



väitös

Tadeusz Musialowicz

LL, erikoislääkäri
KYS, anestesia ja leikkaustoiminta
tadeusz.musialowicz[a]kuh.fi

EEG:HEN POHJAUTUVA YLEISANESTESIAN JA SEDAATION VALVONTA SYDÄNLEIKATUILLA JA STATUS EPILEPTIKUS -POTILAILLA

Tadeusz Musialowicz

Itä-Suomen yliopisto 18.01.2013

Vastaväittäjä

professori Arvi Yli-Hankala, Tampereen yliopisto

Kustos

professori Esko Ruokonen, Itä-Suomen yliopisto

Esitarkastajat

dosentti Anne Vakkuri, Tampereen yliopisto

professori Seppo Alahuhta, Oulun yliopisto

Väitöskirja ja osatyöt

Tadeusz Musialowicz. EEG-based monitoring during general anaesthesia and sedation. Studies on cardiac surgery and status epilepticus patients. Itä-Suomen yliopisto, 2013.

http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-1007-3/urn_isbn_978-952-61-1007-3.pdf

I Musialowicz T, Hynynen M, Yppärilä H, Pölonen P, Ruokonen E, Jakob SM. Midlatency auditory-evoked potentials in the assessment of sedation

in cardiac surgery patients. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2004; 18: 559-62.

II Musialowicz T, Niskanen M, Yppärilä-Wolters H, Pöyhönen M, Pitkänen O, Hynynen M. Auditory evoked potentials in bispectral index-guided anaesthesia for cardiac surgery. European Journal of Anaesthesiology 2007; 24: 571-9.

III Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, Uusaro A, Ruokonen E, Parviainen

I. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anaesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? Epilepsia 2010; 51: 1580-6.

IV Musialowicz T, Lahtinen P, Pitkänen O, Kurola J, Parviainen I. Comparison of spectral entropy and BIS VISTA™ monitor during general anaesthesia for cardiac surgery. Journal of Clinical Monitoring and Computing 2011; 25: 95-103.



Vastaväittäjä Arvi Yli-Hankala, kustos Esko Ruokonen ja väittelijä Tadeusz Musialowicz

Tutkimusten tausta

► Anestesia-aineiden ja sedatiivisten lääkkeiden käyttö yleisanestesian ja sedaation aikana aiheuttaa muutoksia potilaan aivosähkökäyrässä eli elektroenkefalogrammissa (EEG) (1). Anestesian ja sedaation syvyyttä voidaan arvioida EEG:hen perustuvien menetelmien, joissa käytetään automaattisia algoritmeja EEG:n analysointiin (bispektraaliindeksi, entropia) tai seurataan EEG:n reaktiivisuutta ulkoisiin ärsykkeisiin. Tällaisia ovat kuuloherätevasteet eli ääniärsykkeistä johtuvat EEG:n muutokset (2,3).

Latenssin perusteella kuuloherätevasteet ryhmitetään lyhytlatenttisiin (1–10 ms) eli aivorunkovasteisiin, keskilatenttisiin (10–50 ms) ja pitkälatenttisiin (yli 50 ms) eli kortikaalisiin vasteisiin. Keskilatenttiset vasteet koostuvat neljästä eri negatiivisesta tai positiivisesta aalosta (Na, Pa, Nb, Pb). Keskilatenttista

kuuloherätevastetta on tutkittu yleisanestesian aikana anestesian hypnoottisen komponentin mittarina (4). Yleisanestesian aikana keskilatenttisen kuuloherätevasteen latenssi pitenee ja samalla amplitudi pienenee (5), mutta tehohoidossa annetun sedaation aikana keskilatenttisia kuuloherätevasteita on tutkittu vähän.

Bispektraali-indeksi (BIS) on ensimmäinen prosessoituun EEG:hen perustava anestesian hypnoottisen komponentin mittari (2) jota on käytetty kliinisessä työssä. BIS:n käyttö yleisanestesian aikana vähentää lääkkeiden kulutusta (6), nopeuttaa potilaan toipumista (7) ja vähentää tahatonta hereilläoloa leikkauksen aikana korkean riskin potilailla jopa 82 % (8), mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia (9,10).

Entropian laskenta-algoritmin kehitystyö ja entropiamonitorin validointityö on tehty Suomessa (11,

12). EEG:n signaalin entropiasisältö esitetään anestesian hypnoottista komponenttia kuvaavana indeksinä. Vaste-entropia (RE-Response Entropy) näyttää sekä EEG:sta että EMG:sta (elektromyogrammi) saatavan tiedon, mittausalue on 0,8 - 47 Hz. Kasvolihasten aktivoituminen voi olla pinnallisen anestesian ja koetun kivun merkki. Taso-entropia (SE-State Entropy) näyttää pelkästään EEG:sta saatavan tiedon ja sen mittausalue on 0,8 Hz - 32 Hz.

Sydänleikkauksen aikana käytetty keinoverenkierto ja hypotermia voivat aiheuttaa EEG:ssä ja anesteettien lääkepitoisuuksissa muutoksia, jotka heijastuvat EEG:hen perustuviin anestesian hypnoottisen komponentin monitorointimenetelmiin (13) ilman muutoksia anestesian syvyydessä. Perfuusion aikana myöskin perinteiset anestesian valvontamenetelmät, kuten syke- ja taajuus puuttuvat kokoaan. Sen takia

>>

BIS-mittaus perustuu kortikaaliseen EEG:hen ja mittaa vain anestesian hypnoottista komponenttia.

EEG:hen perustuvien menetelmien tutkimus sydänleikkauksen aikana on tärkeää.

Teho-osasto on hoitoympäristönä poikkeava. Potilaan vuorokausirytmä häiriintyy ympärivuorokautisesta melusta ja hoitotoimenpiteistä ja potilaan kommunikointimahdollisuudet ovat rajoittuneet hengityslaitteiden aikana. Asianmukainen kivunlievitys ja sedaatio lieventävät tehokkaasti elimistön stressivasteita ja ovat osa jokapäiväistä tehohoitoa. Yksi suurimmista ongelmista tehohoidon sedaation toteuttamisessa on sedaation syvyyden monitorointi. Täysin varmaa mittausmenetelmää ei ole pystytty kehittämään. Kliinissä käytössä on useita sedaation arviointiasteikkoja, mutta ne ovat subjektiivisia. Syvässä sedaatiossa tai potilaan ollessa relaksoituna niiden käyttö on epävarmaa. Tehohoidon aikana tavoitteena on kevyt sedaatio ja helposti heräteltävissä oleva potilas, mutta joskus tarvitaan erittäin syvää sedaatiota esimerkiksi status epilepticus-potilaan hoidon aikana. Anestesian tavoitteena on lopettaa kliiniset kouristukset ja sähköinen aktiviteetti, siten että EEG:ssä

pyritään purskevaimennuskäyrään (BS-burst suppression). EEG-tutkimus on erittäin tärkeä status epilepticus-diagnostiikassa ja jatkuva EEG-hoidon ja anestesian syvyyden seurannassa (14). EEG-monitoroinnin saatavuus ja toteuttaminen, varsinkin päivystysaikana, vaihtelee kuitenkin sairaaloittain ja uusia monitorointimenetelmiä tarvitaan.

Väitöskirjatutkimuksen tavoitteet

Tämän väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli arvioida ja verrata eri EEG-perusteisten mittareiden käyttökelpoisuutta sydänleikkauksessa toteutettavan yleisanestesian ja tehohoidossa toteutettavan sedaation aikana sekä status epilepticus-potilaiden hoidossa.

- ensimmäisessä osatyössä tutkittiin, pystyykö kuuloherätevasteiden eri komponenttien avulla arvioimaan sedaation eri vaiheita ja sedaatiivisten lääkkeiden vaikutuksia ennen leikkausta ja sen jälkeen.
- toisessa osatyössä selvitettiin, kuvastavatko kaksi erilaista EEG:hen pohjautuvaa anestesian komponentteja monitoroivaa menetelmää (kuuloherätevasteet vs. BIS) anestesian tilaa samalla tavalla sydänleikkauksen eri vaiheissa.
- kolmannessa tutkimuksessa selvitettiin bispektraali-indeksin ja suppression ratio (BIS-SR) sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä status epilepticuksen anestesianaikaisen purske-vaimentuman tunnistamisessa.
- neljännessä osatyössä verrattiin BIS- ja entropiamonitorin indeksien yhtäpitävyyttä ja korrelaatiota sydänleikkauksen anestesian eri vaiheissa. Samalla tutkittiin, onko vaste-entropia (RE) parempi kirurgisen stimulaation indikaattori kuin BIS, otsalihas-tien elektromyografia (EMG) tai hemodynaamiset vasteet.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksiin osallistui 103 potilasta (ikä 32–78). Poissulkujen jälkeen 88 potilaan data analysoitiin. Postoperatiivinen arviointi leikkauksen aikaisesta hereillä olost ja tietoisista

muistikuvista selvitettiin strukturoidulla kyselyllä leikkauksen jälkeen toisessa ja neljännessä tutkimuksessa (15).

Ensimmäisessä osatyössä

tutkittiin keskilatenttisia kuuloherätevasteita postoperatiivisessa sedaation asteen arvioinnissa sepelvaltimo-ohitusleikkauspotilaalla. Propofolisedaation aste oli arvioitu Ramsay-arviointiasteikon avulla (RS - Ramsay score). Anestesia oli standardoitu ja se indusoitiin alfentaniililla, midatsolaamilla ja pankuronilla. Anestesian ylläpidossa käytettiin propofoli/alfentaniili infuusiota. Postoperatiivisesti sedaatiota jatkettiin propofolilla 2 mg/kg/t. Potilaille tehtiin kuuloherätevasteiden mittaukset (EEG/AEP-moduli, Datex-Ohmeda) preoperatiivisena päivänä (baseline), tunti ennen leikkausta esilääkityksen jälkeen (diatsepaami 0,2 mg/kg), leikkauksen jälkeen teholla syvässä sedaatiossa (Ramsay 6), heräämisvaiheessa, kohtalaisessa sedaatiossa (Ramsay 4) ja seuraavana päivänä leikkauksen jälkeen (Ramsay 2). Kuuloherätevasteet rekisteröintiin käyttäen EEG:n Cz elektrodi referoituna mastoideus M1- ja M2-elektrodiin. Potilaille annettiin molempiin korviin kuulokkeiden käyttöä ääniärsykeitä joilla voimakkuus oli 70 dB ja frekvenssi 7,1 Hz. Kuuloherätevasteet kerättiin PC:lle ja datan analysointi tehtiin off line.

Toisessa osatyössä

tutkittiin keskilatenttisia kuuloherätevasteita sepelvaltimo-ohitusleikkauspotilaalla, kun anestesian syvyyttä ohjattiin bispektraali-indeksin avulla. Anestesia oli standardoitu ja potilaat randomoitiin kahteen anestesian ylläpitoryhmään: propofoli/alfentaniili tai isofluraani/alfentaniili. Anestesian ylläpidon aikana BIS-arvo pidettiin alle 60. Molemmissa ryhmissä käytettiin alfentaniili-infuusiota "target control" infuusioautomaatilla. Potilaille tehtiin kuuloherätevasteiden mittaukset samalla periaatteella kuin ensimmäisessä osatyössä ennen anestesiaa (baseline), 10 min intubaation jälkeen, 30 min sternotomian jälkeen, perfuusion aikana aortan pihdityksen jälkeen,

perfuusion aikana hypotermiassa, aorttapihdin avauksen jälkeen ja leikkauksen jälkeen leikkaussalissa. BIS-monitorointi (BIS XP, A-2000™, Aspect Medical Systems), aloitettiin heti kun potilas oli salissa ja BIS-luku (aikaikkuna 15 s) ja hemodynaamiset tiedot tallennettiin PC:lle analysointia varten.

Kolmannessa osatyössä selvitetettiin BIS-monitorin soveltuvuutta status epilepticus -potilaille propofolianestesiassa aikaansaadun EEG:n purskevaimentuman tunnistamisessa. Tutkimuksessa mukana oli yhden vuoden aikana kaikki status epilepticus -potilaat ($n=10$) jotka hoidettiin propofolianestesiassa teho-osastolla. Propofolianestesia oli standardoitu (16). Jatkuvat monitoroinnit BIS (BIS XP, A-2000™, Aspect Medical Systems) ja EEG:n (Grass-Telefactor Twin 2.6, USA) rekisteröinti alkoi potilaan tultua teholle, suureet tallennettiin tietokoneelle ja analysoitiin jälkikäteen. BIS monitori oli peitetty tutkimuksen aikana. Yhteensä 192 tuntia EEG- ja BIS-dataa jaettiin kolmeksi periodiksi: propofoli-induktion jälkeen ennen purskevaimentumaa (21 t), purskevaimentuman aikaisessa EEG:ssä (121 t) ja propofolisedaation purkuvaiheessa (45 t). Lisäksi analysoitiin 12 epileptista purkausta EEG:ssä ja 120 purskevaimentumaperiodia (jotka kestivät 3–6 min) missä laskettiin BS-suhde (purske per minuutti). BIS-data oli keskiarvoistettu tunneittain jokaisen EEG-periodin aikana tai purskevaimentuman aikana.

Neljännessä osatyössä verrattiin BIS- ja entropiamonitorin indeksien yhtäpitävyyttä (Bland–Altman analyysi) ja korrelaatiota sydänleikkauksen anestesian yhteydessä. Samalla tutkittiin, onko vaste-entropia (RE) parempi kirurgisen stimulaation indikaattori kuin BIS, otsalihasten elektromyografia (EMG) tai hemodynaamiset vasteet. Potilaille annettiin standardoitu anestesia (propofol / sufentaniili / midazolaami / pankuroonium), ylläpidossa propofoli–infuusio BIS:n mukaan (BIS<60). Jatkuva BIS- ja entropia -rekisteröinti aloitettiin

potilaan tultua leikkaussaliin ja tallennettiin tietokoneelle. Entropiamonitori oli peitetty tutkimuksen aikana. Lihasselaksaatio ylläpidettiin TOF:n mukaan, tavoite 0–1. Entropia, BIS ja hemodynaamisten tietoja vertailtiin yksi minuutti ennen ja yksi minuutti tietyn tapahtuman jälkeen: lähtötaso, intubaatio, ihoviilto, sternotomia, perfuusiokanylointi, perfuusion alottaminen, aortan sulkeminen, lämmitys (10, 20, 30 40 min) aortta auki ja perfuusion lopetus. Postoperatiivinen arviointi leikkauksen aikaisesta hereilläolosta ja tietoisista muistikuvista tutkittiin strukturoidulla kysymyslomakkeella ensimmäisenä ja kolmantena postoperatiivisena päivänä.

Tulokset ja pohdinta

Kuuloherätevasteiden Nb-komponentin latenssi piteni esilääkitysten jälkeen, syvässä (RS 6) ja kohtalaisessa sedaatioissa (RS 4) ja leikkauksen jälkeen seuraavana päivänä. Na-Pa komponentin amplitudi oli pienempi syvässä sedaatioissa (RS 6) kuin leikkausta edeltävänä päivänä ja kohtalaisessa sedaatioissa (RS 4). Tutkimustulokset osoittavat, että keskilatenttiset herätevasteet ovat käyttökelpoisia neurofysiologisia parametreja sedaation syvyyden arvioinnissa. Nb-komponentin latenssi, jota on käytetty anestesia-syvyyden arvioinnissa, on erittäin herkkä parametri sedaation aikana ja piteni jopa esilääkityksen jälkeen. Nb-latenssin avulla ei kuitenkaan ole pystytty erottamaan kohtalaista ja syvää sedaatiota toisistaan. Sen sijaan Na-Pa-komponentin amplitudi oli pienempi syvässä sedaatioissa kohtalaiseen sedaatioon verrattuna. Nb-komponentin latenssi piteni leikkauksen jälkeen seuraavana päivänä, kun potilas oli hereillä. Todennäköisesti keinoverenkierto ja kipulääkkeiden käyttö aiheuttivat tämän.

Toisessa osatyössä kuuloherätevasteiden Nb-latenssi oli merkittävästi pitempi isofluraaniryhmässä kuin propofoliryhmässä intubaation ja kipustimulaation (sternotomia) jälkeen. Samaan aikaan rekisteröidyissä BIS:n luvuissa ei havaittu eroa ryhmien välillä. Kuuloherätevasteet mittaavat ulkoisen ärsytyksen

BIS-monitoroinnin avulla voidaan ohjata anestesia-syvyyttä status epilepticuksen hoidossa, ellei jatkuvaa EEG:tä ole saatavilla. Hoidon aikana pyritään BIS arvoon alle 15, jolloin EEG:ssä on 3-5 pursketta per minuutti.

aiheuttamia muutoksia EEG:ssä ja samalla anestesian subkortikaalisia (nosiseptio) ja kortikaalisia komponentteja (hypnoosi), kun BIS-mittaus perustuu kortikaaliseen EEG:hen ja mittaa vain anestesian hypnoottista komponenttia (16). Kipustimulaation jälkeen kuuloherätevasteiden perusteella isofluraaniryhmässä potilaat olivat syvemmissä anestesiassa kuin propofoliryhmässä, mikä tukee inhalaatioanesteettien ja propofolin eri vaikutusmekanismeja aivoissa (17).

BIS ja BIS-SR korreloivat hyvin EEG:n purskevaimentuman / per minuutti kanssa ($r^2=0.9$; $r^2=0.88$). BIS:n arvon 30 sensitiivisyys ja spesifisyys mitata purskevaimentumaa EEG:ssä olivat 99 % ja 98 %. Ennen EEG:n burst suppressiota BIS oli keskimäärin 65 (95 % CI 64–65) ja burst suppressionin aikana 19 (95 % CI 19–20) ja epileptisen purkauksen aikana 64 (95 % CI 53–74). BIS-monitoroinnin avulla voidaan ohjata anestesia-syvyyttä status epilepticuksen hoidossa, ellei jatkuvaa EEG:tä ole saatavilla. Hoidon aikana pyritään BIS arvoon alle 15, jolloin EEG:ssä on 3–5 pursketta per minuutti.

>>

RE oli parempi kivun indikaattori kirurgisen stimulaation jälkeen kuin BIS, EMG, RE-SE ja hemodynaamiset vasteet.

SE:n ja BIS:n yhtäpitävyys (Bland-Altman analyysi) oli huono (merkitsevä ero nollasta 2,14 [CI 1,59–2,67], yläraja [upper limit of agreement] ollessa 16 ja alaraja [lower limit of agreement] -11.8). Yhtäpitävyys on hyvä, jos kahden indeksin välillä on vain 10 yksikköä eroa (18). SE ($r^2=0.66$) ja RE ($r^2=0.7$) korreloivat hyvin BIS:n kanssa verrattaessa koko anestesian aikaista keskiarvoa. Aortan kanylaatio ennen perfuusion alkua aiheutti laskua kaikissa kolmessa indeksissa ja verenpaineessa. Kaikki kolme indeksia olivat nousussa perfuusion lämmityksen aikana, mikä kuvaa aivojen metabolian lisääntymistä ja samalla propofolin tarpeen lisääntymistä. RE oli parempi kivun indikaattori kirurgisen stimulaation jälkeen (viilto, sternotomia) kuin BIS, EMG, RE-SE ja hemodynaamiset vasteet (SAP, MAP, HR) (Cohen's d testi). Leikkauksen jälkeen tehdyn haastattelun mukaan kukaan potilaista ei ollut hereillä anestesian aikana. Leikkauksen eri vaiheissa SE:n ja BIS:n välillä oli huomattavia eroja. Erot johtuvat todennäköisesti eri algoritmeista, joita käytetään BIS:n ja Entropian indeksien laskelmissa.

Johtopäätökset

Sydänanestesian aikana eri EEG:hen perustuvat anestesian mittareiden korrelaatio on hyvä, ne näyttävät huonoa yhtäpitävyyttä (BIS vs. Entropia). Ne eroavat myös kyvyssä kuvastaa anestesian eri komponentteja (kuuloherätevasteet vs.

BIS). Tehohoidossa näitä sedaation mittareita voidaan käyttää sedaation asteen säätelyssä (kuuloherätevasteet) ja status epilepticus-potilaan anestesian seurannassa (BIS). ■

Viitteet

1. Yli-Hankala A. The effect of nitrous oxide on EEG spectral power during halothane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 579-84.
2. Rampil JJ. A primer for EEG signal processing in anaesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
3. Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anaesthesia drug effects during surgery. *J Clin Monit Comput* 2006; 20: 445-72.
4. Thornton C, Barrowcliffe M, Konieczko K. The auditory evoked response as a indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989; 63: 113-5.
5. Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 89-107.
6. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 545-9.
7. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anaesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 311-5.
8. Myles PS, Leslie K, McNeil J, ym. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 29: 1757-63.
9. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, ym. Anaesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358: 1097-108.
10. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, ym. BAG-RECALL Research Group. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011; 365: 591-600.
11. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, ym. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:154-61.
12. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, ym. Time – frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 145-53.
13. Hynynen M, Hammarén E, Rosenberg PH. Propofol sequestration within the extracorporeal circuit. *Can J Anaesth* 1994; 41: 583-88.
14. Kälviäinen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory Generalised Convulsive Status Epilepticus: A Guide to Treatment. *CNS Drugs* 2005; 19: 759-68.
15. Ranta S, Jussila J, Hynynen M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 554-60.
16. Parviainen I, Uusaro A, Kälviäinen R, ym. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1075-9.
17. Bonhomme V, Llabres V, Dewandre PY, ym. Combined use of Bispectral Index and A-Line Autoregressive Index to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis. *Br J Anaesth* 2006; 96: 353-60.
18. Kaisti KK, Metsähonkala L, Teräs M, ym. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anaesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002; 96: 1358-70.
19. Bonhomme VL, Hans PC. Bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia (letter). *Br J Anaesth* 2007; 98: 145-6.