wzrost ciśnienia tętniczego krwi po intubacji tchawicy w grupie chorych wprowadzanych dożylnie do znieczulenia ogólnego w porównaniu z grupą indukcji wziewnej.

Odpowiedź hemodynamiczna wywodzi się z podkorowego poziomu układu nerwowego (pień mózgu i podwzgórze), a anestetyki dożylnie, jak na przykład etomidat, w odróżnieniu od wziewnych, nie powodują supresji tych obszarów [137]. Znajduje to potwierdzenie w mojej pracy, gdzie u wszystkich chorych wprowadzanych do znieczulenia ogólnego za pomocą etomidatu obserwowano istotne zmiany hemodynamiczne w odpowiedzi na intubację tchawicy.

Jak wykazali natomiast inni badacze, ani dołączenie sewofluranu w stężeniu 1 MAC podczas indukcji dożylniej, ani utrzymywanie końcowo-wydechowego stężenia sewofluranu na poziomie 2 MAC przed intubacją tchawicy nie zabezpieczają w pełni przed wzmożoną reakcją hemodynamiczną w odpowiedzi na intubację tchawicy [138,139]. W pracy własnej u chorych w grupie indukcji wziewnej stężenie sewofluranu przed wykonaniem intubacji tchawicy utrzymywano na poziomie 1,5 MAC, a istotną odpowiedź hemodynamiczną stwierdzono u ponad połowy tych chorych.

Wujtewicz [120] wykazała, że podanie w premedykacji midazolamu powodowało u chorych mniejszą odpowiedź hemodynamiczną na intubację tchawicy w porównaniu z chorymi, którym podano placebo. W mojej pracy wszyscy chorzy otrzymali midazolam w premedykacji, a różnice w odpowiedzi hemodynamicznej

pomiędzy grupami wydają się wynikać przede wszystkim z rodzaju indukcji znieczulenia ogólnego.

Leki blokujące receptory adrenergiczne przyjmowane przez chorego lub podane podczas znieczulenia ogólnego również mogą osłabiać reakcję hemodynamiczną [140,141], czego nie potwierdzono w mojej pracy. Niektórzy autorzy wskazują, że u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze reakcja hemodynamiczna jest bardziej wyrażona niż u osób, u których nie stwierdza się obecności nadciśnienia tętniczego [127,142]. Własne obserwacje również nie potwierdzają takiej zależności.

Jak wykazują badania, opioidy w sposób zależny od dawki także mogą tłumić odpowiedź hemodynamiczną na intubację tchawicy [116,137,143,144]. Najbardziej skuteczne stłumienie reakcji hemodynamicznej wykazano stosując ciągły wlew opioidu, przede wszystkim remifentanylu [145]. Ko i wsp. [146] dowiedli, że nawet mała dawka fentanylu, ale podana w odpowiednim czasie przed intubacją tchawicy także może skutecznie stłumić reakcję ze strony układu krążenia. W badaniu własnym wszystkim chorym przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego podawano fentanyl w dawce $1-2 \mu\text{g kg mc}^{-1}$, niestety nie oceniano czasu, jaki upłynął od jego podania do wykonania laryngoskopii i intubacji tchawicy.

Wystąpieniu u chorych łzawienia i/lub pocenia, a także reakcji motorycznej w odpowiedzi na intubację tchawicy towarzyszyły istotne zmiany hemodynamiczne. Odpowiedź hemodynamiczna u tych chorych była istotnie większa w porównaniu z chorymi bez tego typu reakcji. Podobną zależność obserwowali Weil i wsp. [147].

Podsumowując, w odpowiedzi na intubację tchawicy w badaniu własnym niedostateczny poziom znieczulenia w ocenie klinicznej, zgodnie z założonymi w metodyce kryteriami, wykazano u wszystkich chorych w grupie indukcji dożylną i u ponad połowy chorych w grupie indukcji wziewnej. Weil i wsp. [147], stosując te same kliniczne kryteria niewystarczającej głębokości znieczulenia ogólnego podczas indukcji dożylną, wykazali po intubacji tchawicy 65-procentowy odsetek chorych "za płytko znieczulonych". W swojej pracy stosowali wlew remifentanylu, a więc możliwe, że ten niższy odsetek chorych w porównaniu z obserwowanym przeze mnie w grupie indukcji dożylną wynikać mógł z osłabienia reakcji hemodynamicznej na intubację tchawicy, wywołanej przez ciągły wlew remifentanylu.

W pracy nie brałam pod uwagę reakcji motorycznej jako wskaźnika niedostatecznej anestezji w ocenie klinicznej, ponieważ u każdego chorego stosowano środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane. Laryngoskopię i intubację tchawicy w badaniu wykonywano po trzech minutach od podania cisatrakurium w dawce $0,15 \text{ mg kg mc}^{-1}$, chociaż jak wskazuje producent, dobre-doskonałe warunki do intubacji uzyskuje się już po 2 minutach od podania dożylnego leku. Niemniej jednak reakcja ruchowa była obecna u ponad 20% chorych w każdej z badanych grup. Linstead i wsp. [54] wykazali, że pełne zwiotczenie mięśni poprzecznie prążkowanych po podaniu cisatrakurium w tej dawce osiąga się dopiero po około 4-6 minutach od podania. Może to tłumaczyć obecność reakcji ruchowej w odpowiedzi na intubację tchawicy u badanych przede mnie chorych. Niestety, nie monitorowano u nich przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

W oparciu o monitorowanie entropii w odpowiedzi na intubację tchawicy w mojej pracy nie obserwowano istotnego wzrostu wartości RE i SE w badanych grupach. Gao i wsp. [148] wprowadzając chorych do znieczulenia ogólnego drogą dożylną także nie stwierdzili istotnego wzrostu RE i SE w odpowiedzi na intubację tchawicy. Z kolei inni obserwowali wzrost jednego lub obu parametrów entropii [94,140,143].

Parametr RE odzwierciedla zarówno sygnał EEG kory mózgu chorego, jak i sygnał EMG pochodzący z mięśni czoła. Parametr SE natomiast zawiera głównie sygnał EEG i bardzo niewielką część EMG w zakresie pomiędzy 30 i 32 Hz częstotliwości. Różnica obu tych parametrów jest wskaźnikiem aktywności mięśni czoła [106]. Środki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane przez hamowanie aktywności mięśni mogą więc wpływać na oba parametry entropii oraz różnicę RE-SE [143,149]. W pracy własnej wykazano w odpowiedzi na intubację tchawicy istotny wzrost różnicy RE-SE w grupie indukcji dożylnej, a także wyższe wartości RE i SE po intubacji tchawicy, w porównaniu z grupą indukcji wziewnej. Wszyscy chorzy w badaniu własnym otrzymali cisatrakurium, a więc obserwowana różnica pomiędzy grupami nie mogła wynikać z wpływu cisatrakurium. Takamatsu i wsp. [107], jak również Guerrero i wsp. [150] wykazali, że sewofluran działając na poziomie rdzenia kręgowego może tłumić reakcję motoryczną i przez to modyfikować wartości parametrów entropii. Tłumaczyć to może brak istotnego wzrostu RE-SE w odpowiedzi na intubację tchawicy w grupie indukcji

wziewnej w mojej pracy, a także niższe wartości RE i SE po intubacji tchawicy w porównaniu z chorymi z grupy indukcji dożylniej.

W badaniu własnym nie obserwowano wyższych wartości parametrów entropii u chorych, u których stwierdzono zarówno łzawienie i/lub pocenie, jak i reakcję motoryczną niż u chorych bez tych reakcji. Weil i wsp. [147] wykazali natomiast wyższe wartości parametrów entropii u chorych, u których wystąpiła reakcja motoryczna. Wiązali to z tym, że tylko połowa chorych w ich badaniu otrzymywała środki zwiotczające mięśnie poprzecznie prążkowane. Kawaguchi i wsp. [151] również obserwowali wyższe wartości parametrów entropii u chorych z reakcją ruchową. W tym badaniu, jak i w naszym, wszyscy chorzy otrzymywali środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane, jednak w pracy cytowanych autorów dawkowanie leku znacznie różniło się pomiędzy chorymi.

W drugiej minucie po intubacji tchawicy obserwowano dodatnią korelację różnicy RE-SE ze wszystkimi badanymi parametrami hemodynamicznymi jedynie w grupie indukcji dożylniej. Wykazano również pojedyncze dodatnie korelacje pomiędzy poszczególnymi parametrami entropii i parametrami hemodynamicznymi w różnych punktach pomiarowych w obu badanych grupach, co trudno zinterpretować. Można więc wysunąć wniosek o słabej korelacji pomiędzy parametrami entropii i parametrami hemodynamicznymi, na co wskazują także inni badacze [144,147,152].

W mojej pracy u większości chorych, u których w odpowiedzi na intubację tchawicy w ocenie klinicznej stwierdzono niedostateczny poziom znieczulenia ogólnego, wartości parametrów entropii nie przekraczały górnej wartości uznanej za właściwy poziom anestezji. Podobnie Riad i wsp. [94], Weil i wsp. [147], Gao i wsp. [148], mimo obserwowanej u chorych wyraźnej odpowiedzi hemodynamicznej na intubację tchawicy, także wykazali, że parametry entropii u większości chorych pozostały w granicach zalecanych. Potwierdza to, że odpowiedź hemodynamiczna na intubację tchawicy często jest nie do przewidzenia, pomimo że monitorowanie za pomocą entropii wskazuje na wystarczająco głębokie znieczulenie.

Niepokojące są doniesienia, że nadmierna głębokość znieczulenia może być związana ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością długoterminową znieczulanych chorych [124,125,153,154]. Nie udowodniono jednak czy nie jest to

zjawisko wtórne związane ze złym stanem ogólnym chorego w okresie przedoperacyjnym, co samo w sobie może zwiększać śmiertelność pooperacyjną [155-157]. Wskazuje się, że zbyt głęboki poziom znieczulenia ogólnego może także powodować zaburzenie funkcji poznawczych w okresie pooperacyjnym u osób w wieku podeszłym [126,157], chociaż jest i praca, która zaprzecza temu twierdzeniu [158]. Niemniej jednak opublikowane ostatnio wyniki dużego badania randomizowanego potwierdzają fakt znacznego osłabienia funkcji poznawczych w tej grupie chorych, wskazując na długoterminowość ubytków poznawczych po zabiegu, nawet przy wydawałoby się prawidłowej głębokości znieczulenia, ocenionej na podstawie wartości indeksu bispektralnego dla populacji ogólnej [123]. Sugeruje się jednak, że dla osób w wieku podeszłym poziom znieczulenia w oparciu o te wartości może nie być optymalny [126].

W mojej pracy zbyt głęboki poziom anestezji w ocenie entropii podczas całego okresu badania obserwowano u ponad 60% badanych chorych w grupie indukcji dożylniej i u 80% w grupie indukcji wziewnej. Oceniałam to w oparciu o parametr SE, ponieważ z jednej strony, zawiera on głównie sygnał EEG kory mózgu chorego, a z drugiej zaś mniejszy wpływ na ten parametr, niż na wartość RE ma sewofluran, który stosowano w grupie indukcji wziewnej [107].

W ocenie klinicznej za wskaźnik zbyt głębokiego poziomu znieczulenia może służyć hipotensja. Stwierdzono ją u 10% chorych w grupie indukcji dożylniej i u 43% w grupie indukcji wziewnej. Większy odsetek chorych z hipotensją w grupie indukcji wziewnej wynikać może z działania sewofluranu na układ sercowo-naczyniowy. Jak się podaje, hipotensja poprzez obniżenie perfuzji mózgowej może zaniżać wartości parametrów monitorów opartych na analizie EEG, takich jak BIS czy entropia [87,135,155]. Niewykluczone, że mogło to mieć miejsce w przeprowadzonym przeze mnie badaniu.

Ograniczenia badania

Przedstawione badanie wiąże się z określonymi ograniczeniami. Jednym z ograniczeń jest brak rozmowy pooperacyjnej z chorymi w celu wykrycia incydentów wybudzenia śródoperacyjnego. U większości chorych ocena kliniczna wskazywała na niezadowalający poziom anestezji, ale parametry entropii pozostawały w granicach

zalecanych lub nawet poniżej. Jest to na tyle ważne, że coraz więcej jest opisanych przypadków niezamierzonego powrotu świadomości u chorych, nawet przy niskich wartościach parametrów entropii [13,121]. Rozmowa w okresie pooperacyjnym mogłaby wykazać, czy nie miało to miejsca w niniejszym badaniu.

Kolejnym ograniczeniem są wybrane kryteria niedostatecznej anestezji w ocenie klinicznej. Podobne kryteria przyjęto w pracy Weila i wsp. [147], a także w pracy polskich autorów [118]. W wielu jednak pracach badacze posługują się odmiennymi kryteriami klinicznymi do oceny poziomu głębokości anestezji, co utrudnia porównanie wyników.

Następnym ograniczeniem może być wpływ na parametry entropii zarówno leków stosowanych do indukcji znieczulenia ogólnego, jak i leków przyjmowanych przez chorego. Wykazano, że leki blokujące beta-receptory adrenergiczne mogą ograniczać wzrost parametru RE i różnicy RE-SE w odpowiedzi na szkodliwe bodźce [101,140,141]. Odstawienie jednak tych leków mogłoby prowadzić do bardziej wyrażonej odpowiedzi hemodynamicznej na intubację tchawicy. Wykazano, że zastosowanie w premedykacji midazolamu także może być przyczyną niższych wartości parametrów RE i SE [159]. Jednak pominięcie premedykacji mogłoby wiązać się z wystąpieniem u chorych stanów lękowych, tym bardziej, że na sali operacyjnej przed rozpoczęciem indukcji znieczulenia ogólnego zakładana była kaniula do inwazyjnego monitorowania ciśnienia tętniczego, a także naklejane były na czoło chorego elektrody do monitorowania entropii. Środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane podawany w indukcji znieczulenia ogólnego także może modyfikować wartości parametrów entropii [151].

Pewnego rodzaju ograniczeniem jest szeroki zakres wiekowy grupy badanej, który wynosił od 26 do 79 roku życia. Osoby w wieku podeszłym stanowiły 25% całej grupy badanej. W tej grupie chorych zaleca się redukcję dawek leków [102]. Zgodnie z tym, w grupie indukcji wziewnej utrzymywano wartości MAC sewofluranu w zależności od wieku. Nie redukowano natomiast dawki etomidatu w grupie indukcji dożylniej, wychodząc z założenia, że lek ten jest polecany dla chorych w wieku podeszłym i zapewnia stabilność hemodynamiczną.

Kolejnym ograniczeniem jest połączenie w grupie indukcji dożylniej krótkodziałającego anestetyku, którym jest etomidat z cisatrakurium, środkiem

zwiotczającym mięśnie poprzecznie prążkowane o długim początku działania. Takie połączenie leków może sprzyjać wystąpieniu niezamierzonego powrotu świadomości z powodu zanikania efektu anestetyku przy oczekiwaniu na zadziałanie środka zwiotczającego mięśnie [54,152].

Z piśmiennictwa, a także z niniejszej pracy wynika, że ocena kliniczna może nie być wiarygodnym wskaźnikiem głębokości znieczulenia [7,14,42,77]. Intubacja dotchawicza, wykonywana pod koniec indukcji znieczulenia ogólnego, często wywołuje zauważalną klinicznie odpowiedź ze strony układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego, która niekoniecznie jest wyrazem niewystarczającej głębokości anestezji. Z kolei, mimo uznania przydatności monitorów opartych na analizie aktywności elektrycznej mózgu, opisywane są przypadki wybudzeń śródoperacyjnych przy utrzymywaniu się wskaźników głębokości znieczulenia w zalecanych zakresie, a nawet poniżej [160-162]. Nie zaleca się więc zmniejszania dawki anestetyków tylko w oparciu o wartości parametrów wyświetlanych na monitorach opartych na analizie EEG chorego, a decyzję należy uzależnić również od oceny klinicznej pacjenta [89,128]. Z drugiej zaś strony, Hart i wsp. [163] opisali przypadek fałszywie wysokich wartości parametrów entropii u chorego, który znajdował się w głębokiej anestezji będącej następstwem przedawkowania sewofluranu. W tym przypadku entropia rozpoznała epizod *burst-suppression* jako stan przebudzenia. A więc podjęcie decyzji o zwiększeniu dawki anestetyków celem pogłębienia anestezji mogłoby w tym przypadku doprowadzić do niestabilności hemodynamicznej. Nieprawidłowe umiejscowienie elektrod także, jak wykazano, może wpływać na wartości wyświetlanych parametrów [164].

W zaleceniach Rady Konsultacyjnej PTaiIT ds. Jakości i Bezpieczeństwa Znieczulenia w sprawie niezamierzonych śródoperacyjnych powrotów świadomości nie ma punktu dotyczącego monitorowania czynności mózgu na podstawie analizy EEG [13]. Jest to być może spowodowane zarówno niejednoznacznością dowodów dotyczących skuteczności tego monitorowania w ograniczeniu częstości wybudzeń śródoperacyjnych, jak również i brakiem wyższości nad monitorowaniem na podstawie stężeń końcowo-wydechowych anestetyków wziewnych [28,115,162]. Zarówno w

powyższych zaleceniach, jak i w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów postępowania medycznego w anestezjologii i intensywnej terapii z dnia 7 stycznia 2013 roku podkreśla się, że ciągła ocena kliniczna stanu chorego przez anestezjologa podczas zabiegu operacyjnego jest nieodzownym elementem monitorowania śródoperacyjnego, pomimo małej jej swoistości w kontekście przydatności do oceny głębokości znieczulenia [13,165]. W Zaleceniach w postępowaniu okołoperacyjnym w celu zapobiegania powrotowi świadomości podczas znieczulenia ogólnego, oprócz konieczności ciągłej oceny klinicznej chorego, zaleca się także ograniczyć użycie środków zwiotczających mięśnie poprzecznie prążkowane do przypadków niezbędnych, rutynowo stosować premedykację i utrzymywać właściwą podaż anestetyku, a w przypadku anestetyku wziewnego utrzymywać stężenie końcowo-wydechowe na poziomie 0,8-1,2 MAC dla wieku [13].

6. Wnioski

Przeprowadzone badanie pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Stwierdzono rozbieżność w ocenie głębokości znieczulenia na podstawie kryteriów klinicznych i za pomocą entropii zarówno podczas indukcji dożylną, jak i podczas indukcji wziewnej.
2. Osiągnięcie zalecanej głębokości znieczulenia ogólnego w oparciu o parametry entropii nie wyklucza wzmożonej odpowiedzi hemodynamicznej w postaci istotnego wzrostu częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, jak i wystąpienia łzawienia i/lub pocenia w odpowiedzi na intubację tchawicy zarówno podczas indukcji dożylną, jak i indukcji wziewnej.
3. W zakresie oceny klinicznej grupy różniły się między sobą odpowiedzią hemodynamiczną na intubację tchawicy. Istotny wzrost częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi wystąpił u wszystkich chorych wprowadzanych do znieczulenia ogólnego drogą dożylną, podczas gdy tylko u ponad połowy chorych wprowadzanych drogą wziewną. Bardziej wyrażoną odpowiedź hemodynamiczną stwierdzono w grupie indukcji dożylną.
4. W odpowiedzi na intubację tchawicy stwierdzono wyższe wartości parametrów entropii w grupie indukcji dożylną, jednak u większości chorych nadal wartości mieściły się w granicach zalecanych lub nawet poniżej.

Na podstawie przeprowadzanego badania można uznać przydatność entropii do oceny głębokości znieczulenia podczas indukcji znieczulenia ogólnego.

7. Streszczenie

Zapewnienie choremu właściwej głębokości znieczulenia ogólnego może być trudnym zadaniem dla anestezjologa, ale niezmiernie ważnym dla chorego. Zbyt głęboka anestezja może wiązać się z niestabilnością układu krążenia, przedłużonym budzeniem, zaburzeniem funkcji poznawczych i zwiększoną śmiertelnością pooperacyjną. Zbyt płytka może natomiast prowadzić do niezamierzonego śródoperacyjnego powrotu świadomości. W codziennej praktyce anestezjologicznej rutynowo ocenia się głębokość znieczulenia ogólnego na podstawie obserwacji objawów somatycznych, takich jak kaszel, ruchy ciała chorego, objawów ze strony układu krążenia, jak wartość ciśnienia tętniczego krwi, częstość akcji serca, oraz objawów ze strony układu autonomicznego, jak łzawienie, pocenie. Nagłe pojawienie się tych objawów świadczyć może zarówno o niedostatecznej anestezji, jak i niezadowolającym zabezpieczeniu przeciwbólowym chorego. Trudności w interpretacji tych objawów wynikają z wielu czynników, które mogą je modyfikować. Jedną z dostępnych obecnie metod monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego jest entropia, która oparta jest na analizie aktywności bioelektrycznej kory mózgu.

Jednym z najsilniejszych bodźców podczas całego okresu znieczulenia ogólnego jest intubacja tchawicy, która może być przyczyną spłylenia jego głębokości. Ocena kliniczna w tym okresie jest utrudniona z powodu, z jednej strony zastosowania środka zwiotczającego mięśnie, z drugiej zaś ze względu na zmiany hemodynamiczne, nierzadko towarzyszące intubacji tchawicy.

Celem pracy było znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy ocena kliniczna głębokości znieczulenia podczas wziewnej indukcji znieczulenia ogólnego pokrywa się z oceną za pomocą entropii?
2. Czy ocena kliniczna głębokości znieczulenia podczas dożylniej indukcji znieczulenia ogólnego pokrywa się z oceną za pomocą entropii?
3. Czy grupy różnią się między sobą w zakresie oceny klinicznej i entropii w zależności od rodzaju indukcji znieczulenia ogólnego?

Odpowiedź na powyższe pytania powinna wskazać czy entropię, będącą metodą oceny głębokości znieczulenia, opartą na analizie EEG, należy stosować w czasie indukcji znieczulenia ogólnego.

Badanie miało charakter prospektywny i przeprowadzone zostało u 60 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, którzy zostali poddani planowemu zabiegowi chirurgicznemu w znieczuleniu ogólnym w trybie planowym. Do badań kwalifikowano chorych obojga płci w wieku powyżej 18 roku życia, należących do I - III grupy według skali ASA. Do badania nie włączano chorych, którzy nie wyrazili zgody na udział w badaniu, chorych z zaburzeniami centralnego układu nerwowego, nadużywających alkoholu lub środków odurzających, u których stwierdzano przeciwwskazania do podania etomidatu lub do przeprowadzenia wziewnej indukcji znieczulenia ogólnego, chorych z wykonaną blokadą centralną, a także z przewidywalną trudną intubacją tchawicy.

Chorych przedzielano losowo do jednej z dwóch grup w zależności od stosowanego sposobu wprowadzenia do znieczulenia ogólnego. U chorych w grupie D zastosowano wprowadzenie metodą dożylną etomidatem w dawce $0,3 \text{ mg kg mc}^{-1}$, natomiast chorych w grupie W wprowadzano wziewnie za pomocą sewofluranu metodą 1-3 pojemności życiowych. W obu grupach podczas indukcji podawano fentanyl w dawce $1-2 \text{ } \mu\text{g kg mc}^{-1}$ oraz cisatrakurium $0,15 \text{ mg kg mc}^{-1}$. Intubację tchawicy dokonywano po trzech minutach od podania środka zwiotczającego. Po wprowadzeniu rurki do tchawicy w obu grupach stosowano wentylację zastępczą z użyciem mieszaniny oddechowej zawierającą 30% tlenu i 70% powietrza, a także sewofluran w stężeniu końcowo-wydechowym około 1 MAC.

Analizowano częstość akcji serca i wartości ciśnienia tętniczego krwi. Oceniano obecność łzawienia i/lub pocenia się, a także reakcji ruchowej ze strony chorego w odpowiedzi na intubację tchawicy. Zmiany hemodynamiczne w odpowiedzi na intubację tchawicy uznawano za istotne, gdy obserwowano wzrost częstości akcji serca i/lub wartości skurczowego ciśnienia tętniczego powyżej 20% od wartości zarejestrowanych przed wykonaniem laryngoskopii i intubacji tchawicy. Takie zmiany hemodynamiczne, a także wystąpienie łzawienia i/lub pocenia w odpowiedzi na intubację tchawicy uznawano za wykładnik niedostatecznego poziomu znieczulenia w ocenie klinicznej. Hipotensję określono jako spadek skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej niż 90 mm Hg.

Analizie poddano również parametry entropii RE i SE oraz różnice RE-SE. Głębokość snu w monitorowaniu entropii uznawano za niewystarczającą, jeśli wartości

RE i SE były powyżej 60. Wartości w zakresie 40 – 60 wskazywały na właściwy poziom znieczulenia ogólnego, natomiast wartości poniżej 40 o zbyt niskim jego pogłębieniu. Znieczulający anestezjolog nie miał wglądu do parametrów entropii, a posługiwał się do oceny poziomu znieczulenia jedynie oceną kliniczną. Analizy dokonywano w 7 punktach pomiarowych: przed rozpoczęciem indukcji znieczulenia ogólnego, w momencie utraty świadomości i odpowiedzi na bodźce werbalne, bezpośrednio przed intubacją tchawicy, bezpośrednio po intubacji, w drugiej, czwartej i szóstej minucie od intubacji tchawicy.

Badane grupy nie różniły się między sobą pod względem wieku, płci, masy ciała, wzrostu, BMI. W momencie utraty świadomości przez chorego i stwierdzeniu braku odpowiedzi na bodźce werbalne u większości chorych w obu grupach wartości RE i SE wskazywały na niedostateczny poziom znieczulenia ogólnego. W odpowiedzi na intubację tchawicy w obu grupach obserwowano istotną odpowiedź hemodynamiczną. Zmiany hemodynamiczne były bardziej nasilone u chorych w grupie D. Wystąpieniu łzawienia i/lub pocenia u chorych, jaki i reakcji motorycznej towarzyszył istotny wzrost częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi. Nie obserwowano natomiast w odpowiedzi na intubację tchawicy istotnego wzrostu RE i SE w żadnej z badanych grup. Wykazano jednak istotny wzrost różnicy RE-SE w grupie D, a także wyższe wartości RE i SE po intubacji tchawicy w porównaniu z grupą W. Niewystarczający poziom anestezji w ocenie klinicznej w odpowiedzi na intubację tchawicy stwierdzono u wszystkich chorych w grupie D i u ponad połowy chorych w grupie W. Jednocześnie u większości chorych w obu badanych grupach wartości parametrów entropii nie przekraczały wartości rekomendowanych jako właściwy poziom anestezji. W ocenie entropii zbyt głęboki poziom znieczulenia ogólnego wykazano u ponad 60% chorych w grupie D i u 80% chorych w grupie W. Hipotensje stwierdzono natomiast u 10% chorych w grupie D i u ponad 40% chorych w grupie W.

Przeprowadzone badanie pozwala na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Stwierdzono rozbieżność w ocenie głębokości znieczulenia na podstawie kryteriów klinicznych i za pomocą entropii zarówno podczas indukcji dożylną, jak i podczas indukcji wziewnej.
2. Osiągnięcie zalecanej głębokości znieczulenia ogólnego w oparciu o parametry entropii nie wyklucza wzmożonej odpowiedzi hemodynamicznej w postaci

istotnego wzrostu częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi, jak i wystąpienia łzawienia i/lub pocenia w odpowiedzi na intubację tchawicy zarówno podczas indukcji dożyłnej, jak i indukcji wziewnej.

3. W zakresie oceny klinicznej grupy różniły się między sobą odpowiedzią hemodynamiczną na intubację tchawicy. Istotny wzrost częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi wystąpił u wszystkich chorych wprowadzanych do znieczulenia ogólnego drogą dożylną, podczas gdy tylko u ponad połowy chorych wprowadzanych drogą wziewną. Bardziej wyrażoną odpowiedź hemodynamiczną stwierdzono w grupie indukcji dożyłnej.
4. W odpowiedzi na intubację tchawicy stwierdzono wyższe wartości parametrów entropii w grupie indukcji dożyłnej, jednak u większości chorych nadal wartości mieściły się w granicach zalecanych lub nawet poniżej.

Na podstawie przeprowadzanego badania można uznać przydatność entropii do oceny głębokości znieczulenia podczas indukcji znieczulenia ogólnego.

8. Summary

Ensuring an appropriate level of anaesthesia can often be a difficult task for the anaesthesiologist, but extremely important for the patient. Excessive anaesthesia as a result of anaesthetic overdose can be associated with cardiovascular instability, delayed recovery, postoperative cognitive decline, and probably increased long-term postoperative mortality. Alternatively, insufficient anaesthesia may lead to incidences of intraoperative awareness. In daily practice, the depth of anaesthesia is estimated upon such criteria as arterial pressure, heart rate, presence of lacrimation, perspiration or movement in response to stimuli. The sudden appearance of these symptoms may indicate either insufficient anaesthesia or analgesia. The difficulties in the interpretation of these symptoms results form a number of factors that can modify them. Entropy allows monitoring of the depth of anaesthesia basing on bioelectrical brain activity analysis.

Tracheal intubation, often performed during induction of general anaesthesia is one of the strongest stimuli during anaesthesia and may result in insufficient depth of anaesthesia. Clinical assessment at that time is difficult because of the use of a muscle relaxant and due to hemodynamic changes often associated with tracheal intubation.

The aim of this study has been to answer the following questions:

1. Is the clinical evaluation of the depth of anesthesia during inhalational induction of general anaesthesia coincides with using entropy?
2. Is the clinical evaluation of the depth of anaesthesia during intravenous induction of general anaesthesia coincides with the evaluation of entropy?
3. Is there a difference between groups considering both in clinical evaluation and entropy according to the type of induction of anaesthesia?

The answer to these questions should indicate whether the entropy which is a method of assessing the depth of anesthesia based on an analysis of the EEG should be used during induction of general anaesthesia.

It was a prospective study involving 60 patients treated in the Department of General, Endocrine and Transplant Surgery who underwent elective surgery under general anaesthesia. To the study both male and female patients, aged above 18, ASA I, II or III were qualified. The exclusion criteria were: lack of consent, central nervous

system disorders, alcohol or psychoactive substances abuse, contraindications for etomidate admission or inhalational induction of anaesthesia, performed central blockade, predicted or actual difficult intubation.

Patients were divided into two equal groups, depending on method of induction of anaesthesia: Group D - intravenous induction with etomidate in dose $0.3 \text{ mg kg mc}^{-1}$ and Group W - inhalational with sevoflurane by one-three vital capacity method. In both groups during induction fentanyl in a dose of $1-2 \text{ } \mu\text{g kg mc}^{-1}$ and cisatracurium $0.15 \text{ mg kg mc}^{-1}$ were given. Tracheal intubation were performed after three minutes following the administration of a muscle relaxant. After introduction of the tube into the trachea in both groups ventilation with breathing mixture containing 30% oxygen and 70% air was introduced, and sevoflurane in the end-expiratory concentration of about 1 MAC.

Heart rate and blood pressure were analyzed. The presence of lacrimation and/or perspiration, as well as the motor response from the patient to tracheal intubation. Hemodynamic changes in response to tracheal intubation were considered significant when an increase in heart rate and/or systolic blood pressure of more than 20% of the value recorded before laryngoscopy and tracheal intubation were observed. These hemodynamic changes and the occurrence of lacrimation and/or perspiration in response to tracheal intubation was considered as a marker of inadequate anaesthesia in clinical assessment. Hypotension was defined as a decrease in systolic blood pressure below than 90 mm Hg.

The entropy parameters were RE and SE and RE-SE difference were evaluated. The depth of anaesthesia was considered insufficient if RE and SE measurements were above 60. Entropy values in the range of 40 - 60 indicated an adequate level of anaesthesia and below 40 too deep anaesthesia. The attending anaesthesiologist assessed the depth of anaesthesia according to clinical signs only, blind to the entropy parameters. The depth of anaesthesia was assessed at seven time points: before the induction of anaesthesia, at the loss of consciousness, before tracheal intubation, just after intubation, two, four and six minutes after tracheal intubation.

The groups were similar in terms of age, gender, weight, height and body mass index. At the time of loss of consciousness by the patient connected with no verbal response to stimuli, in the majority of patients in both groups of RE and SE values

indicated insufficient level of anaesthesia. Hemodynamic changes were more pronounced in patients in group D. The occurrence of lacrimation and/or perspiration in patients as well as motoric reaction was accompanied by a significant increase in heart rate and blood pressure. A significant increase in RE and SE in response to tracheal intubation were not observed in any groups. However, there was a significant increase in the RE-SE difference in group D, as well as higher values of RE and SE after tracheal intubation as compared with group W. Insufficient levels of anesthesia in the evaluation of clinical response to tracheal intubation was observed in all patients in group D and in more than half of the patients in the group W. At the same time in the majority of patients in both groups entropy values do not exceed the recommended value as an appropriate level of anaesthesia. Excessive anaesthesia during the study period according to entropy parameters has been shown in group D in over 60% of patients and in group W in 80% of patients. Hypotension was reported in 10% of patients in group D and in more than 40% of patients in the group W.

The study allows the following conclusions:

1. Discrepancy in the evaluation of the depth of anaesthesia based on clinical criteria and by mean of entropy during both intravenous and inhalational induction of anaesthesia has been found.
2. The achievement of the recommended depth of anaesthesia based on the parameters of entropy does not exclude hemodynamic response in the form of a significant increase in heart rate and blood pressure, as well as the occurrence of lacrimation and/or perspiration in response to tracheal intubation during both intravenous and inhalational induction of anaesthesia.
3. In the clinical evaluation groups differed in hemodynamic response to tracheal intubation. A significant increase in heart rate and blood pressure was observed in all patients with intravenous anaesthesia induction, whereas in more than half of patients with inhalational induction of anaesthesia. Hemodynamic response was more expressed in group D.
4. In response to tracheal intubation higher entropy values in the group of intravenous induction were observed, however, in majority of patients the values were still within recommended limits or even below.

On the basis of this study the usefulness of entropy for the evaluation of the depth of anaesthesia during the induction of general anaesthesia can be recognized.

9. Bibliografia

1. Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg* 2012; 25: 141-149.
2. Plomley F. Operations upon the eye. *Survey of Anesthesiology* 1970; 14: 88-90.
3. Bergmann NA. The legacy of John Snow; an appreciation of his life and scientific contribution on the 100th anniversary of his death. *Anesthesiology* 1958; 19: 595-606.
4. Ball C, Westhorpe RN. The history of depth of anaesthesia monitoring. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 797.
5. Kent CD, Domino KB. Depth of anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 782-787.
6. Podwińska E, Joško J, Kucewicz-Czech E, Misiołek H, Klimasara J, Szozda M. Pionierzy anestezjologii – Arthur Ernest Guedel (1883-1956). *Anestezjol Intens Ter* 2008; 40: 192-194.
7. Kaul HL, Bharti N. Monitoring depth of anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2002; 46: 323-332.
8. Winterbottom EH. Insufficient anaesthesia. *Br Med J* 1950; 1: 247.
9. Woodbridge, Philip D. Changing Concepts Concerning Depth of Anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536-550.
10. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987; 59: 1341-1345.
11. Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. *Handb Exp Pharmacol* 2008: 409-423.
12. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006; 104: 847-864.
13. Ziętkiewicz M, Nestorowicz A. Stanowisko Rady Konsultacyjnej Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii ds. Jakości i Bezpieczeństwa Znieczulenia w sprawie niezamierzonych śródoperacyjnych powrotów świadomości. *Anestezjol Intens Ter* 2012; 44: 65-71.

14. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors* 2010; 10: 10896-10935.
15. Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness. From neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology* 2011; 114: 1218-1233.
16. Ishizawa Y. Mechanisms of anesthetic actions and the brain. *J Anesth* 2007; 21: 187-199.
17. Orser BA, Canning KJ, Macdonald JF. Mechanisms of general anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 427-433.
18. Larsen R. Mechanizmy działania anestetyków i teorie znieczulenia ogólnego. W: Larsen R (red.), Kübler A (red. wyd. pol.). *Anestezjologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2013.
19. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM, Peragut JC, Gouin FM. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107: 202-212.
20. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; 322: 876-880.
21. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 2002; 89: 156-166.
22. Perouansky M, Pearce RA, Hemmings HC. Anestetyki wziewne – mechanizm działania. W: Miller RD (red.), Kübler A, Andres J (red. wyd. pol.). *Anestezjologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2012.
23. Larsen R. Znieczulenie wziewne. W: Larsen R (red.), Kübler A (red. wyd. pol.). *Anestezjologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2013.
24. Smith TC. Anestetyki wziewne. W: Smith TC, Pinnock C, Lin T (red.), Kański A (red. wyd. pol.). *Podstawy anestezjologii*. DB Publishing, Warszawa, 2012.
25. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-763.
26. Matsuura T, Oda Y, Tanaka K, Mori T, Nishikawa K, Asada A. Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50. *Br J Anaesth* 2009; 102: 331-335.

27. Rinaldi S, Consales G, De Gaudio AR. State entropy and bispectral index: correlation with end tidal sevoflurane concentrations. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 39-48.
28. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA; BAG-RECALL Research Group. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011; 365: 591-600.
29. Umesh G, Jasvinder K, Shetty N. Low minimum alveolar concentration alarm: a standard for prevention of awareness during general anaesthesia maintained by inhalational anaesthetics. *J Clin Monit Comput* 2009; 23: 185-186.
30. Andres J, Gaszyński W, Jałowiecki P, Kübler A, Mayzner-Zawadzka E, Nestorowicz A. Wytyczne stosowania wziewnej indukcji i podtrzymania znieczulenia. *Anestezjol Intens Ter* 2007; 39: 57-59.
31. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996; 51: 658-700.
32. Wujtewicz M, Sawicka W, Wenski W, Marciniak A, Wujtewicz MA, Stepnowski P, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, Owczuk R. Wpływ znieczulenia z użyciem techniki niskich przepływów na funkcję nerek chorych poddawanych wcześniej nefrotoksycznej chemioterapii przeciwnowotworowej. *Anestezjol Intens Ter* 2012; 44: 80-85.
33. Schou J. State of the Art. <http://www.etomidate.de/>. Last update: March 26, 2012.
34. Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD, Ruiz RM. Anestetyki dożylnie. W: Miller RD (red.), Kübler A (red. wyd. pl.). *Anestezjologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2012.
35. Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2003; 91: 341-346.
36. Larsen R. Anestetyki dożylnie, benzodiazepiny i neuroleptyki. W: Larsen R (red.), Kübler A (red. wyd. pol.). *Anestezjologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2013.

37. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999; 90: 113-119.
38. Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han TH. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of brief etomidate infusion in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 482-491.
39. Kim HM, Shin SW, Yoon JY, Lee HJ, Kim KH, Baik SW. Effects of etomidate on bispectral index scale and spectral entropy during induction of anesthesia by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62: 230-233.
40. Hüter L, Schreiber T, Gugel M, Schwarzkopf K. Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. *Anesth Analg* 2007; 105: 1298-1302.
41. Hueter L, Schwarzkopf K, Simon M, Bredle D, Fritz H. Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 482-484.
42. Bischoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 1-7.
43. Forman SA. Awareness during general anesthesia: concepts and controversies. *J Crit Care* 2006; 25: 211-218.
44. Mashour GA, Avidan MS. Pharmacologic approaches to the prevention of intraoperative awareness. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 611-613.
45. Ranta S, Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998; 86: 1084-1089.
46. Ghoneim M, Block R, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009; 108: 527-535.
47. Anonymous. On being aware. *Br J Anaesth* 1979; 51: 711-712.
48. Skóra P, Machała W. Śródoperacyjny powrót świadomości w czasie znieczulenia ogólnego jako problem współczesnej anestezjologii. *Anestezjologia Ratownictwo* 2011; 5: 276-282.

49. Mashour G, Esaki RK, Tremper KK, Glick DB, O'Connor M, Avidan MS. A novel classification instrument for intraoperative awareness events. *Anesth Analg* 2010; 110: 813-815.
50. Wang M, Messina AG, Russell IF. The topography of awareness: a classification of intra-operative cognitive states. *Anaesthesia* 2012; 67: 1189-1201.
51. Russell IF. Midazolam-alfentanil: an anesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 1993; 70: 42-46.
52. Andrade J, Deeprase C, Barker I. Awareness and memory function during paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 100: 389-396.
53. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606-610.
54. Linstedt U, Haecker KG, Prengel AW. Light levels of anaesthesia after relaxation for tracheal intubation - comparison of succinylcholine and cis-atracurium. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 762-769.
55. Sneyd JR. Cognitive states and the isolated forearm technique – time to be objective and dispassionate. *Anaesthesia* 2013; 68: 303-304.
56. Sebel P, Bowdle A, Ghoneim M, Rampil I, Padilla R, Gan TJ, Domino K. The incidence of awareness during anesthesia: a Multicenter United States Study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833-839.
57. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-1763.
58. Bergman I, Kluger M, Short T. Awareness during general anaesthesia: a review of 81 cases from the Anaesthetic Incident Monitoring Study. *Anaesthesia* 2002; 57: 549-556.
59. Ghoneim M, Block R, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009; 108: 527-535.
60. Morimoto Y, Nogami Y, Harada K, Tsubokawa T, Masui K. Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth* 2011; 25: 72-77.

61. Errando C, Sigl J, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, del Rosario E, López D, Peiró CM, Soriano JL, Chaves S, Gil F, García-Aguado R. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 2008; 101: 175-185.
62. Mashour G, Wang LY-J, Turner CR, Vandervest JC, Shanks A, Tremper KK. A retrospective study of intraoperative awareness with methodological implications. *Anesth Analg* 2009; 108: 521-526.
63. Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N, the ANZCA Trails Group. A prospective study of awareness and recall associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2009; 17: 298-303.
64. Domino K, Posner K, Caplan R, Cheney F. Awareness during anesthesia: a Closed Claim Analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-1061.
65. Kent CD, Domino KB. Awareness: practice, standards, and the law. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 369-383.
66. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-711.
67. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia: facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-464.
68. Samuelsson P, Brudin L, Sandin R. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 26-32.
69. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 133-139.
70. Eldor J, Frankel DZ. Intra-anesthetic awareness. *Resuscitation* 1991; 21: 113-119.
71. Ghoneim M. The trauma of awareness: history, clinical features, risk factors, and cost. *Anesth Analg* 2010; 110: 666-667.
72. Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 229-231.
73. Leslie K, Chan M, Myles P, Forbes A, McCulloch T. Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 823-828.

74. Mashour G. Posttraumatic stress disorder after intraoperative awareness and high-risk surgery. *Anesth Analg* 2010; 110: 668-670.
75. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23: 198-204.
76. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2003; 129: 52-73.
77. Smajic J, Praso M, Hodzic M, Hodzic S, Srabovic-Okanovic A, Smajic N, Djonlagic Z. Assessment of depth of anesthesia: PRST score versus bispectral index. *Med Arh* 2011; 65: 216-220.
78. Ellerkmann RK, Soehle M, Riese G, Zinserling J, Wirz S, Hoeft A, Bruhn J. The Entropy Module[®] and Bispectral Index[®] as guidance for propofol-remifentanyl anaesthesia in combination with regional anaesthesia compared with a standard clinical practice group. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 159-166.
79. Wong KC. Narcotics are not expected to produce unconsciousness and amnesia. *Anesth Analg* 1983; 62: 625-626.
80. Machała W, Śmiechowicz K, Patyk M, Lesiak P. Wybrane metody monitorowania czynności ośrodkowego układu nerwowego w sali operacyjnej. *Anestezjol Intens Ter* 2005; 37: 268-273.
81. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 336-340.
82. Höcker J, Raitschew B, Meybohm P, Broch O, Stapelfeldt C, Gruenewald M, Cavus E, Steinfath M, Bein B. Differences between bispectral index and spectral entropy during xenon anaesthesia: a comparison with propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2010; 65: 595-600.
83. Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth* 2004; 92; 2: 167-170.
84. Soto RG, Smith RA, Zaccaria AL, Miguel RV. The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anesthetic on BIS, PSI, and entropy. *J Clin Monit Comput* 2006; 20: 145-150.

85. Sleigh JW, Barnard JP. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anaesth* 2004; 92: 159-161.
86. Rani DD, Harsoor S. Depth of general anaesthesia monitors. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 437-441.
87. Lobo FA, Schraag S. Limitations of anaesthesia depth monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 657-664.
88. Voss L. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 313-325.
89. Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-26.
90. Balci C, Karabekir S, Yigit M. Comparison of entropy and bispectral index values during propofol induction. *Arch Med Sci* 2007; 3: 383-387.
91. Balci C, Karabekir H, Sivaci R. Determining entropy values equivalent to the bispectral index values during sevoflurane anaesthesia. *Arch Med Sci* 2010; 6: 370-374.
92. Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C, Guillaume T, Pierre-Antoine L, Ngai L, Fischler M. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg* 2006; 103: 1469-1477.
93. Gruenewald M, Zhou J, Schloemer Kemper N, Meybohm P, Weiler N, Tonner P, Scholz J, Bein B. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: a randomized controlled trial. *Anaesthesia* 2007; 62: 1224-1229.
94. Riad W, Schreiber M, Saeed AB: Monitoring with EEG entropy decreases propofol requirement and maintains cardiovascular stability during induction of anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 684-688.
95. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103: 274-279.
96. Jiahai M, Xueyan W, Yonggang X, Jianhong Y, Qunhui H, Zhi L, Juan D, Xiuliang J. Spectral entropy monitoring reduced anesthetic dosage for patients undergoing

- off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 818-821.
97. Skaja D, Graff M, Karwacki Z, Zieliński P, Kowiański P, Słoniewski P. Monitorowanie indeksu bispektralnego w celu optymalnego doboru wziewnego środka anestetycznego do operacji laminotomii lędźwiowej. *Anestezjol Intens Ter* 2006; 2: 72-75.
 98. Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 27-34.
 99. Kaki AM, Almarakbi WA. Does patient position influence the reading of the bispectral index monitor? *Anesth Analg* 2009; 109: 1843-1846.
 100. Hegde HV, Puri GD, Fiehn A. An unusual phenomenon with entropy during induction of general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 215-216.
 101. Radhakrishnan M, Kumar S, Jaganath A, Umamaheswara Rao GS. Acute beta-adrenergic blockade: an unusual cause of suppression of spectral entropy values during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 718-719.
 102. Arnold G, Kluger M, Voss L, Sleigh J. BIS and Entropy in the elderly. *Anaesthesia* 2007; 62: 907-912.
 103. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Meriläinen P. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 154-161.
 104. Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 101-109.
 105. Datex-Ohmeda. Quick Guide Entropy™. GE Healthcare. 2010.
 106. Kreuzer M, Zanner R, Pilge S, Paprotny S, Kochs EF, Schneider G. Time delay of monitors of the hypnotic component of anesthesia: analysis of State Entropy and Index of Consciousness. *Anesth Analg* 2012; 115: 315-319.
 107. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index™ for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 620-626.
 108. Anderson R, Barr G, Öwall A, Jakobsson J. Entropy during propofol hypnosis, including an episode of wakefulness. *Anaesthesia* 2004; 59: 52-56.

109. Mahon P, Kowalski R.G. et al. Spectral entropy as a monitor of depth of propofol induced sedation. *J Clin Monit Comput* 2008; 22: 87-93.
110. Michelagnoli G, Consales G, Morino P, De Gaudio A. Entropy: an unusual method to titrate the administration of palliative sedation. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 561-562.
111. Moller DH, Rampil IJ. Spectral entropy predicts auditory recall in volunteers. *Anesth Analg* 2008; 106: 873-879.
112. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 145-153.
113. Liu N, Le Guen M, Benabbes-Lambert F, Chazot T, Trillat B, Sessler DI, Fischler M. Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanil guided by the spectral M-Entropy monitor. *Anesthesiology* 2012; 116: 286-295.
114. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 1283-1290.
115. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, Lin N, Avidan MS. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012; 117: 717-725.
116. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-167.
117. Mollestad KE, Heier T, Steen PA, Raeder JC. 1 MAC-incision sevoflurane prevents explicit awareness during surgical skin incision and tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1184-1187.
118. Wojcieszek E, Wojarska-Tręda E, Woźniakowska W, Kołosza Z, Dyaczyńska-Herman A, Lassota-Korba B. Porównanie oceny klinicznej głębokości znieczulenia

- ogólnego z monitorowaniem za pomocą indeksu bispektralnego. *Anestezjol Intens Terap* 2005; 37: 165-169.
119. Chino T, Nagata O, Naitou M, Nagao H, Nomura M, Ozaki M. A retrospective study on awareness in 1922 cases during induction of general anesthesia. *Masui* 2005; 54: 387-392.
 120. Wujtewicz M. Ocena wpływu premedykacji na wybrane parametry odpowiedzi układu autonomicznego podczas indukcji znieczulenia ogólnego. Praca doktorska, 2007, Gdańsk.
 121. Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1087-1100.
 122. Knaggs CL, Drummond GB. Randomized comparison of three methods of induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 2005; 95: 178-182.
 123. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, Lowery D, Corbett A, Wesnes K, Katsaiti E, Arden J, Amaoko D, Prophet N, Purushothaman B, Green D. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, Lowery D, Corbett A, Wesnes K, Katsaiti E, Arden J, Amaoko D, Prophet N, Purushothaman B, Green D. Optimised anaesthesia to reduce postoperative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e37410.
 124. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-Aware Trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 816-822.
 125. Monk TG, Weldon BC. Anesthetic depth is a predictor of mortality: it's time to take the next step. *Anesthesiology* 2010; 112: 1070-1072.
 126. Owczuk R; Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. Wytyczne znieczulenia ogólnego osób w wieku podeszłym Rady Konsultacyjnej Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii ds. Jakości i Bezpieczeństwa Znieczulenia. *Anestezjol Intens Ter* 2011; 43: 123-128.
 127. Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A. The bispectral index response to tracheal intubation is similar in normotensive and hypertensive patients. *Can J Anaesth* 2002; 49: 458-460.

128. White PF, Tang J, Romero GF, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006; 102: 160-167.
129. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. Haemodynamic and catecholamine changes during rapid sevoflurane induction with tidal volume breathing. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1066-1070.
130. Paisansathan C, Lee M, Hoffman WE, Wheeler P. Sevoflurane anesthesia decreases cardiac vagal activity and heart rate variability. *Clin Auton Res* 2007; 17: 370-374.
131. Moppet I. Inhalational anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 2012; 13: 348-353.
132. McKay ID, Voss LJ, Sleight JW, Barnard JP, Johannsen EK. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling the hypnotic effect of sevoflurane using the spectral entropy of the electroencephalogram. *Anesth Analg* 2006; 102: 91-97.
133. Kawecki P, Jałowicki P, Rudner R, Willand M, Byrczek T. Przydatność monitorowania indeksu bispektralnego do wyboru optymalnego momentu instrumentalnego udrożnienia dróg oddechowych podczas indukcji znieczulenia. *Anestezjol Intens Ter* 2005; 37: 92-96.
134. Kaskinoro K, Maksimow A, Långsjö J, Aantaa R, Jääskeläinen S, Kaisti K, Särkelä M, Scheinin H. Wide inter-individual variability of bispectral index and spectra entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *Br J Anaesth* 2011; 107: 573-580.
135. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, Dumont L, Haller G, Combescure C, Tramèr MR. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anesth* 2009; 103: 387-393.
136. Karpel E, Misiewska-Kaczur A, Woźnica R. Przydatność kliniczna indukcji znieczulenia ogólnego metodą wziewną z zastosowaniem sewofluranu. *Anestezjol Intens Ter* 2005; 37: 159-164.
137. Mi WD, Sakai T, Takahashi S, Matsuki A. Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl. *Can J Anaesth* 1998; 45: 19-22.

138. Coppens MJ, Versichelen LF, Mortier EP, Struys MM. Do we need inhaled anaesthetics to blunt arousal, haemodynamic responses to intubation after i.v. induction with propofol, remifentanil, rocuronium? *Br J Anaesth* 2006; 97: 835-841.
139. Nakayama M, Kanaya N, Edanaga M, Namiki A. Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 2003; 17: 223-226.
140. Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, Kazama T. Effect of landiolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 101: 273-278.
141. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 857-862.
142. Park SJ, Shim YH, Yoo JH, Nam SH, Lee JW. Low-dose remifentanil to modify hemodynamic responses to tracheal intubation: comparison in normotensive and untreated/treated hypertensive Korean patients. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62: 135-141.
143. Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Jäntti V. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanil anaesthesia without neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 102: 227-233.
144. Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A. The effect of fentanyl on hemodynamic and bispectral index changes during anesthesia induction with propofol. *J Clin Anesth* 2002; 14: 146-149.
145. Zhang GH, Sun L. Peri-intubation hemodynamic changes during low dose fentanyl, remifentanil and sufentanil combined with etomidate for anesthetic induction. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 2330-2334.
146. Ko SH, Dim DC, Han YJ, Song HS. Small-dose fentanyl: optimal time of injection for blunting the circulatory responses to tracheal intubation. *Anesth Analg* 1998; 86: 658-661.

147. Weil G, Passot S, Servin F, Billard V. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanil anesthesia? *Anesth Analg* 2008; 106: 152-159.
148. Gao JD, Zhao YJ, Xu CS, Zhao J, Huang YG, Wang TL, Pei L, Wang J, Yao LN, Ding Q, Tan ZM, Zhu ZR, Yue Y. Evaluation of entropy for monitoring the depth of anesthesia compared with bispectral index: a multicenter clinical trial. *Chin Med J* 2012; 125: 1389-1392.
149. Liu N, Chazot T, Huybrechts I, Law-Koune JD, Barvais L, Fischler M. The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and datex-ohmeda entropy values during propofol-remifentanil induced loss of consciousness. *Anesth Analg* 2005; 101: 1713-1718.
150. Guerrero JL, Matute E, Alsina E, Del Blanco B, Gilsanz F. Response entropy changes after noxious stimulus. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 171-175.
151. Kawaguchi M, Takamatsu I, Kazama T. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 102: 667-672.
152. Pierre MS, Landsleitner B, Schwilden H, Schuettler J. Awareness during laryngoscopy and intubation: quantitating incidence following induction of balanced anesthesia with etomidate and cisatracurium as detected with the Isolated Forearm Technique. *J Clin Anesth* 2000; 12: 104-108.
153. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10.
154. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, Burnside BA, Zhang L, Sadiq F, Finkel KJ, Avidan MS, B-Unaware Study Group. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2011; 114: 545-556.
155. Kurata J. Deep hypnosis as a sign of "imbalance" in balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2010; 110: 663-665.
156. Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 665-669.
157. Sebel PS. To sleep, perchance to dream? NOT! *Anesth Analg* 2009; 108: 391-392.

158. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 162-168.
159. Mowafi HA. Spectral entropy as an objective measure of sedation state in midazolam-premedicated patients. *Saudi J Anaesth* 2012; 6: 131-136.
160. Vassiliadis M, Geros D, Maria K. Awareness despite low spectral entropy values. *Anesth Analg* 2007; 105: 535.
161. Yli-Hankala A. Awareness despite low spectral entropy values. *Anaesth Analg* 2008; 106: 1585.
162. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008 Mar; 358: 1097-1108.
163. Hart SM, Buchannan CR, Sleigh JW. A failure of M-Entropy to correctly detect burst suppression leading to sevoflurane overdose. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 1002-1004.
164. Lefoll-Masson C, Fermanian C, Aimé I, Verroust N, Taylor G, Laloë PA, Liu N, Aegerter P, Fischler M. The comparability of bispectral index and state entropy index during maintenance of sufentanil-sevoflurane-nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 2007; 105: 1319-1325.
165. Rozporządzenie MZ z dnia 20 grudnia 2012 roku w sprawie standardów postępowania medycznego w anestezjologii i intensywnej terapii dla podmiotów wykonujących działalność leczniczą. *Dz. U.* 13.15 z dnia 07.01.2013.

10. Spis rycin i tabel

10.1. Spis rycin

Rycina 1. Związek pomiędzy stężeniem anestetyku i efektem jego działania.

Rycina 2. Pojęcie stanu entropii (SE), reakcji entropii (RE) i różnicy RE-SE.

Rycina 3. Widok chorego z przyklejonym na czole czujnikiem do pomiaru entropii połączonym poprzez kabel z modułem entropii.

Rycina 4. Schemat indukcji znieczulenia ogólnego u chorych zakwalifikowanych do badania z zaznaczonymi siedmioma punktami pomiarowymi.

Rycina 5. Zmiany wartości \log_{10} HR w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 6. Zmiany wartości \log_{10} SAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 7. Zmiany wartości \log_{10} DAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 8. Zmiany wartości \log_{10} MAP w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 9. Zmiany wartości \log_{10} RE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 10. Zmiany wartości \log_{10} SE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 11. Zmiany wartości \log_{10} RE-SE w punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

Rycina 12. Wartości RE (A) i SE (B) w momencie LOC w grupie D i grupie W.

Rycina 13. Odpowiedź hemodynamiczna na intubację tchawicy w grupie D i grupie W.

Rycina 14. Wartości RE i SE u chorych, u których obserwowano istotną odpowiedź hemodynamiczną w odpowiedzi na intubację tchawicy w grupie D i grupie W.

Rycina 15. Maksymalne wartości HR, SAP, MAP, DAP u chorych, u których w odpowiedzi na intubację tchawicy wystąpiło lub nie wystąpiło łzawienie i/lub pocenie.

Rycina 16. Maksymalne wartości HR, SAP, MAP, DAP u chorych, u których w odpowiedzi na intubację tchawicy wystąpiły lub nie wystąpiły kaszel i/lub ruchy twarzy/ciała.

Rycina 17. Procent chorych, u których wartości SE były mniejsze niż 40 w poszczególnych punktach pomiarowych w grupie D i grupie W.

10.2. Spis tabel

Tabela 1. Wartości parametrów entropii w odniesieniu do głębokości snu anestetycznego.

Tabela 2. Charakterystyka badanych pacjentów.

Tabela 3. Korelacja parametrów entropii (RE, SE i różnicy RE-SE) i parametrów hemodynamicznych (HR, MAP, SAP, DAP) w grupie D i grupie W w każdym punkcie pomiarowym.