

# PROTOCOALE DE INDUCȚIE ANESTEZICĂ

**Marius Tecău**

Studiile de farmacodinamie prin urmărirea modificărilor electrice corticale secundare utilizării de hipnotice au arătat diversitatea fenomenelor electrice corticale. Metodele de cercetare a memoriei implicite sau explicite pe parcursul anesteziei au decelat momente de percepție și chiar de engramare a evenimentelor intra anestezice. Pe linia sistemelor de transmisie a informațiilor, sistemul auditiv este cel mai rezistent la anestezice, fapt dovedit și prin studiile de potențial evocat auditiv. Se recomandă mare atenție intraoperator la modul de abordare al discuțiilor, existând posibilitatea percepției lor la un mod de exprimare implicit sau explicit.

Activitatea electrică de la nivel cortical reflectă starea de conștiență a scoarței cerebrale. Legătura dintre această activitate și așa numitul gradul de hipnoză este analizată de un program care redă în valori numerice starea de activitate corticală. Alți analiști preferă noțiunea de stare de hipnoză. Caracteristicile curentului cortical care fac dificile prelucrările se pot grupa astfel:

- curentul este de un voltaj redus ( $\mu V$ )
- nu are caracter repetitiv
- recoltarea este posibilă numai pentru vectorii perpendiculari pe pielea scalpului.
- activitatea electrică conștientă este desincronizată și imposibil de examinat cibernetic
- analiza cibernetică se adresează numai activităților sincronizate caracteristică unui nivel de sedare.

Din aceste motive analiza histogramei cerebrale este posibilă numai din momentul în care se instalează o sedare sau o hipnoză superficială. Pe un subiect vigیل avem o reprezentare exclusiv delta, ceea ce face inutilă utilizarea lui la acest pacientul.

În administrarea unei anestezii generale se pune problema alegerii hipnoticului adecvat, a combinației inductive optime, a dozelor de utilizat în așa fel încât pacientului să i se confere gradul maximal de securitate. Alte întrebări sunt legate de oportunitatea administrării unei premedicații care ar realiza pe de o parte o sedare și pe de altă parte reducerea necesarului de substanțe anestezice în inducție. Premedicația poate fi realizată prin două modalități.

- Administrarea cu 30-40 minute anterior inducției, pe cale orală sau intramusculară de alfa 2 agoniști (clonidină, dexmedetomidină), sau benzodiazepină sau petidină.

- Administrarea intravenoasă a acestor substanțe cu 2-3 minute înaintea inducției propriu zise. Această metodă este tot mai utilizată în clinică.

## **Inducția anestezică**

Instalarea hipnozei în momentul inducției este urmărită

- clinic prin dispariția reflexului ciliar, absența răspunsului la tapotajul aplicat la nivelul umărului și

- electroencefalografic prin urmărirea efectelor farmacodinamice ale hipnoticelor.

## **MODALITĂȚI DE ANALIZĂ EEG**

Vom reaminti pe scurt elementele utilizate la aprecierea modificărilor de traseu EEG.

1. Prelucrarea traseului în domeniul frecvență. elementele spectrului de putere pe cele patru grupe de unde.

Avem astfel:

- undele delta cu frecvența între 0 și 4 Hz.
- undele teta cu frecvența între 4 și 8 Hz.
- undele alfa cu frecvența între 8 și 13 Hz
- undele beta cu frecvența între 13 și 30 Hz.

Pe monitor ele se prezintă în funcție de tipul de monitor după cum se poate vedea în figura nr. 1.



**Figura 1.** Modalitatea de reprezentare a spectrului de putere (PS) la monitorul Spacelab (stg) și Siemens (dr).

2. Prelucrarea traseului în domeniul timp. Aici avem numai rata de supresie. (% izoelectric din 60 sec.).

3. Valorile derivate ale spectrului de putere:

- Frecvența mediană (MF) care reprezintă frecvența la care spectrul de putere este repartizat egal la stânga și la dreapta. Pentru o hipnoză bună se consideră valorile sub 5 Hz.

- Frecvența de bandă laterală 90 și 95%, reprezentând frecvența la care spectrul de putere este repartizat în proporție de 90 sau 95% la stânga ei. Pentru o bună hipnoză această frecvență trebuie să fie sub 15 Hz.

4. Metoda indexului bispectral BIS care cuprinde o scală de la depresia electrică totală (valoare 0) până la activitatea vigیلă (valoare 100). Se consideră că valori sub 40 reprezintă o stare hipnotică anestezică ideală.

## MONOINDUCȚIE SAU COINDUCȚIE

Sunt cunoscute avantajele pe care le prezintă coinducția în comparație cu monoinducția. Aici putem enumera

- necesarul scăzut pe fiecare substanță pentru obținerea efectului hipnotic,
- condiții mai bune din punct de vedere a reacției hemodinamice la intubație.
- diminuarea activității electrice cerebrale la momentul intubației.

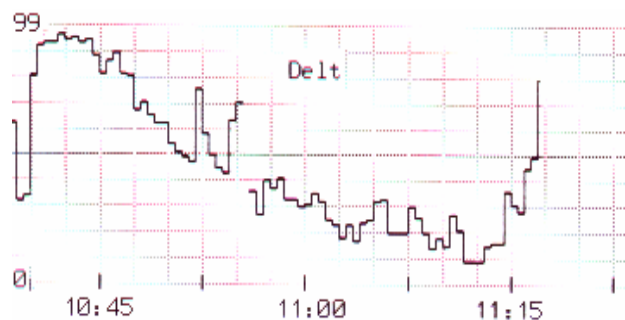
Un element esențial pentru realizarea unei coinducții optime este respectarea timpului de efect maxim al fiecărei substanțe. Acesta se referă la timpul necesar de la injectarea substanței și realizarea

concentrației maxime la nivelul compartimentului de efect adică la nivelul celulei cerebrale. Este nevoie de suprapunerea timpului de efect maxim pentru a obține cel mai bun rezultat. Acești timp se regăsesc la capitolul de farmacocinetică.

Ordinea injectării substanțelor depinde de acești timp, de unde necesitatea administrării inițiale a substanței cu un timp mai lung de instalare. În caz contrar nu se poate realiza suprapunerea efectelor maxime. De asemenea un factor important este timpul de  $k_{eo}$ , timp care reflectă perioada de timp în care substanța este eliminată din compartimentul de efect în compartimentul central. Reamintim că o substanță cu un timp de  $k_{eo}$  scurt prezintă un clearance rapid la nivelul celulei cerebrale și în consecință o retragere rapidă a efectului.

## Coinducția cu midazolam propofol

Utilizarea coinducției la inițierea anesteziei generale beneficiază de acțiunea sinergică pe care o prezintă agenții anestezici. Are loc astfel o reducere a dozelor inițiale pentru obținerea unui nivel de răspuns farmacocinetic. Acest punct este un set point cu valori sub 50 ale indexului BIS. Pentru histogramă, repartiția spectrului de putere cu o răspândire a puterii delta peste valori de  $70 \mu V^2$  după cum se poate vedea în fig nr. 2. Aici, de la valori sub 30 ale unei delta se observă că în momentul inducției valorile depășesc  $90 \mu V^2$  ( figura reprezintă trendul puterii undelor delta.)



**Figura 2.** “Trendul” puterii undelor delta (unde de hipnoză). S-a procedat la administrarea de midazolam 2 mg și după 1,7 minute s-a injectat propofol 2 mg/kg. Se obține o hipnoză clinic și EEG cu valori de BIS de 38 și delta de  $93 \mu V^2$ . (în medalion)

Frecvența mediană se reduce la inducție de la valori de 18 la 3 Hz. (figura nr. 3) în timp ce Frecvența laterală de bandă (SEF) scade la valori de 6-7 Hz, ceea ce definește o stare de hipnoză profundă.

Aceste modificări de activitate electrică concordă cu evoluția indexului BIS (fig. nr. 4) cu valori sub 40 pentru perioada inducției.

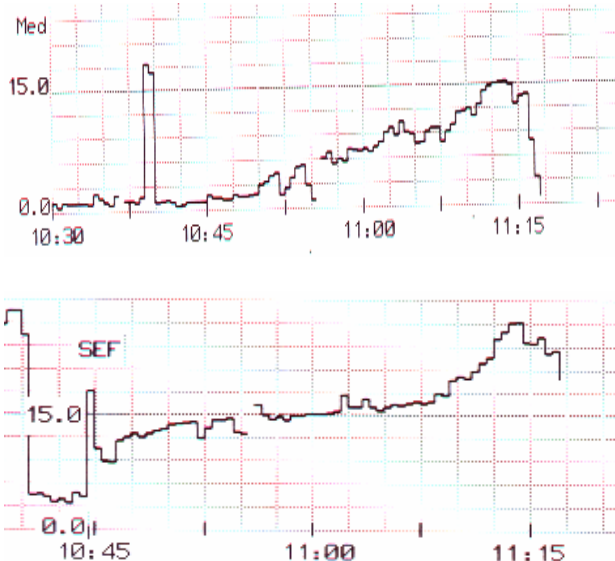


Figura 3. Evoluția trendului FM și SEF.

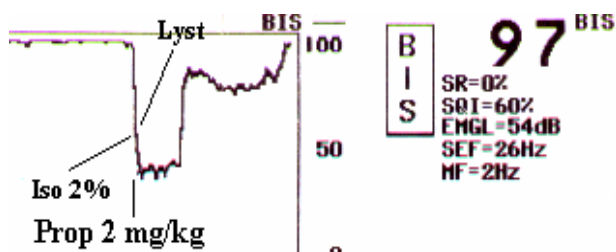


Figura 4. Evoluția BIS la coinducția midazolam propofol. Administrarea relaxantului pentru intubație s-a făcut pe panta descendentă a evoluției BIS, iar intubația nu a afectat tendința descrescătoare a BIS. De menționat că incizia nu a modificat valorile EEG.

În figura nr 5. este prezentată o altă coinducție cu o evoluție asemănătoare celei descrise anterior. La inducție se ajunge la valori de BIS sub 40. realizarea intubației după atingerea valorilor minime va genera un fenomen de „trezire” corticală. Nu este vorba de o trezire reală ci este o consecință a stimulării vegetative consecutive plasării sondei de intubație care va genera o activitate corticală. În figura nr. 6 în medalion se observă reacția SEF la IOT.

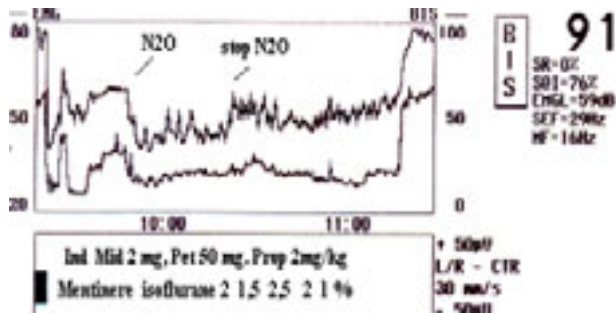


Figura 5. Dacă la coinducție se obțin aceleași valori, în acest caz intubația a fost realizată după obținerea valorilor minime. Se observă pe evoluția BIS o creștere a activității corticale cu valori de 75 BIS.

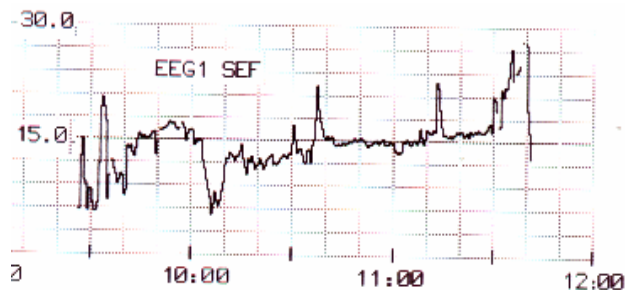
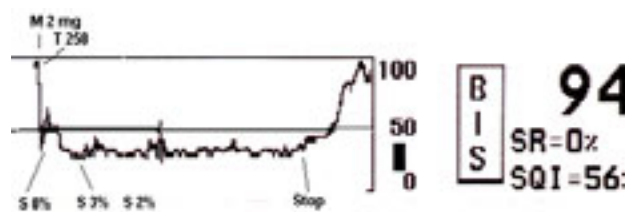


Figura 6. În medalion se observă creșterea valorilor SEF la valori 21 Hz după plasarea sondei de intubație.

Coinducția midazolam 2 mg cu thiopental 3 mg/kg la 120 secunde generează o hipnoză eficientă după cum se poate observa în figura nr 7. Realizarea unei bune hipnoze prin coinducție se bazează pe sinergismul celor două substanțe.

Figura 7



Ordinea de administrare este importantă. Astfel dacă administrăm thiopental urmat de midazolam nu obținem același rezultat după cum se poate vedea din figura nr .8.

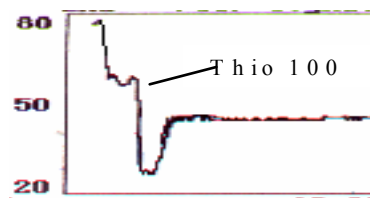


Figura 8. Inducție cu Thiopental 3,5 mg/kg, urmată de administrarea a 3 mg midazolam. Este nevoie de 100 mg thiopental pentru a obține nivelul hipnotic BIS de 20.

Explicația acestui comportament ține de perioada de redistribuție a thiopentalului care este rapidă cu scăderea concentrației în compartimentul de efect. Cantitatea mică de midazolam nu poate aprofunda starea de hipnoză.



Figura 9. Evoluția SEF la inducție.

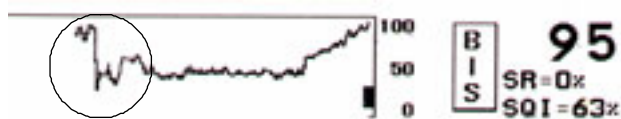
Se observă că, după scăderea inițială a frecvenței la valori de 10 Hz, urmează o creștere peste valori de 15 Hz. După administrarea repetată de thiopental urmează reducerea frecvențelor sub 10 Hz ceea ce reprezintă o hipnoză anestezică bună.

Utilizarea coinducției midazolam cu thiopental la 2 mg/kg nu conferă o hipnoză suficientă, cu trezirea pacientului între momentul inducției și cel al pornirii agentului volatile, după cum putem observa în figura nr.10.



**Figura 10.** Inducție cu thiopental 2 mg /kg. În stg avem aspectul BIS. În centru este traseul EEG cu valorile derivate (MF și SEF) iar în dr avem histograma cerebrală a momentului.

Coinducția midazolam etomidat se înscrie în același model al sinergismului. Dacă pentru inducție este nevoie de 0,3 mg/kg etomidat, aplicând metoda coinducției cu midazolam se obține un nivel hipnotic eficient și la doze mai mici după cum se poate observa în figura nr 11.



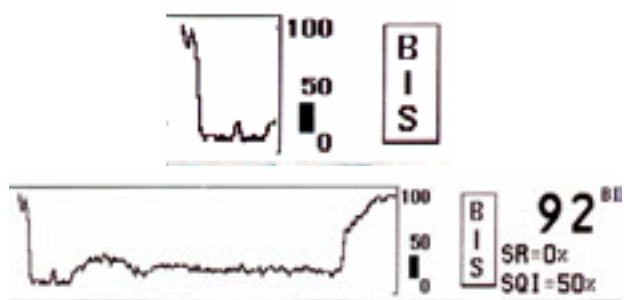
**Figura 11.** Coinducție midazolam 2 mg cu etomidat 0,2 mg/kg

Studiul farmacodinamicii inducției anestezice ne arată realizarea unui nivel hipnotic bun urmat de un fenomen de trezire corticală. Acest episod este generat de momentul intubației traheale, moment cu generare de reacție vegetativă observată de altfel și prin evoluția hemodinamică.

O multitudine de cercetări au fost efectuate în sensul reducerii acestui episod generator potențial de aritmii cardiace sau chiar accidente vasculare prin creșterile de tensiune. Rezultatele obținute prin diferite combinații inductive prin cuplarea alfa-2 agoniștilor, a

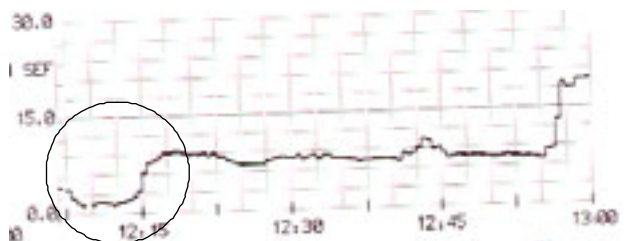
congenerilor de morfină nu și-au dovedit eficiența. Apariția anesteziei cu inducție rapidă (sevoflurane) poate surmonta acest fenomen ? Este o întrebare pe care ne-am pus-o și am modificat momentele inducției.

Se utilizează coinducția midazolam cu thiopental, propofol sau etomidat și în momentul instalării hipnozei clinice (valorile de BIS nu se modifică încă, ci numai aspectul traseului EEG) se administrează sevoflurane la concentrații de 6% pe ventilație spontană sau controlată pe o perioadă de 6-10 ventilații. După acest moment se administrează relaxantul continuându-se ventilația controlată. La momentul intubației avem un nivel anestezic optim cu reacție vegetativă mult diminuată după cum se poate observa în figura nr.12



**Figura 12.** Inducție propofol cu sevo 6% pentru 10 minute, urmat de sevo 3,5%

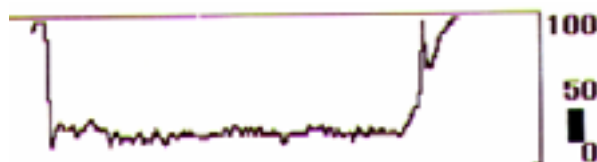
Datele obținute prin metoda BIS sunt confirmate de undele spectrului de putere după cum se poate observa în figura nr. 13



**Figura 13.** Pe evoluția trend-ului frecvenței laterale de bandă se poate observa nivelul scăzut al frecvenței la momentul intubației cu lipsa reacției "de trezire"

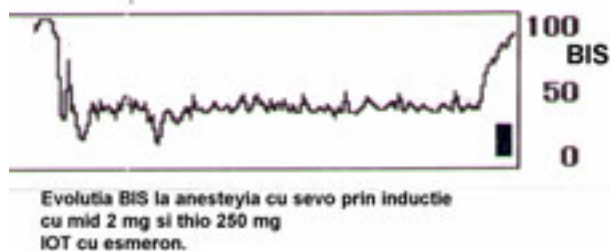
Ca argument al reacției hemodinamice diminuate avem și evoluția valorilor de tensiune arterială care au variat chiar în sens negativ, alura ventriculară prezentând o variație minimă.

Un alt exemplu de inducție cu propofol și sevofluran este reprezentat în figura nr.14



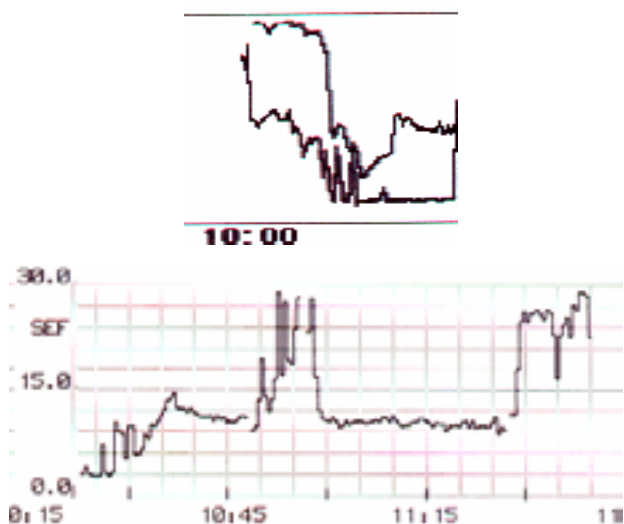
**Figura14.** Inducție propofol cu sevoflurane 6% . Reacția de intubație este minimă.

Sevofluranul cu solubilitatea redusă pe care o are prezintă o instalare rapidă. Cu toate acestea dacă se așteaptă nivelul minim de hipnoză pentru intubație vom avea o fază de reactivare corticală chiar în contextul utilizării de concentrații mari, de exemplu de 6% după cum se poate vedea în figura nr. 15.



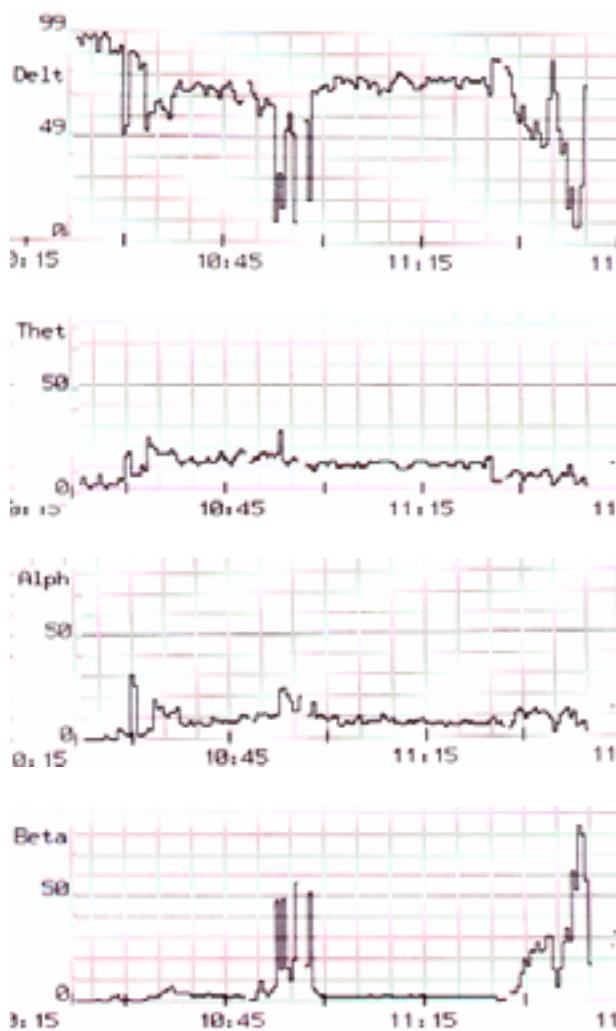
**Figura 15.** După o coinducție midazolam thiopental, intubația se produce la nivelul minim al hipnozei iar introducerea sevoflurane după IOT permite reacția de stimulare.

**Etomidat** este un hipnotic cu certe avantaje anestezice. Utilizarea individuală poate genera mioclonii de la grupe musculare izolate până la fenomene generalizate. De aceea se impune administrarea prealabilă de benzodiazepină. White precizează că administrarea prealabilă cu 2 minute a 1-2 mg etomidat previne apariția miocloniilor. Dozele hipnotice se află în fereastra de la 0,1 la 0,3 mg/kg. Profunzimea inițială pe indexul BIS sau pe spectrul de putere este aproape identică, ceea ce diferă este durata hipnozei. În figura nr 16 este prezentată evoluția BIS la o inducție cu 0,3 mg etomidat.



**Figura 16.** În stg se observă scăderea BIS la valori de 28, cu durată de hipnoză maximă de 15 minute. În dr avem evoluția SEF cu valori sub 9 Hz. Pentru 15 minute.

Toate cele patru unde precum și valorile derivate (SEF, MF) evoluează identic pe toată perioada anestezică. În figura nr 17 sunt prezentate trend-urile celor patru unde.



**Figura 17.** A se urmări evoluția puterii celor patru unde

Trebuie reamintit că undele delta și teta sunt caracteristice pentru hipnoza anestezică fără conotații patologice. Undele beta și într-o oarecare măsură undele alfa se întâlnesc în perioada de sedare superficială și stare vigیلă.

Dacă anestezistul urmărește atent starea de hipnoză clinică a pacientului și valorile indexului BIS, va constata o latență de 20-25 secunde între instalarea hipnozei și modificarea BIS. În același timp se constată modificarea traseului EEG cu apariția undelor cu amplitudine mare și frecvență redusă, cu toate că BIS rămâne la valori mari. Aceste diferențe se regăsesc la toate hipnoticele, însă decalajul de timp în cazul etomidatului este mult mai mare.

Cauza decalajului se deduce din modalitatea de analiză al programului. Acesta procesează traseul EEG pe perioade timp numite epoci. În situația în care analiza constată o modificare profundă a traseului o tratează ca artefact și nu o afișează. Numai dacă aceste modificări se păstrează pe parcursul altei epoci, valorile vor fi afișate. Între timp traseul se modifică rapid prin aprofundarea hipnozei și factorul de eroare se repetă. În momentul de stabilizare al traseului

valorile vor fi afișate. Acest mod de procesare explică decalajul de timp dintre hipnoza clinică și valorile afișate.

### Anestezia intravenoasă cu ketamină

Ketamina prezintă o manifestare electrică corticală aparte de celelalte hipnotice și anestezice. Diferențele sunt generate de locul și mecanismul de acțiune al substanței care lasă active centrele corticale și subcorticale, generând un traseu electric de cortex treaz. Hidestal <sup>5</sup> și Hirota <sup>7</sup> remarcă o creștere a valorilor dr BIS la administrarea de ketamină, fapt consemnat și de către Barrz care lucrând cu concentrații diferite de ketamină observă o diferență semnificativă între semnele clinice și cele de pe EEG.

Pentru evitarea fenomenelor psihodisleptice generate de ketamină se impune tehnica de coinducție prin utilizarea unei benzodiazepine, cel mai frecvent de midazolam.

Efectele electrice ale ketaminei se observă atât la inducție cât și la o administrare ulterioară pe parcursul derulării unei anestezii inhalatorii. Pentru exemplificare vom prezenta particularitățile prezentate la inducția anestezică. Administrarea de ketamină 2-3 mg/kg va genera după cum se poate observa în figura nr. 18 un aspect de pacient treaz.

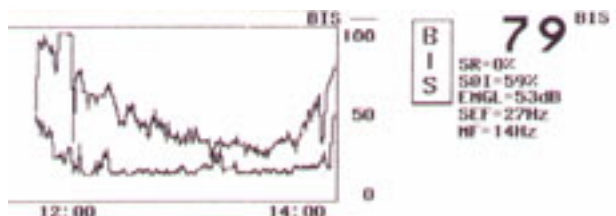


Figura 18. Inducție anestezică cu midazolam 2 mg urmat de administrarea a 2 mg/kg ketamină.

În medalion observăm o reducere a valorilor de BIS după administrarea de midazolam, urmat de creșterea activității la valori de 98 cu păstrarea în platou până la administrarea a 100 mg thiopental și introducerea de isofluran. Nivelul BIS ajunge greu la valori sub 50. de altfel analiza histogramei după cu se poate observa în figura 19.



Figura 19. În stânga evoluția BIS. În dreapta histograma la un BIS de 62

Se pot observa valorile SEF și MF (frecvență mediană) cu frecvențe peste 22Hz pentru SEF și peste

15 Hz pentru MF, caracteristice unei sedări superficiale. Studiul histogramei arată predominanța frecvențelor 18-22 Hz, fapt patognomonic pentru ketamină, ceea ce poate constitui chiar un fel de „amprentă” EEG a acestei substanțe. Este și motivul pentru care SEF se păstrează la valori mari.

Acest tip de activitate a fost pusă de unii cercetători pe seama activității musculaturii frontale (Hidestal 5) fapt infirmat de evoluția EMG (vezi figurile) ale cărei valori scad cu administrarea de ketamină. Cauza acestei manifestări se regăsește în stimularea simpatică creată de ketamină asupra reticulatului, intervenția mediației adrenergice precum și în activarea intensă a sistemului limbic în contextul unui cortex neinhibat.

Puterea undelor exprimată în  $\mu V^2$  prezintă o repartitie în domeniul undelor beta <sup>13</sup> cu toate că pacientul prezintă hipnoză și analgezie. De altfel și traseul EEG este un traseu de pacient cu sedare superficială (fig. nr. 20)



Figura 20. Aspectul EEG la valori BIS de 62.

Repetarea dozei de ketamină va genera manifestări în repetiție (fig. nr. 21) și administrarea de tiopental precum și introducerea de isofluran vor scădea cu dificultate valorile de BIS.



Figura 21. Repetarea dozei de ketamină. În dr aspectul histogramei

Se observă reducerea trend-ului dar cu păstrarea discrepanței dintre BIS de 60 și histogramă care redă o activitate beta intensă (frecvența între 13 și 30 Hz). precum și o activitate alfa (8-13 Hz).

## MONOINDUCȚIA

În comparație cu metoda coinducției, monoinducția nu produce aceleași efecte electrice cerebrale. În figura nr. 22 avem o inducție cu thiopental 3 mg/kg și observăm o reducere inițială minoră a valorilor de BIS, cu instalarea hipnozei clinice însă cu o sedare superficială. Revenirea rapidă la valori mai mari de

BIS se produce rapid datorită timpului mic de  $k_{00}$  al thiopentalului. Este nevoie de reinjecții de hipnotic și introducerea de sevoflurane pentru a ajunge la o hipnoză chirurgicală.

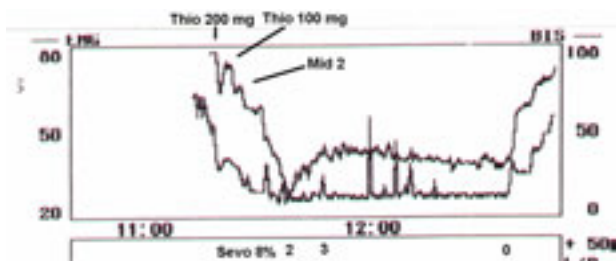


Figura 22. Trend-ul BIS la monoinducție cu thiopental.

Un alt exemplu de monoinducție cu 2,5 mg thiopental /kg este redat în figura 23.

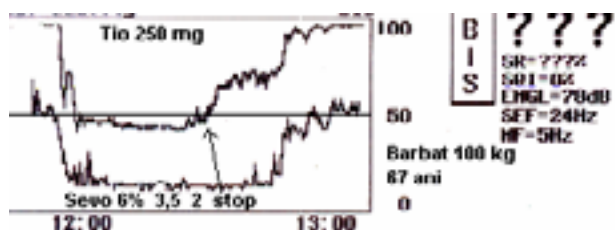


Figura 23. Se observă reducerea BIS la valori superioare față de o hipnoză chirurgicală eficientă, care necesită administrarea de sevoflurane pentru a ajunge la valori acceptabile.

Trend-ul frecvenței laterale de bandă (SEF) ne arată valori de peste 15 Hz la momentul inducției ceea ce denotă o hipnoză superficială, după cum se poate observa în figura nr.24

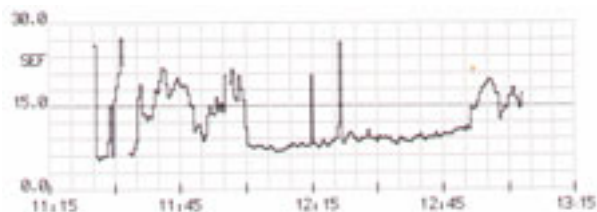


Figura 24. Se poate observa la momentul inducției prezența unor valori mari ale SEF cu frecvențe peste 20 hz. Activitatea electrică se reduce după intervenția sevofluranului.

Utilizarea de thiopental ca monoinducție chiar la doze mai mari de 3,5 mg/kg generează același tip de evoluție electrică după cum putem vedea în figura nr. 25.

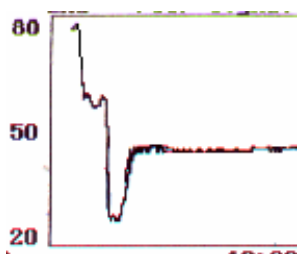


Figura 25

Administrarea unică de thiopental generează o depresie electrică în domeniul sedării și nu a hipnozei de tip chirurgical. Clinic pacientul este în hipnoză însă activitatea electrică este intensă. Histograma ne arată o repartiție în domeniul teta, alfa și beta. Cu o SEF peste 15 Hz după cum se vede în figura 26.

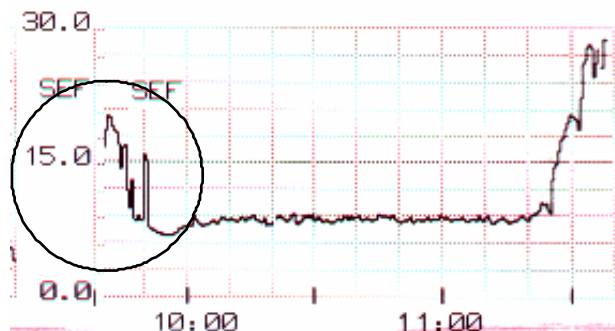


Figura 26. Pe parcursul inducției SEF se păstrează la valori ridicate, plasând pacientul în domeniul sedării și nu al hipnozei. Frecvențe cu valori peste 15 Hz sunt considerate mari. Este nevoie de suplimentare de anesthetic volatil sau solubil pentru a nu risca trezirea intraanestezică a pacientului.

Evoluțiile hemodinamicii în aceste momente sunt strâns legate de evoluția stării electrice corticale. Cu excepția unor pacienți cu hipertensiune arterială cu valori mari la care se observă variații mai mari sau mai mici de tensiune între momentul inducției hipnotice și cel al plasării sondei de intubație, la ceilalți pacienți diferențele sunt minime în situația administrării precoce de agent volatil. În această categorie sevoflurane prezintă cele mai multe avantaje.

În graficul următor (fig. nr. 27) sunt prezentate datele de hemodinamică obținute prin inducția cuplată cu sevoflurane.

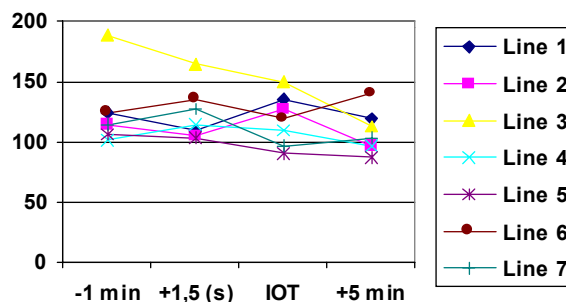


Figura 27. Evoluția valorilor de tensiune arterială maximă în patru momente ale inducției: înaintea hipnozei, pe parcursul hipnozei, după IOT și la 5 minute după IOT. Valorile au fost obținute în situația administrării precoce a sevofluranului la concentrație de 6%.

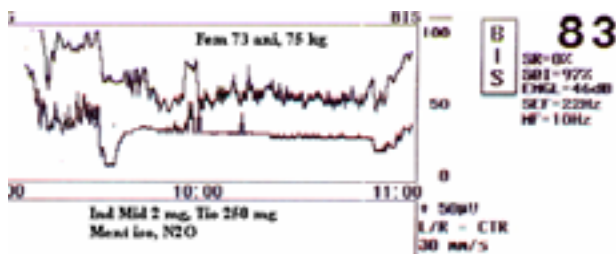
## INFLUENȚA PROTOXIDULUI DE AZOT ASUPRA TRASEULUI EEG

Este cunoscută influența protoxidului asupra MAC-ului anestezicelor inhalatorii, în această relație existând o acțiune de tip aditiv. Una din explicații ar fi

modul similar de acțiune asupra membranei celulei nervoase.

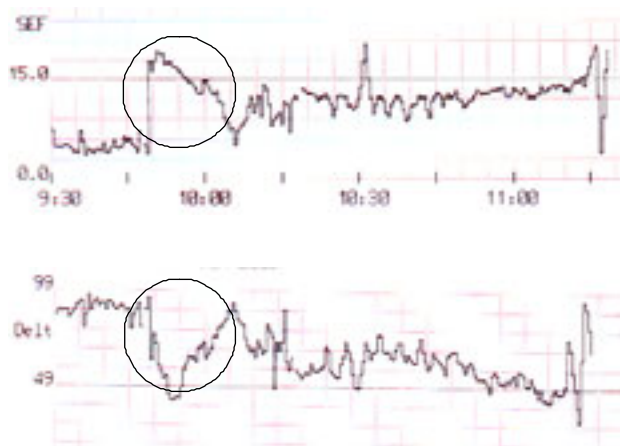
În ceea ce privește efectul farmacodinamic asupra EEG există date controversate ceea ce arată încă o dată complexitatea fenomenului electric cortical. Unii consideră că administrarea de protoxid de azot denaturează traseul EEG conferindu-i un aspect cu unde rapide și amplitudine redusă, fapt care face inoperante tehnicile de apreciere a gradului de deprimare EEG în perioada anestezică.

În studiile efectuate de noi am constatat diferențe în legătură cu momentul administrării de protoxid. Astfel, dacă el este administrat din momentul inducției anestezice, traseul EEG și valorile derivate ale histogramei vor arăta o hipnoză superficială, în contradicție cu starea clinică și evoluția hemodinamică. Intervine în aceste situații un fenomen de activare electrică cerebrală care generează unde frecvente și amplitudini reduse. Un astfel de trend al BIS este prezentat în figura nr. 28.



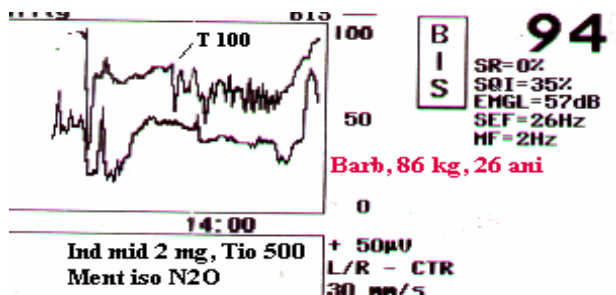
**Figura 28.** După inducția anestezică se introduce protoxidul și evoluția BIS are valori mari. Este necesară administrarea de thiopental pentru a reduce activitatea electrică.

Aceste observații ale BIS concordă cu evoluția puterii undelor delta și a SEF după cum se poate observa în figura 29.

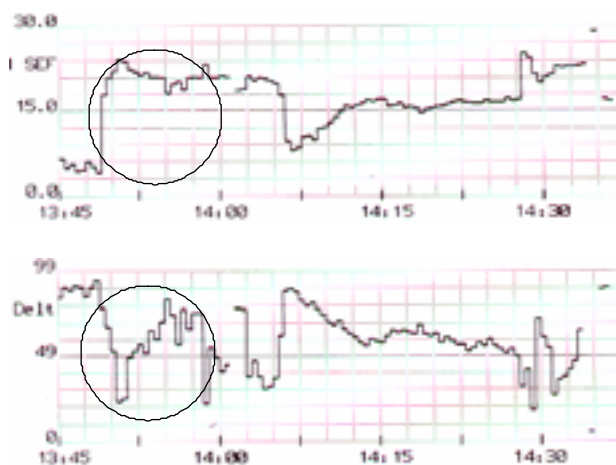


**Figura 29.** În partea superioară este prezentat trend-ul frecvenței mediane (SEF). Se observă în prima parte (medalion) valori mari ale SEF. În partea inferioară în medalion se observă reducerea puterii undelor delta.

Un alt exemplu este prezentat în figura 30.

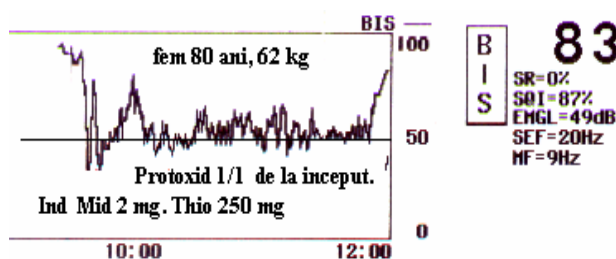


**Figura 30.** Administrarea imediată a protoxidului generează în anestezia cu isofluran valori mari ale BIS (trend-ul superior). Trend-ul inferior este electromiograma.



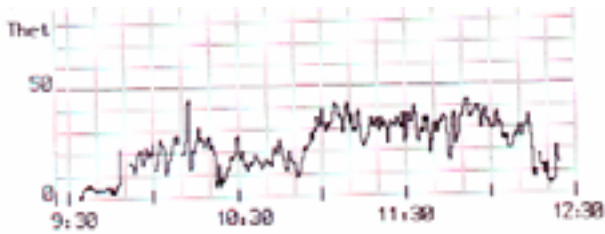
**Figura 31.** Efectele farmacodinamice ale combinației isofluran protoxid asupra trendului SEF (în partea superioară) și a puterii undelor delta (în partea inferioară). Administrarea de thiopental modifică numai tranzitoriu statusul electric cerebral.

Administrarea de protoxid imediat după inducție împreună cu isofluran 2% va genera o activitate electrică instabilă, cu variații mari ale valorilor de BIS în absența stimulului algic după cum se poate vedea în figura nr. 32. Evoluția hemodinamică este stabilă sub aspect de tensiune arterială și alură ventriculară.



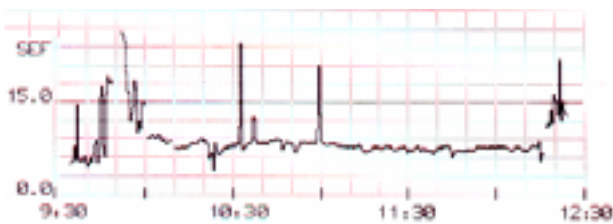
**Figura 32.** Evoluția ondulantă a BIS la valori peste 50. La jumătatea intervenției se oprește protoxidul. Modificarea BIS este nesemnificativă.

În comparație, evoluția spectrului de putere sesizează prezența sau absența protoxidului după cum se poate observa în figura nr. 33 unde este prezentată evoluția trend-ului undelor teta, banda de frecvență cea mai afectată de administrarea de protoxid.



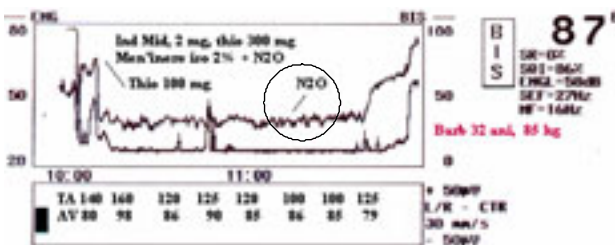
**Figura 33.** În prima parte avem protoxid. În a doua porțiune s-a renunțat la protoxid. Concentrația de isofluran a rămas neschimbată, unde teta de putere mare sunt indicatori de hipnoză.

Diferențe apar între BIS și histograma spectrului de putere în ceea ce privește gradul de depresie a activității cerebrale. BIS –ul cu valori peste 50 este în contradicție cu SEF care arată o hipnoză chirurgicală bună cu valori în jur de 9 -10 Hz. după cum se poate observa în figura 34



**Figura 34.** Trendul SEF se păstrează sub valori de 10 Hz.

Comportamentul electric cortical este diferit dacă protoxidul se administrează în momentul în care anestezia inhalatorie cu isofluran este stabilă. În acest sens prezentăm figura nr. 35.

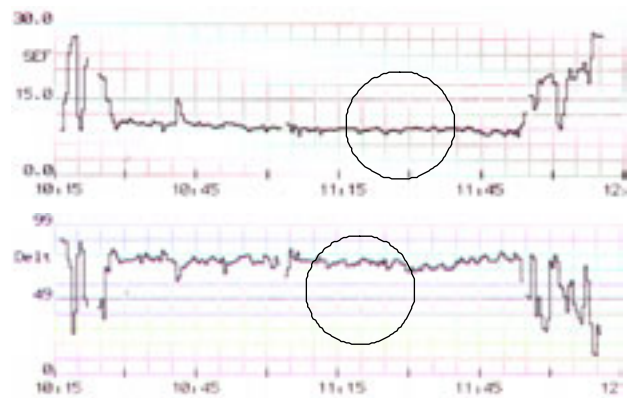


**Figura 35.** După stabilizarea anesteziei cu isofluran 2% se introduce protoxidul la concentrații 1/1 cu oxigenul. Se observă neinfluențarea trend-ului BIS.

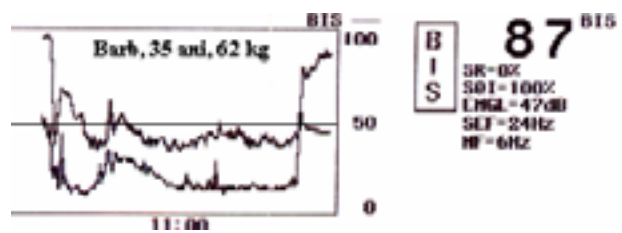
De altfel și histograma spectrului de putere nu este modificată de introducerea protoxidului după cum se observă în figura nr. 36.

Așa precum activitatea electrică este extrem de complexă ea nefiind repetitiv constantă suferă influența variată sub acțiunea combinațiilor anestezice. De aici nu face excepție nici comportamentul la anestezia cu protoxid. După cum se poate observa în figura nr. 37 în aceleași condiții de lucru cu protoxid din momentul inducției împreună cu isofluran avem un traseu BIS în domeniul hipnozei chirurgicale, situație care s-a întâlnit la multe cazuri. Este motivul pentru care mulți analiști sugerează incertă utilizarea nivelului

BIS ca un argument valabil în contextul anesteziei inhalatorii isofluran - protoxid.



**Figura 36.** Evoluția SEF și a undelor delta este nemodificată.



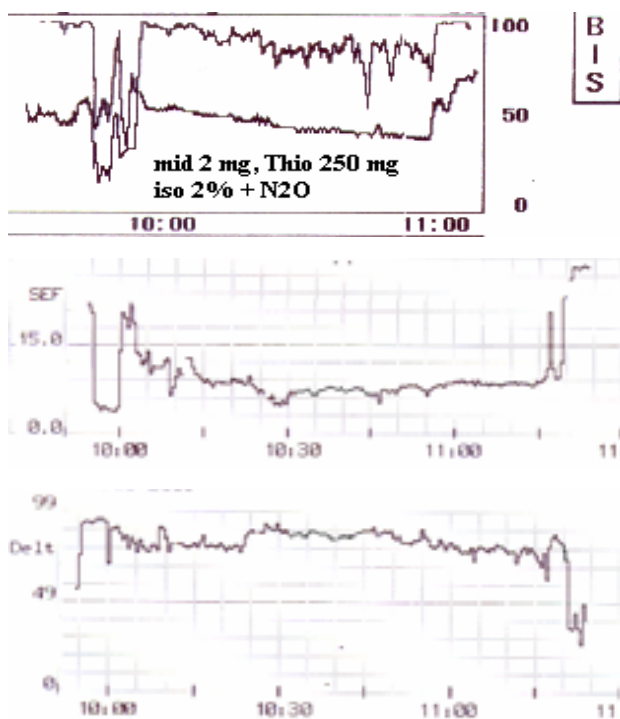
**Figura 37.** După inducția clinică a hipnozei se pornește isofluran 2% și protoxid/O<sub>2</sub> 1/1. După stabilizarea anesteziei avem un trend hipnotic BIS corespunzător.

## INADVERTENȚE CARE POT APARE ÎNTRE DIFERITE VALORI EEG

Urmărirea valorilor BIS este cea mai uzitată metodă de apreciere a hipnozei anestezice, el oferind un instrument ușor de interpretat și de cele mai multe ori de o mare acuratețe. Sunt situații însă în care valorile afișate pentru BIS sunt în contradicție cu starea clinică de hipnoză și cu starea hemodinamică a pacientului. Aceste inadvertențe apar în anestezia cu ketamină, dar și în situația combinării isofluranului cu protoxidul de azot, fapt deja relatat.

La valori discrepante ale BIS este interesant a se urmări manifestarea histogramei și repartiția spectrului de putere. În figura 38 observăm valori ridicate ale BIS în timp ce SEF și undele delta prezintă o hipnoză corespunzătoare stării clinice.

EMG –ul are o evoluție paralelă cu BIS la valori superioare celor unei hipnoze corecte. În partea inferioară avem trend-ul SEF care scade după inducție și se plasează ulterior la valori sub 10 Hz ceea ce denotă o bună hipnoză. Undele delta caracteristice somnului anestezic se prezintă la valori mari (peste 80) fapt care atestă o bună hipnoză. Urmărirea hemodinamică ne prezintă o stabilitate tensională în limita 125-135 mmHg.



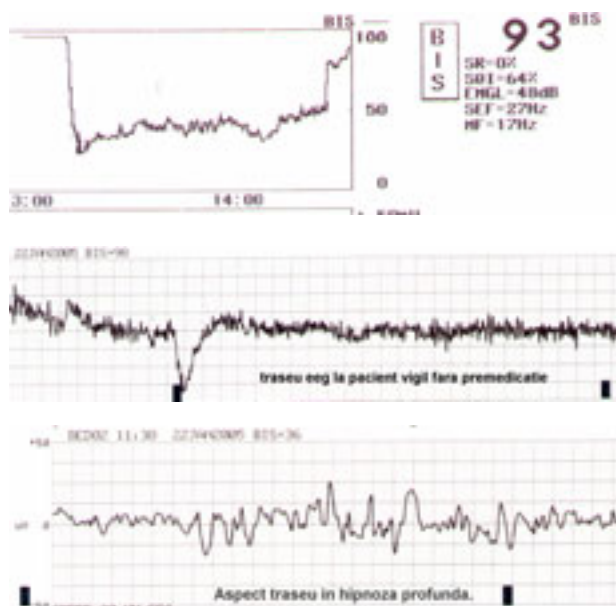
**Figura 38.** În stg avem trend-ul BIS care după inducție și administrare de protoxid cunoaște o creștere a activității electrice. Este nevoie de 100 mg thiopental pentru a reduce valorile BIS. În partea inferioară avem evoluția trend-ului SEF și a undelor delta.

## VIMA ȘI MODIFICĂRILE EEG

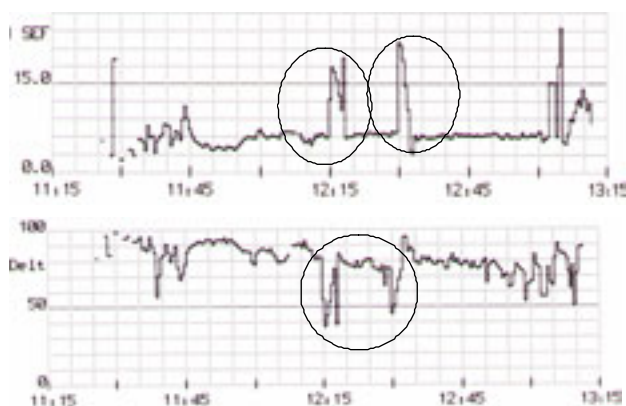
Anestezia totală inhalatorie prevede utilizarea în exclusivitate de agent inhalator pentru inducție și pentru menținere. Agentul inhalator utilizat pentru acest tip de anestezie este sevofluranul, o substanță cu o solubilitate redusă în sânge, motiv pentru care oferă o inducție rapidă. Nu este iritant al mucoaselor, fiind ușor tolerat de către pacient.

Tehnica de inducție și menținere are mai multe variante. În ceea ce urmează vom urmări o varietate a tehnicii numite a „Capacității vitale” Ea constă în cooperarea pacientului care este pus să ventileze amplu și rar la un flux crescut și o concentrație de 8% sevofluran pentru o perioadă de 6-8 minute. După 6 minute se poate proceda la intubația traheală sau la plasarea măștii laringiene, cu sau fără ajutorul unui relaxant muscular. Monitorizarea EEG este utilă pentru urmărirea gradului de depresie electrică corticală, după cum se poate observa în figura nr. 39.

Modificările histogramei ne prezintă un aspect de depresie electrică corticală. La inducție valorile SEF scad în jurul valorii de 2-3 Hz, în timp ce pe parcursul anesteziei la concentrații de 3,5% sevofluran valorile se păstrează în jur de 6 Hz, adică un nivel hipnotic bun. Undele delta care reprezintă un bun indicator al supresiei cerebrale se păstrează la valori de peste 80 (fig. nr. 40).



**Figura 39.** În partea stg este prezentat trend-ul BIS la anestezia VIMA. Jos este redat traseul EEG la pacientul vigیل și la un BIS de 36. Diferențele sunt evidente (colecție personală).



**Figura 40.** Trend-ul SEF (sus) și al undelor delta (jos) pe parcursul VIMA cu sevofluran. Croșetele din medaliaoane sunt generate de electrocauter.

Trebuie remarcat modul în care se petrece revenirea la activitatea electrică normală. Fenomenul este întâlnit la toate substanțele. Diferențe sunt în ceea ce privește timpul scurs de la întreruperea agentului anestezic și până la luarea de contact cu pacientul. Sevofluranul cu o cinetică rapidă prezintă o pantă aproape verticală a valorilor de BIS. Isofluranul are o pantă mai lentă.

Diferențele sunt date de proprietățile farmacocinetice ale substanțelor printre care putem enumera:

- gradul de solubilitate gaz sânge
- solubilitatea în lipide
- captarea și recaptarea tisulară
- timpii de echilibrare dintre compartimente.
- Clearance-ul substanțelor.

## TARGET CONTROLLED INFUSION ÎN CONTROL EEG

O tehnică anestezică des utilizată după introducerea seringilor automate cu program de livrare a substanței în vederea obținerii unei concentrații stabile în faza de steady state a volumului de distribuție este metoda infuziei cu controlul concentrației țintă (TCI). Cât de precis este programul și care este gradul de simulare al situațiilor reale este problema care poate fi rezolvată prin urmărirea efectelor farmacodinamice ale substanței administrate. În cazul hipnoticelor utilizarea modificărilor EEG odată cu instalarea hipnozei constituie o metodă bună de control al tehnicii. Trebuie avut în vedere că la ținta de concentrație de 3-4  $\mu\text{g/ml}$  propofol în momentul de echilibru al concentrațiilor (steady state) se realizează numai hipnoza. Analgezia necesită în cazul propofolului concentrații țintă de 16-18  $\mu\text{g/ml}$ , ceea ce ar necesita doze enorme de substanță. Este motivul pentru care este necesară cuplarea unui analgetic major de tipul fentanyl sau remifentanyl. Petidina este cu potență redusă și este de evitat la TIVA cu propofol.

Premedicația sau coinducția reduc concentrația necesară pierderii cunoștinței. Astfel la pacientul tânăr coinducția cu midazolam 2 mg reduce pragul LOC (pierderea conștiinței) de la 5,4 la 5  $\mu\text{g/ml}$ .

În vederea studiului am adopta programul de simulare a TCI cu propofol pentru o concentrație țintă de 3  $\mu\text{g/ml}$  ceea ce conferă o hipnoză medie. Am urmărit instalarea hipnozei prin monitorizarea indexului bispectral BIS și a histogramei spectrului de putere. Am utilizat un regim de 90 ml/h propofol fără nici o altă asociere medicamentoasă. Aplicată la pacienți cu greutatea diferite se constată (fig nr.41) că instalarea se produce în același moment al inducției însă gradul de profunzime al hipnozei este diferit.

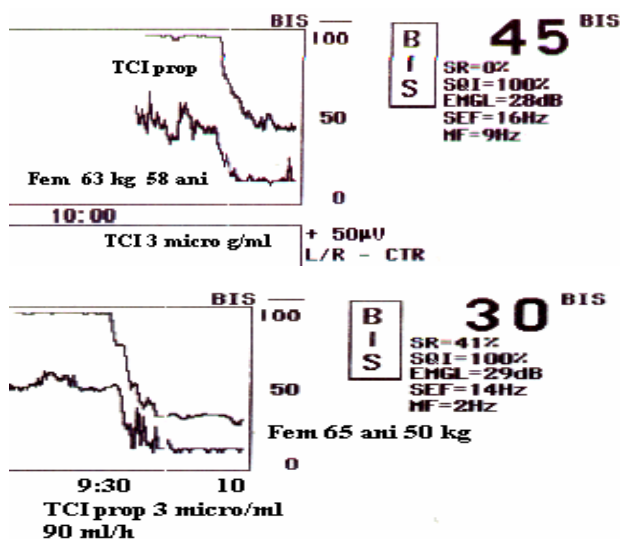


Figura 41.

Tehnică originală a TCI prevede o rată a infuziei de 1200 ml/h ceea ce înseamnă 20 ml/min. Astfel se realizează o creștere rapidă a concentrației în compartimentul central însă este însoțită de modificări hemodinamice și respiratorii mai exprimate la vârstnici. Consider că tehnica inducției lente numite și „mod gradual” de către Xavier<sup>2</sup> corespunde în întregime dezideratelor legate de o inducție plăcută cu minime modificări hemodinamice.

În contextul acestei inducții lente evoluția BIS are la bază modificările produse la nivelul spectrului de putere după cum se observă și în figura nr. 42.

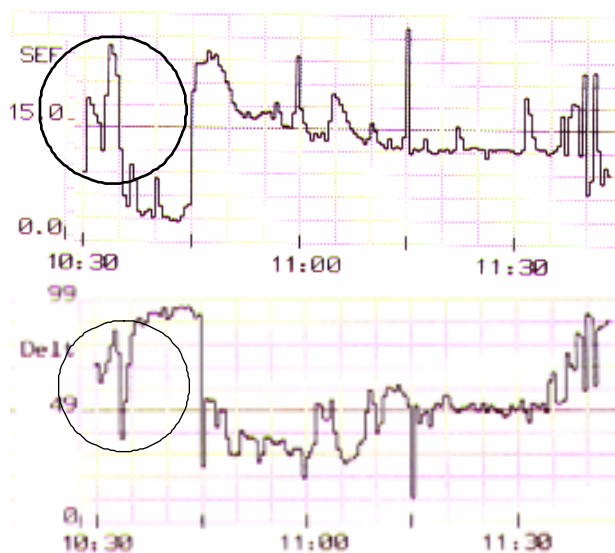


Figura 42. Evoluția SEF și a undelor delta.

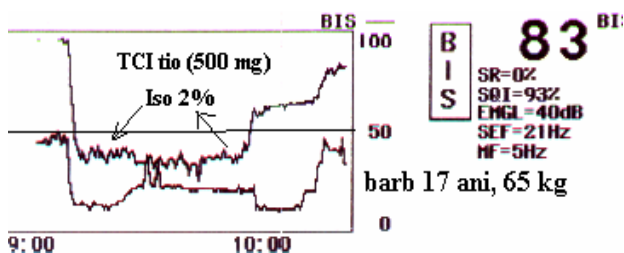
Modificările produse la debutul inducției cu variațiile valorilor de SEF și unde delta au fost observate și de Kuizenga<sup>8,9</sup> care ridică problema existenței a două compartimente de efect cu cinetică diferită sau fenomenul se datorează intervenției neuronilor inhibitori și excitatori afectați de către propofol la momente diferite.

Necesarul de propofol pentru un set point de BIS în jur de 40 este de 150-200  $\mu\text{g/kg/min}$ , variații ce depind de vârsta pacientului.<sup>10</sup>

Vârsta este un element important în stabilirea dozelor necesare pentru un set point anumit. Se consideră că realizarea LOC necesită o concentrație de 3-3,5  $\mu\text{g/ml}$  la nivelul compartimentului de efect. Acest necesar se reduce cu 0,24  $\mu\text{g/ml}$  pentru fiecare decadă de vârstă.

**Thiopentalul** este un barbituric cu un timp de efect rapid ( $k_{co}$  scurt) și care se pretează la administrarea în sistemul TCI. Fereastra terapeutică a thiopentalului este cuprinsă între 10 și 20  $\mu\text{g/ml}$  la nivelul compartimentului de efect. Datorită clearaceului redus, thiopentalul este mai puțin dependent de fluxul sanguin hepatic decât metohexitalul.<sup>1</sup> Eliminarea lui este hepatică prin oxidare și de aici dependența lui

de starea citocromului  $P_{450}$  și de activarea căii metabolice. Această eliminare redusă face ca administrarea continuă de thiopental să ducă la o acumulare cu efect pe prelungirea perioadei de revenire și exclude practic substanța din schemele de TCI. Pentru perioada de inducție a anesteziei am utilizat thiopentalul la o concentrație de efect în jur de 15  $\mu\text{g/ml}$ . Pentru inducția cu încărcare de ordin zero (administrare lentă) ritmul de administrare a fost de 70 mg/min timp de 7 minute. Evoluția indexului bispectral este redată în figura nr. 43

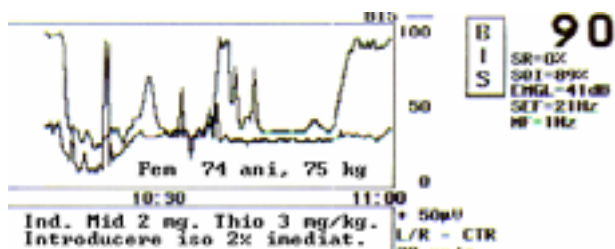


**Figura 43.** Monoinducția anestezică cu thiopental la un ritm de 70 mg/min. Itubația s-a realizat în jurul valorii de BIS 50. Nu s-au observat fenomene de activare corticală sau modificări hemodinamice. După scăderea valorii de BIS la 33 se constată tendința de stabilizare a BIS. Se introduce isofluranul 2% și trend-ul este menținut sub 40 BIS.

Intervenția fiind de o durată relativ redusă, la întreruperea anestezicului volatil se constată o prelungire a efectului hipnotic mult peste valorile corespunzătoare unei inducții prin bolus de 3-4 mg/kg thiopental.

Metoda TCI este intens utilizată în special în chirurgia de zi. Combinația ideală pentru astfel de intervenții este între propofol și remifentanil. Trebuie reținut faptul că propofolul în TCI asigură numai hipnoza nu și analgezia. Traseul EEG, în cazul nostru indexul BIS reflectă gradul de supresie electrică cerebrală. El este sensibil la activarea corticală generată de un stimul dureros.

În cazurile menționate pacienții au prezentat ventilație spontană, deci fără curare. În acest context electromiograma nu a reacționat la stimulul algic. Se trage concluzia că EMG nu este un indicator de analgezie. În figura următoare (44) este prezentată diagrama BIS și EMG



**Figura 44.** Trend-ul EMG urmărește trend-ul BIS și este influențat de câmpul electric al aparatului electric. La pacientul vigیل valorile de EMG sunt de 56 dB în timp ce sub narcoză ajunge

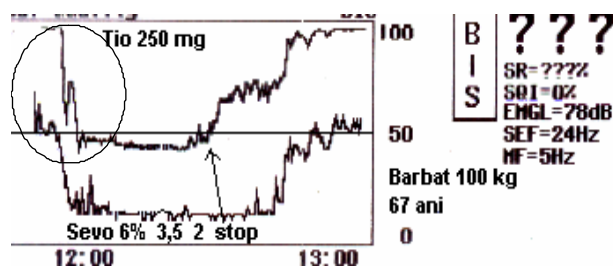
la 28 dB. (deci beli)

Sistemul TCI se dorește un echivalent al concentrației de pe vaporizoarele din anestezia inhalatorie. Modelul farmacocinetic se bazează<sup>6,11</sup> pe volumul de distribuție și concentrația plasmatică dorită.

## STUDIUL FARMACODINAMIC ÎNTRE TIOPENTAL ȘI PROPOFOL

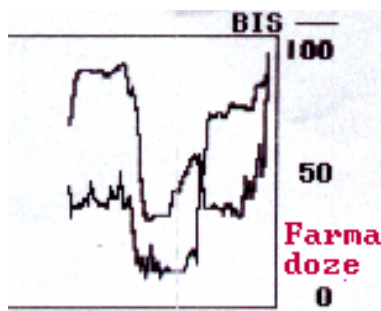
În legătură cu acțiunea hipnoticelor compartimentul de efect adică sistemul nervos central (SNC) este extrem de mic și nu are efecte pe farmacocinetica substanțelor. Există o microconstantă denumită constanta de  $k_{eo}$  care reprezintă calea de eliminare din biofază adică din compartimentul de efect spre compartimentul central. După administrarea unui bolus, timpul de efect maxim al substanței este dependent de farmacocinetica ei (rapiditatea preluării din compartimentul central) și de această constantă de eliminare. O substanță cu o extracție plasmatică rapidă realizează mai repede o concentrație mare la nivelul biofazei. O extracție plasmatică rapidă și un  $t_{1/2k_{eo}}$  mai mic asigură realizarea rapidă a unei concentrații mari la nivelul SNC. Dintre substanțele anestezice cu acțiune rapidă sunt thiopentalul și propofolul, cu acțiune moderată sunt sufentanilul și fentanylul, în timp ce morfina are un timp lung de acțiune. Bazat pe aceste caracteristici trebuie avut în vedere momentul administrării acestor substanțe.

Traseul EEG și modificarea lui sub acțiunea substanțelor anestezice reprezintă un marker al efectului farmacodinamic al acestor substanțe. S-a observat un comportament diferit în funcție de diferitele asocieri anestezice a valorilor derivate ale analizei computerizate a traseului EEG. Prin studiul EEG se pot observa aceste diferențe farmacologice. De exemplu în cazul administrării de thiopental în bolus efectul acestuia este de scurtă durată după cum se poate observa în figura nr.45.



**Figura 45.** Se observă dispariția rapidă a efectului de supresie electrică cu apariția fenomenului de stimulare corticală.

La administrarea unui bolus de propofol timpul de acțiune este ușor prelungit după cum observăm în figura nr. 46.



**Figura 46.** La administrarea unei doze de propofol în bolus timpul de efect maxim este prelungit, ceea ce permite o mai bună protecție contra efectului de activare corticală.

## CONCLUZII

Colectarea datelor activității corticale se face la nivel frontal, aici fiind centrul de integrare al percepției finale, aria de proiecție și decizie. Este zona în care se integrează elementele sistemului limbic cu activitatea senzorială și datele de memorie.

Prin utilizarea coinducției dozele de hipnotic sunt semnificativ reduse. Utilizarea sinergismului hipnoticelor oferă o serie de avantaje care se reflectă în componentă economică precum și în gestionarea eficientă a modificărilor hemodinamice atât de prezente la momentul inducției. Dacă reducerea activității electrice corticale până la suprimarea ei nu afectează (la dozele utilizate) performanța ulterioară, influența asupra activității hemodinamice este majoră. Doze mari, administrarea rapidă pot crea variații hemodinamice mari cu efecte imprevizibile asupra sistemului vascular. După o scădere a valorilor tensionale generată de administrarea rapidă sau masivă de hipnotic urmează reacția hipertensivă din momentul intubației traheale. Această variație brutală poate afecta un sistem vascular cu diferite tare preexistente. De aceea se recomandă:

- administrarea lentă a substanțelor
- utilizarea coinducției bazată pe cunoașterea timpului de efect maxim,
- introducerea agentului volatil în momentul instituirii hipnozei clinice
- pornirea seringii automate de administrare a hipnoticului în cazul metodei TIVA imediat după doza de inducție pentru a menține un nivel plasmatic optim.
- Utilizarea seringilor cu program de TCI la valori mai mari la inducție.
- Utilizarea măștilor laringiene care produc modificări minore la inserția lor.

Utilizarea aparatului de monitorizare a activității EEG nu este un moft, este o necesitate pentru o mai

bună supraveghere a funcțiilor vitale. În acest sens se poate utiliza indexul bispectral BIS precum și elementele spectrului de putere cu valorile derivate ale lui urmărirea concomitentă a mai multor variabile ne ajută la o mai bună gestionare a anesteziei, fapt deosebit de important în evoluția clinică a pacientului.

Dacă avem în vedere cele două mari categorii de anestezii, cea inhalatorie și cea intravenoasă, prima categorie este mult mai ușor de gestionat, fără riscul unei treziri intaanestezice, în timp ce anestezia intravenoasă necesită o pregătire și o permanentă supraveghere. Ea este supusă riscului trezirii intraanestezice cu apariția elementelor de memorie implicită sau explicită cu implicații asupra comportamentului ulterior al pacientului. Trebuie avut în vedere și implicarea anesteziei intravenoase în chirurgia ambulatorie și de o zi, cu sporirea riscurilor unei administrări inadecvate. De aceea acesta este domeniul în care monitorizarea supresiei corticale se impune ca o necesitate.

Dezavantajul este constituit de costurile unei monitorizări suplimentare a cărei utilități nu este pe deplin înțeleasă de toți managerii sanitari.

## BIBLIOGRAFIE

1. Morgan DJ, Blackmann GL. Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. Studies in surgical patients. *Anaesthesiology* 1983;54:468-9.
2. Xavier V. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target controlled infusion system. *Best Practice Research Clinical Anaesthesiology* 2000; 1(15):19-33.
3. Reckziegel A. *EJA* 2002; 9:19.
4. Arhem A. *EJA* 2002; 9:640-9.
5. Hidestal J, Reinstrup P. Ketamine increases the Bispectral Index. *Brit J of Anaesthesia* 1999;82:19.
6. Geptse E. Pharmacokinetic concept for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;1:4-12.
7. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, et al. The effect of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J of Anaesth* 1999; 16:417-23.
8. Kuizenga K, Kalkman CJ, Hennis P. Quantitative electroencephalographic analysis of the biphasic concentration effect relationship of propofol in surgical patients during epidural analgesia. *Brit J Anaesth* 1998; 80:725-32.
9. Kuizenga K, Kalkman CJ, Prost H, et al. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflufane. *Brit J Anaesth* 2001; 96:354-60.
10. White P. *Textbook of Intravenous Anaesthesia*, Williams & Wilkins, 1977.
11. Padfield N. *Total intravenous anaesthesia*. Reed Educational and Professional Publishing Ltd., 2000.
12. Tecău M. *Anestezia totală intravenoasă*. Teză de doctorat. Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București 2003.
13. Honnan D, Doherty D. A comparison of the effects of mild or moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass on the EEG bispectral index. *Eur J of Anaesth* 2000; 24:26.