

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.04.2011 • Poprawiono/Corrected: 19.07.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 26.07.2011

© Akademia Medycyny

Płeć a głębokość snu na podstawie indeksu bispektralnego (BIS) oraz słuchowych potencjałów wywołanych (AEP) w czasie znieczulenia ogólnego indukowanego wziewnie (VIMA) sewofluranem***Gender versus depth of anaesthesia (BIS, AEP) during volatile induction and maintenance anaesthesia (VIMA) with sevoflurane*****Piotr Skóra, Waldemar Machała**

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów, Łódź

Streszczenie

Wstęp. W większości wykonywanych znieczuleń ogólnych z użyciem anestetyków wziewnych, anestezjolog mniema o głębokości snu odnosząc ją do wartości minimalnego stężenia pęcherzykowego (MAC). MAC jest z kolei zależne od wieku, temperatury ciała, kwasicy, hipoksji, podawanych leków zwykle działających synergistycznie, ew. współistnienia ciąży. Przy tworzeniu grup badawczych w pracach klinicznych dotyczących MAC zazwyczaj nie brano pod uwagę płci. **Cel pracy.** Celem pracy było znalezienie odpowiedzi na pytania: 1. Czy istnieją różnice w stężeniu końcowo-wydechowym sewofluranu, po którym znika odruch rzęsowy pomiędzy kobietami i mężczyznami? 2. Czy głębokość snu (oceniana BIS i AEP) jest inna u kobiet i mężczyzn, jeżeli stężenie sewofluranu w mieszaninie oddechowej było zbliżone? **Materiał i metody.** Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej. Badania zostały przeprowadzone u pacjentów w I i II° stanu fizycznego wg ASA. Warunkiem kwalifikacji do badań był tryb operacji – jedynie pacjenci operowani w trybie planowym do operacji w obrębie kręgosłupa z wyłączeniem wszelkiego rodzaju obrażeń oraz operacji ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów: 30 kobiet i 30 mężczyzn, w wieku od 20 do 60 lat. Znieczulenie u wszystkich pacjentów miało podobny przebieg, było to znieczulenie ogólne indukowane wziewnie, techniką wzrastającego stężenia (VIMA). Głębokość snu oceniano jednocześnie monitorem BIS i AEP. Końcowo-wydechowe stężenie sewofluranu odnoszono do wartości MAC (uwzględniając wiek chorego). **Wnioski.** Płeć nie jest czynnikiem wpływającym na wartość MAC. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 300-306.*

Słowa kluczowe: płeć, MAC sewofluranu, głębokość znieczulenia

Abstract

Background. In majority of volatile induced general anaesthetic procedures, an anaesthesiologist assesses the depth of anaesthesia on the basis of relation to minimum alveolar concentration (MAC). MAC, in turn, depends on age, body temperature, acid-base status, hypoxia, co-administered drugs which, as a rule, are synergistic or coexisting pregnancy. Numerous scientific boards in their research dealing with MAC have usually paid little attention to gender factor in their patient pools. **Background and objective.** The goal of the study was to answer the following questions: 1. Are there any differences in the end-tidal sevoflurane concentrations at the instant of

loss of eyelash reflex between men and women? 2. Is the depth of anaesthesia (assessed by BIS and AEP) different in case of women and men if the concentration of sevoflurane in the breathing mixture was similar? **Material and methods.** The consent of the bioethics review board was obtained. The study was carried on the pool of patients who met the criteria ASA I or ASA II. The qualification condition comprised the operation mode - only the patients scheduled for elective surgical procedures on their spines and surrounding structures excluding trauma and operations of CNS. The research included 60 patients: 30 women and 30 men ranging from 20 to 60 years of age. All of them were anaesthetized in almost the same manner with the volatile induction with the increasing concentration and maintenance anaesthesia (VIMA). The depth of anaesthesia was assessed simultaneously using BIS and AEP index monitors. The end-tidal sevoflurane concentration was compared against the MAC value (taking the patient's age into account). **Conclusions.** Gender is not an influencing factor on MAC value. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 300-306.*

Keywords: tender, MAC sevoflurane, depth of anaesthesia, BIS, aepEX

Wstęp

Wkrótce po publicznym zademonstrowaniu pierwszego znieczulenia eterowego, J. Snow opisał i podzielił fizjologiczne i farmakologiczne następstwa inhalacji eteru dwuetylowego [1]. Obserwację Snowa można by uznać za pierwszą skalę oceny głębokości znieczulenia. W 1937 r. Guedel opracował własną czterostopniową skalę oceny głębokości snu anestetycznego, na podstawie obserwacji swoich i J. Snowa [2]. Skala ta zyskała powszechną aprobatę w praktyce znieczulenia eterowego.

Wprowadzenie do codziennej praktyki anestezjologicznej krótko działających anestetyków dożylnych oraz środków zwiotczających mięśnie, spowodowało ograniczenie przydatności skali Guedela w ocenie głębokości znieczulenia ogólnego. Utrzymanie odpowiedniej głębokości snu opiera się na podtrzymywaniu należącego stężenia anestetyku w mieszaninie oddechowej i obserwacji objawów płynących ze strony autonomicznego układu nerwowego. Utrzymanie odpowiedniego stężenia płuczkowego jest swego rodzaju zawierzeniem latom doświadczeń związanych z określeniem MAC (*minimal alveolar concentration* - MAC).

Używane obecnie monitory w aparatach do znieczulenia pozwalają na kontrolowanie stężenia anestetyku w powietrzu końcowo-wydechowym w czasie rzeczywistym. Choć nie można bezpośrednio przełożyć wyników tego pomiaru na ocenę głębokości znieczulenia, znana jest współzależność między wartością stężenia danego anestetyku wziewnego, a jego zdolnością dla zapewnienia oczekiwanych składowych znieczulenia. Jest to koncepcja MAC. W 1963 r. Eger

i Merkel po raz pierwszy zauważyli zależność między klinicznym efektem działania anestetyku wziewnego, a jego stężeniem końcowo-wydechowym [3]. Obecnie pojęciem tym (MAC) określamy średnie stężenie płuczkowe, które u 50% badanej populacji powoduje zablokowanie nocycyptycznego odruchu ruchowego, w wyniku działania bodźca.

Przeprowadzone badania potwierdzają istnienie wzajemnych zależności między stężeniem końcowo-wydechowym użytego anestetyku wziewnego, a wartością BIS [4]. Podobna korelacja niestety nie odnosi się do sytuacji, gdy do znieczulenia użyto wyłącznie anestetyków dożylnych. Indywidualna wartość MAC w ponad 95% badanej populacji nie odbiega od MAC₅₀ o wartość większą niż 15%. Już z samego założenia wynika, że stężenie anestetyku wziewnego odpowiadające stężeniu 1 MAC, nie wystarczy do zablokowania reakcji ruchowej w odpowiedzi na bodziec bólowy u wszystkich chorych. Jednak jest pewnym, że w czasie operacji chory nie odzyska świadomości z powodu zbyt płytkiego znieczulenia, bo stężenie końcowo-wydechowe wymagane do wystąpienia niepamięci i utraty świadomości jest mniejsze: MAC-awake < MAC [5]. Koncepcja MAC-awake została sformułowana przez Stoeltinga w 1970 r. [6]. MAC-awake jest średnim stężeniem płuczkowym, przy którym połowa poddanych anestezji ludzi obudzi się w odpowiedzi na głos lub ból. Wartość MAC-awake dla współcześnie stosowanych wziewnych leków znieczulających zawiera się w przedziale od 0,33 do 0,6 MAC. Modyfikujący wpływ na MAC takich czynników jak: wiek, ciąża, temperatura, analgetyki opioidowe jest powszechnie ugruntowany i potwierdzony licznymi badaniami klinicznymi [7-10]. Od pewnego czasu można spotkać się z opinią, że ból

po standardowym bodźcu nocyceptywnym jest silniej odczuwany przez kobiety niż przez mężczyzn [7-10]. Pozwala to wysnuć przesłanki kliniczne o odmiennej wrażliwości na anestetyki wziewne mężczyzn i kobiet.

Cel pracy

Celem pracy było znalezienie odpowiedzi na pytania:

1. Czy istnieją zależne od płci różnice stężenia końcowo-wydechowego sewofluranu, po którym znika odruch rzęsowy?
2. Czy głębokość snu, oceniana za pomocą indeksu bispektralnego (BIS) i słuchowych potencjałów wywołanych (AEP), jest inna u kobiet i u mężczyzn, jeżeli stężenie sewofluranu w mieszaninie oddechowej było zbliżone?

Materiał i metoda

Badania zostały przeprowadzone za zgodą Komisji Bioetyki, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Badania zostały przeprowadzone u chorych w I i II stopniu stanu fizycznego wg ASA. Warunkiem kwalifikacji do badań był tryb operacji – tylko chorzy operowani w trybie planowym, do operacji w obrębie kręgosłupa z wyłączeniem wszelkiego rodzaju obrażeń oraz operacji ośrodkowego układu nerwowego (mózg i rdzeń kręgowy). W badaniu wzięło udział 60 chorych: 30 kobiet i 30 mężczyzn, w wieku od 20 do 65 lat.

W premedykacji podawano doustnie midazolam w dawce 0,1-0,3 mg/kg m.c. na 0,5 godziny przed przywiezieniem na salę operacyjną. Na sali operacyjnej rozpoczynano monitorowanie czynności życiowych, wprowadzano kaniulę do żyły, przetaczano zbilansowane roztwory krystaloidów i przyklejano elektrody BIS i AEP oraz zakładano słuchawki AEP i rozpoczynano monitorowanie BIS i AEP. Znieczulenie u wszystkich chorych miało podobny przebieg, było to znieczulenie ogólne indukowane wziewnie (VIMA). Indukcja znieczulenia miała następujący przebieg: natlenienie bierne 3-5 minut, fentanyl 1-3 µg/kg m.c., atropina 0,015 mg/kg m.c. Po ok. 5-7 minutach natleniania biernego podawany był sewofluran; od stężenia 0,3%/obj. Stężenie sewofluranu zwiększano o 100% (podwajano), co 8-15 oddechów. Odruch rzęsowy znikał zwykle po 3-5 minutach (najczęściej przy stężeniu 2,4%/obj.). Po zniknięciu odruchu rzęsowego podwyższano stężenie sewofluranu o połowę,

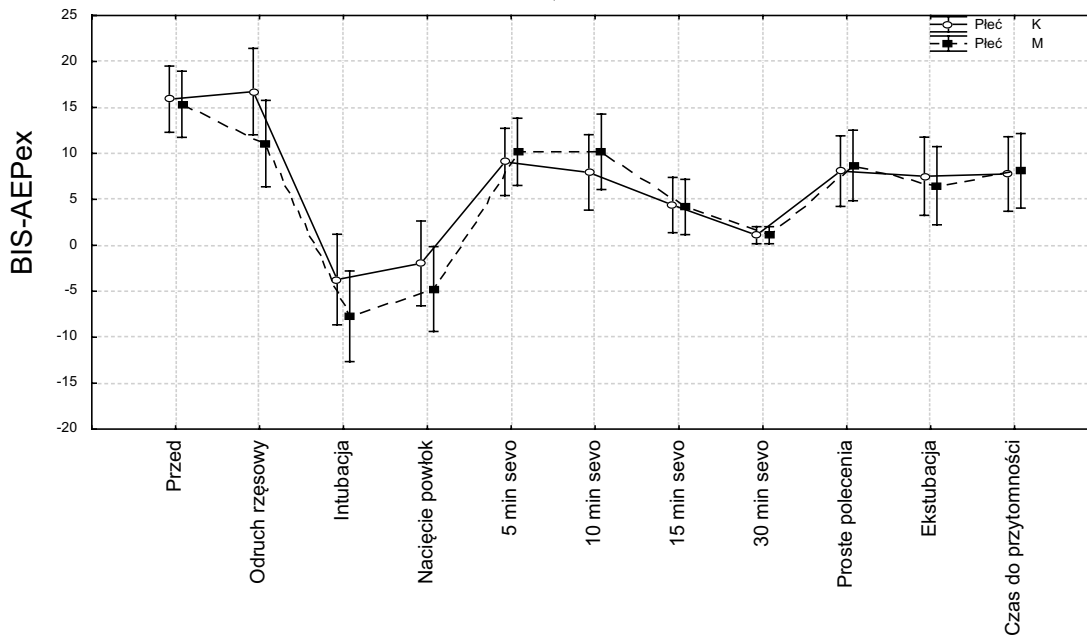
zwykle z 2,4 do 3,6%/obj. i po wyznaczeniu bodźca supramaksymalnego rozpoczynano monitorowanie TOF oraz podawano rokuronium w dawce 0,6 mg/kg. Podtrzymanie znieczulenia polegało na: ustaleniu składu mieszaniny oddechowej w taki sposób, aby stężenie tlenu było nie mniejsze niż 40% (mieszanina tlenu i powietrza), a dopływ świeżych gazów spełniał kryteria LFA (low flow anaesthesia, znieczulenia z małym dopływem świeżych gazów) i wynosił 2 l/min. W czasie LFA utrzymywano stężenie sewofluranu w taki sposób, aby jego stężenie końcowo-wydechowe wynosiło 1 MAC (1 MAC odnoszone było do wieku chorego i wyrażone w %/obj.). Leki przeciwbólowe (fentanyl) były podawane w dawkach jednorazowych po 0,05-0,1 mg - w zależności od wystąpienia klinicznych wykładników bólu. Zakończenie znieczulenia polegało na, zaprzestaniu podania sewofluranu na 5 minut przed końcem procedury chirurgicznej i dostarczeniu tlenu do układu oddechowego o przepływie 6 l/min. W czasie znieczulenia monitorowano: EKG, HR, MAP metodą nieinwazyjną, SpO₂, ETCO₂, wdechowe i końcowo-wydechowe stężenie anestetyków wziewnych, przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Korelacja wartości BIS, AEPex oraz końcowo-wydechowego stężenia sewofluranu była badana w następujących punktach czasowych: T1 - przed indukcją znieczulenia, T2 - po zniknięciu odruchu rzęsowego, T3 - w czasie intubacji, T4 - po nacięciu powłok, T5 - 5 minut po wyłączeniu sewofluranu (przy FGF – 6 l/min), T6 - 10 minut po wyłączeniu sewofluranu (przy FGF – 6 l/min), T7 - 15 minut po wyłączeniu sewofluranu (przy FGF – 6 l/min), T8 - 30 minut po wyłączeniu sewofluranu (przy FGF – 6 l/min), T9 - po spełnieniu prostych poleceń, T10 - po ekstubacji.

Głębokość snu w czasie znieczulenia ogólnego była monitorowana za pomocą dwóch urządzeń: systemu BIS VISTA oraz systemu AEPex. Jako moment utraty przytomności przyjęto zniknięcie odruchu rzęsowego.

Do obliczeń wykorzystano **pakiet statystyczny STATISTICA PL** w wersji 9.0 PL (StatSoft, Tulsa, USA). We wszystkich przypadkach za istotne statystycznie uznawano prawdopodobieństwo popełnienia błędu typu alfa (p) mniejsze od 0,05.

Wyniki

Różnice BIS vs AEPex nie zależały od płci chorego. W żadnym z punktów czasowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic BIS vs AEPex, pomiędzy



Rycina 1. BIS vs AEPex w zależności od płci pacjentów
 Figure 1. BIS vs AEPex depending on the gender of the patients

Tabela 1. BIS vs AEPex w zależności od płci pacjenta
 Table 1. BIS vs AEPex depending on the gender of the patient

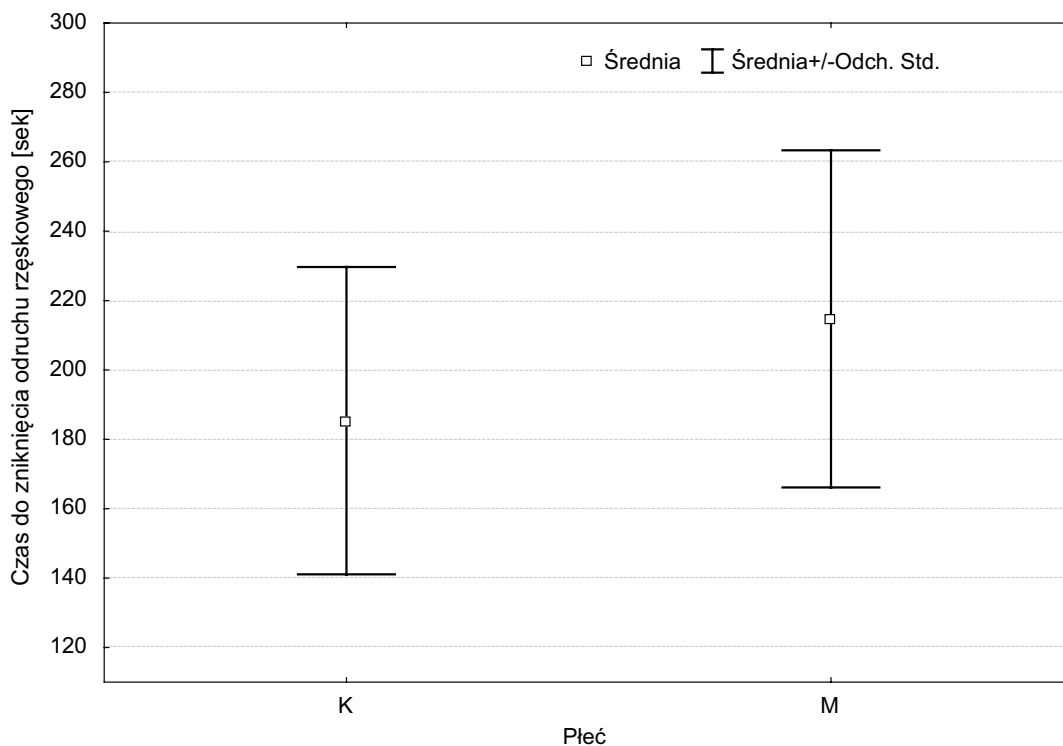
	Punkt czasowy	Średnia	-95,00%	+95,00%
Kobiety	Przed	15,90	12,30	19,50
	Zniknięcie odruchu rzęśowego	16,72	12,03	21,42
	Intubacja	-3,72	-8,65	1,20
	Nacięcie powłok	-1,97	-6,58	2,65
	5 min po wył. sewofluranu	9,07	5,41	12,73
	10 min po wył. sewofluranu	7,93	3,83	12,03
	15 min po wył. sewofluranu	4,38	1,37	7,39
	30 min po wył. sewofluranu	1,10	0,17	2,03
	Proste polecenia	8,07	4,23	11,91
	Ekstubacja	7,52	3,26	11,77
	Odzyskanie przytomności	7,76	3,71	11,81
Mężczyźni	Przed	15,34	11,74	18,94
	Zniknięcie odruchu rzęśowego	11,07	6,37	15,77
	Intubacja	-7,72	-12,65	-2,80
	Nacięcie powłok	-4,76	-9,37	-0,15
	5 min po wył. sewofluranu	10,17	6,52	13,83
	10 min po wył. sewofluranu	10,17	6,07	14,27
	15 min po wył. sewofluranu	4,17	1,17	7,18
	30 min po wył. sewofluranu	1,10	0,17	2,03
	Proste polecenia	8,69	4,85	12,53
	Ekstubacja	6,48	2,23	10,74
	Odzyskanie przytomności	8,10	4,05	12,16

kobietami i mężczyznami przez cały okres obserwacji. Różnice przedstawiono na rycinie 1 oraz podano w tabeli 1.

Stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy czas do zniknięcia odruchu rzęskowego u mężczyzn ($p = 0,02$). Czas do odzyskania przytomności nie różnił się jednak istotnie statystycznie. Wynik ten podano w tabeli 2 oraz przedstawiono na rycinie 2. Różnica końcowo-wydechowego stężenia sewofluranu i należnego MAC sewofluranu (w zależności od wieku), w chwili utraty odruchu rzęskowego nie była zależna od płci. Wynik ten podano w tabeli 2.

Dyskusja

Wpływ płci na farmakologiczne i farmakodynamiczne zmienne działania leków znieczulających nie był przedmiotem licznych badań klinicznych [11,12], pomimo istnienia danych klinicznych sugerujących występowanie takiego związku. Od pewnego czasu można spotkać się z opinią, że ból po standardowym bodźcu nocyceptywnym jest silniej odczuwany przez kobiety niż przez mężczyzn. W nurt takich stwierdzeń wpisał się Greif, który wykazał, że MAC dla desfluranu u kobiet jest o 20% wyższy aniżeli u mężczyzn.



Rycina 2. Czas zniknięcia odruchu rzęskowego w zależności od płci

Figure 2. Time of the disappearance of the eyelash reflex depending on the gender

Tabela 2. Zniknięcie odruchu rzęskowego i czas powrotu przytomności w odniesieniu do końcowo-wydechowego stężenia sewofluranu i MAC sewofluranu, w zależności od płci

Table 2. Disappearance of the eyelash reflex and time of return of consciousness in reference to the end-expiratory concentration of sevoflurane and MAC sevoflurane, depending on the gender

	Kobiety	Mężczyźni	p
Czas zniknięcia odruchu rzęskowego [sek]	185,37+/-44,31	214,72+/-48,58	0,02
Czas odzyskania przytomności [sek]	584,79+/-196,58	591,31+/-202,25	0,90
Sevo-MAC	0,91+/-0,31	0,83+/-0,57	0,49

Jednakże bodźcem supramaksymalnym w jego pracy nie było nacięcie skóry, lecz drażnienie prądem elektrycznym płatką usznego [13]. Wadhwa w swoim badaniu zmieniając rodzaj bodźca supramaksymalnego na klasyczny, czyli nacięcie skóry - nie potwierdził wyników pracy Greifa [14]. Oceniając fakt wystąpienia rozbieżności w otrzymanych przez autorów wynikach tej pracy, należałoby wziąć pod uwagę odmienne natężenie bodźców nocyceptywnych, a nawet ich brak. W badaniu własnym, w punkcie czasowym, w którym była utrata świadomości określona jako utrata odruchu rzęsowego, nie było stymulacji nocyceptywnej. Niemniej jednak należy zauważyć, że w pozostałych punktach czasowych takich jak: intubacja dotchawicza i klasyczny bodziec supramaksymalny, jakim było nacięcie skóry, przy rozpoczęciu zbiegu operacyjnego - występowały relatywnie bardzo silne bodźce nocyceptywne. Odmienne obserwacje autorów tej pracy w porównaniu do badania Greifa mogą również wynikać z odmiennych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych sewofluranu w porównaniu z desfluranem. Mając to na względzie należy zwrócić uwagę na pracę Goto i Nakaty, którzy badając MAC dla ksenonu uzyskali wręcz odmienne wyniki - mianowicie stwierdzili, że MAC u kobiet w podeszłym wieku było o 26% niższe niż u mężczyzn (w podobnym wieku) [15]. W badaniu stwierdzono istotnie statystycznie dłuższy czas do momentu zniknięcia odruchu rzęsowego u mężczyzn ($p = 0,02$). Pośrednio można przyjąć, że świadczy to o szybszym wyrównaniu stężenia sewofluranu w płucach i odpowiednio w mózgu u kobiet. Niemniej jednak wyciągnięcie na tej podstawie wniosku o niższym MAC u kobiet byłoby zbyt daleko idącym uproszczeniem, choć obserwacja taka, sama w sobie byłaby zgodna z wynikami badań Goto i Nakaty [15]. Według Maplesona [7], MAC ulega zmniejszeniu o około 6,0% na każdą dekadę, po pierwszym roku życia. Mając to na względzie, nie porównywano bezpośrednio wartości MAC w odniesieniu do płci. Jako punkt służący porównaniu przyjęto różnicę pomiędzy końcowo-wydechowym stężeniem sewofluranu w chwili utraty odruchu rzęsowego,

a wartością MAC należną dla wieku. Starając się w ten sposób wyeliminować rozbieżności w wartości MAC wynikające z różnego wieku badanych. Dodatkowo w żadnym z punktów czasowych badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic BIS vs AEPex pomiędzy mężczyznami i kobietami przez cały okres obserwacji. Również czas odzyskania przytomności nie różnił się istotnie statystycznie między kobietami i mężczyznami. Otrzymane wyniki mogą przemawiać za tezą o braku wpływu płci na MAC. Powyższa teza została również potwierdzona w badaniach Kodaki [16], który nie zauważył różnicy zależności pomiędzy płcią dla MAC awake sewofluranu, wyrażonym wartością BIS, w momencie utraty kontaktu słowno logicznego. Zostało to również potwierdzone przez badanie Katoh i Bito [17]. Podsumowując można stwierdzić, że choć istnieją przesłanki kliniczne mogące przemawiać za odmienną wrażliwością na anestetyki wziewne u mężczyzn i kobiet, to na podstawie prac klinicznych badających zagadnienie wpływu płci na różne aspekty MAC nie można tego jednoznacznie określić.

Wniosek

1. Płeć nie jest czynnikiem wpływającym na wartość MAC.

Adres korespondencyjny:

Piotr Skóra

Klinka Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Uniwersytecki Szpital Kliniczny

im. Wojskowej Akademii Medycznej

ul. Żeromskiego 113; 90-569 Łódź

☎ (+48) 42 63 93 501

✉ piotr.skora@umed.lodz.pl

waldemar@machala.info

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Snow J. On the inhalation of vapors of ether in surgical operations. London 1847. In: *Br J Anaesth* 1953;25:53-67.
2. Guedel AE. Inhalational anesthesia. A fundamental guide. New York: Macmillan; 1937.
3. Merkel G, Eger E. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. *Anesthesiology* 1963;24:346-57.
4. Wrobel M, Kreuer S, Wilhelm W. Bispectral index and desflurane concentration below 1 MAC. *Anaesthesist* 2000;53:36-40.
5. Kruszyński Z. Wykłady z anestezjologii i Intensywnej terapii. Znieczulenie ogólne. Zatorowość płucna. Warszawa: Państwowe Zakłady Wydawnictw Lekarskich; 2007.
6. Stoelting R, Longnecker D, Eger E. Minimum alveolar concentration in man on awakening from methoxyflurane, halothane ether and fluroxene anesthesia. *Anesthesiology* 1970;33:5-9.
7. Mapleson W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2003;76:179-85.
8. Gin T, Chan M. Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology* 1994; 81:829-32.
9. Antognini JG. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20°C. *Anesthesiology* 1993;78:1152-6.
10. White D. Uses of MAC. *Br J Anaesth* 2003;91:167-9.
11. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:241-59.
12. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001;86:183-8.
13. Greif R, Laciny S, Mokhtarani M, Doufas AG, Bakhshandeh M, Dorfer L, et al. Transcutaneous electrical stimulation of an auricular acupuncture point decreases anesthetic requirement. *Anesthesiology* 2002;96:306-12.
14. Wadhwa A, Durrani J, Sengupta P, Doufas AG, Sessler DI. Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men. *Anesthesiology* 2003;99:1062-5.
15. Goto T, Nakata Y, Morita S. The minimum alveolar concentration of Xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 2002;95:1129-32.
16. Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS. The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth Analg* 2005;101:377-81.
17. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000;92:55-61.