

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II**



**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICHE TERAPEUTICHE AVANZATE
XXVI CICLO**

Tesi di Dottorato di Ricerca

**POTENZIALI ACUSTICI EVOCATI (AEP): VALUTAZIONE DELLA
PROFONDITA' DELL'ANESTESIA NELLE DIVERSE TECNICHE
ANESTESIOLOGICHE.**

Candidato
Dott.ssa Natalia Grossi

Il Coordinatore
Chia.mo Prof. Andrea Renda

Indice

Awareness e profondità dell'anestesia	pag. 2
Meccanismi fisiologici della memoria	pag. 12
Conseguenze dell'awareness	pag. 20
Strumenti di monitoraggio della profondità dell'anestesia	pag. 26
Farmaci dell'anestesia e tecniche anestesiolgiche	pag. 42
Sperimentazione clinica	pag. 73
Risultati	pag. 80
Conclusioni	pag. 81

AWARENESS E PROFONDITA' DELL'ANESTESIA

Il termine Awareness viene utilizzato per spiegare la fenomenologia del "risveglio intraoperatorio", ovvero la rievocazione e memorizzazione di alcuni ricordi correlati all'intervento chirurgico e che la mente è in grado di registrare. Il ricordo può emergere dopo l'anestesia in modo spontaneo attraverso "la memoria dichiarativa o esplicita", oppure può essere rievocato attraverso il suggerimento al paziente di particolari parole anche a distanza di tempo attraverso la memoria implicita.

Alcuni studi affermano che il fenomeno occorre 1-2 casi ogni 1000 e che negli USA si stimino circa 30-40000 casi l'anno. L'awareness può verificarsi durante l'induzione in caso di un'intubazione difficoltosa o, nel corso del mantenimento, per dosi ridotte d'ipnotico e di analgesici. Altra

situazione è la fase di risveglio, per la sospensione precoce di anestetici con paziente curarizzato e coscienza parzialmente o totalmente integra, per cui il paziente non ha possibilità di avvisare che soffre per le manovre chirurgiche. E' evidente che, un episodio del genere produca ripercussioni psicologicamente tragiche, che esitano in tremori, ansia, e disturbi del sonno, con ripercussioni sul vivere quotidiano.

Uno studio recente ha proposto una nuova classificazione per l'awareness che si basa su ciò che i pazienti percepiscono:

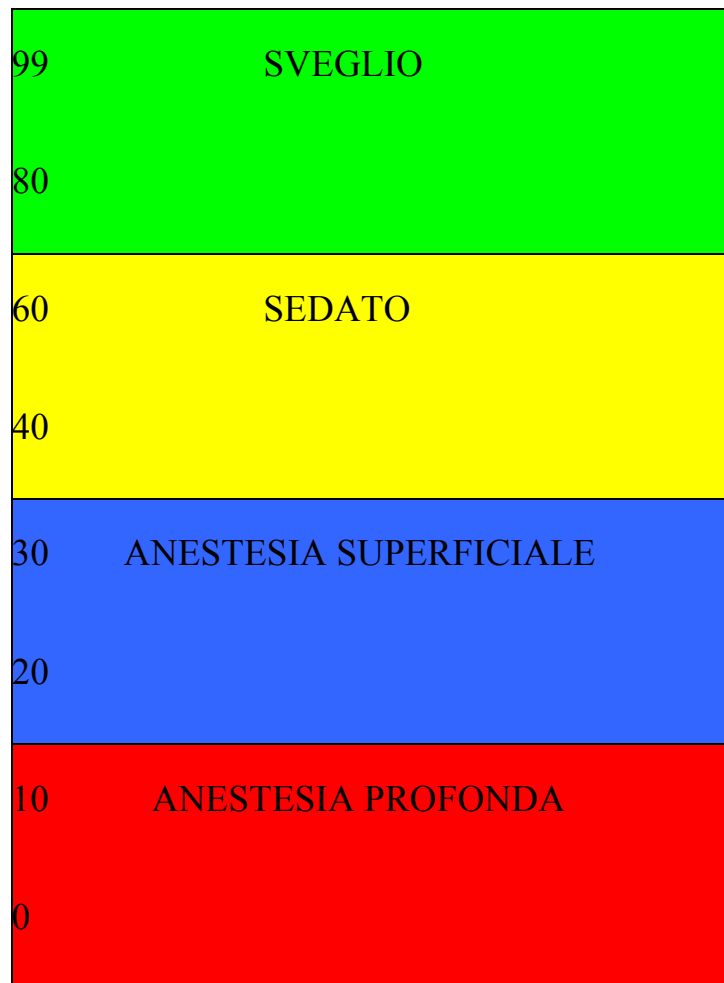
- CLASSE 0 : assenza di awareness
- CLASSE 1: percezioni uditive isolate
- CLASSE 2: percezioni tattili (manipolazioni chirurgiche, tubo)
- CLASSE 3: dolore
- CLASSE 4: paralisi
- CLASSE 5: paralisi e dolore

- CLASSE D: paziente riporta sensazioni di morte imminente, ansia..

Per la valutazione della profondità dell'anestesia tra i monitoraggi di routine, presenti in sala operatoria rientrano la MAC, l'EEG e l'AEP.

Il nostro studio si propone di valutare la profondità dell'anestesia, nelle diverse tecniche anestesiolgiche, monitorando il paziente attraverso i potenziali uditivi acustici (AEP) espressione delle risposte elettrofisiologiche del Sistema Nervoso ad un determinato stimolo uditivo, che si trasmette dalla coclea alla corteccia cerebrale. Si consideri che la via uditiva è il canale sensoriale metabolicamente più attivo, in quanto risulta l'ultimo ad essere soppresso durante l'anestesia. A tale scopo, i pazienti, sono stati monitorati con il sistema A-line, che utilizza un modello matematico auto regressivo con input esterni, detto ARX (auto regressive model with exogenous input); l'interpretazione è affidata ad un indice AAI (AEP-ARX index) che si suole rappresentare attraverso una forma grafica su scala che va da 0 a 100.

SCALA AAI



Bibliografia

1. Sebel PS, Bowdle TA et al. The incidence of awareness during anaesthesia : a multicenter United States. Study Anaesth Analg 2004; 99:833-9
2. Domino KB, Posner KI, Caplan RA, Cheney W Awareness during anaesthesia. A closed claims analysis. Anaesthesiology 1999; 90: 1053-61.
3. Ghoneim MM, Block RI. Learning and consciousness during general anaesthesia. Anaesthesiology 1992; 76: 279-305
4. Levinson BW. State of awareness during general anaesthesia . Preliminary communication . Br J Anesth. 1965; 37: 544-46.
5. McIntyre JWR. Awareness during general anaesthesia : preliminary observations. Can Anaesth Soc J 1966; 13: 495-99.

6. Awareness in cardiac anesthesia. Serfontein L. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Nov 25. [
7. Protocol for the BAG-RECALL clinical trial: a prospective, multi-center, randomized, controlled trial to determine whether a bispectral index-guided protocol is superior to an anesthesia gas-guided protocol in reducing intraoperative awareness with explicit recall in high risk surgical patients.
8. Avidan MS, Palanca BJ, Glick D, Jacobsohn E, Villafranca A, O'Connor M, Mashour GA, Study Group BR. *BMC Anesthesiol.* 2009 Nov 30;9(1):8.
9. The Effect of Bispectral Index Monitoring on Long-Term Survival in the B-Aware Trial. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. *Anesth Analg.* 2009 Nov 12.
10. Protocol for the "Michigan Awareness Control Study": A prospective, randomized, controlled trial comparing electronic

alerts based on bispectral index monitoring or minimum alveolar concentration for the prevention of intraoperative awareness. Mashour GA, Tremper KK, Avidan MS. BMC Anesthesiol. 2009 Nov 5;9:7

11. Posttraumatic Stress Disorder in Aware Patients from the B-Aware Trial. Leslie K, Chan MT, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ. Anesth Analg. 2009 Oct 27.

12. Alleged intraoperative awareness: a report of two cases. Sim J, Ahn W, Kim H. Eur J Anaesthesiol. 2009 Oct 23.

13. Bispectral Index Monitor Prevented Intraoperative Awareness During Partial Cardiopulmonary Bypass. Kunisawa T, Ueno M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009 Oct 9.

14. Etomidate targets alpha5 gamma-aminobutyric acid subtype A receptors to regulate synaptic plasticity and memory blockade.

Martin LJ, Oh GH, Orser BA. *Anesthesiology*. 2009 Nov;111(5):1025-35.

15. The incidence of intraoperative awareness in children: childhood awareness and recall evaluation. Malviya S, Galinkin JL, Bannister CF, Burke C, Zuk J, Popenhagen M, Brown S, Voepel-Lewis T. *Anesth Analg*. 2009 Nov;109(5):1421-7.

16. A Novel Classification Instrument for Intraoperative Awareness Events. Mashour GA, Esaki RK, Tremper KK, Glick DB, O'Connor M, Avidan MS. *Anesth Analg*. 2009 Aug 27.

17. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. Robins K, Lyons G. *Anesth Analg*. 2009 Sep;109(3):886-90.

18. Bispectral index during epidural puncture predicts anterograde amnesia in patients given midazolam premedication. Nakasuji M,

Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Wada M, Kawashima H. *J Anesth.* 2009;23(3):329-33.

19. A novel electronic algorithm for detecting potentially insufficient anesthesia: implications for the prevention of intraoperative awareness. Mashour GA, Esaki RK, Vandervest JC, Shanks A, Kheterpal S. *J Clin Monit Comput.* 2009 Oct;23(5):273-7.

20. Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. Zanner R, Pilge S, Kochs EF, Kreuzer M, Schneider G. *Br J Anaesth.* 2009 Sep;103(3):394-9.

21. Awareness during anesthesia: how sure can we be that the patient is sleeping indeed? Kotsovolis G, Komninos G. *Hippokratia.* 2009 Awareness and anaesthesia: think dose, think data. Nickalls RW, Mahajan RP. *Br J Anaesth.* 2010 Jan;104(1):1-2.

MECCANISMI FISIOLGICI DELLA MEMORIA

Già dall'inizio del XX secolo si ipotizzava un meccanismo elettrico nella formazione della memoria a lungo termine. Il sistema nervoso centrale per codificare e recuperare informazioni necessita di cambiamenti di attività e crescita di nuove sinapsi. Per comprendere dove e come avvengano queste modifiche è necessario riferirsi all'anatomia delle strutture implicate nella memoria.

Nell'ippocampo esistono tre vie eccitatorie principali mediate dal neurotrasmettitore glutammato:

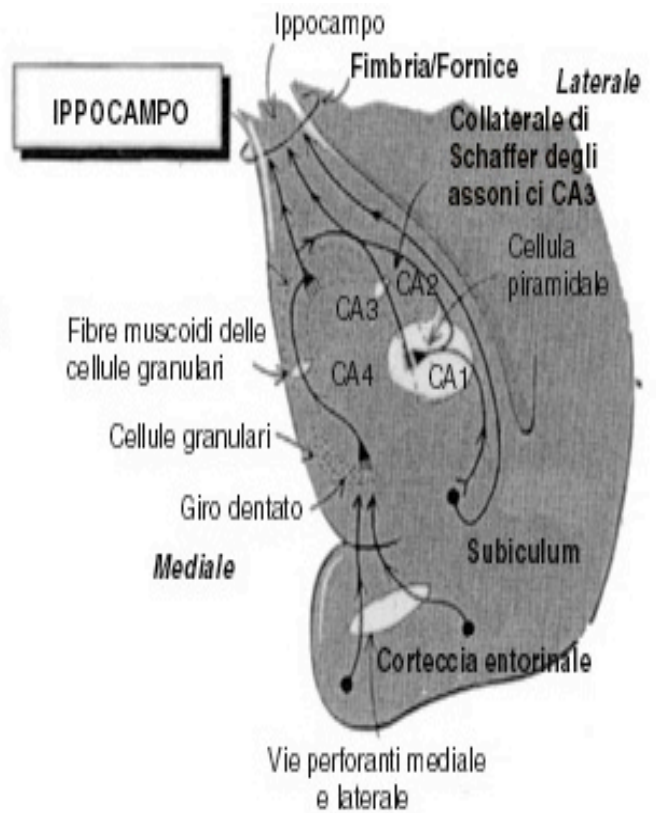
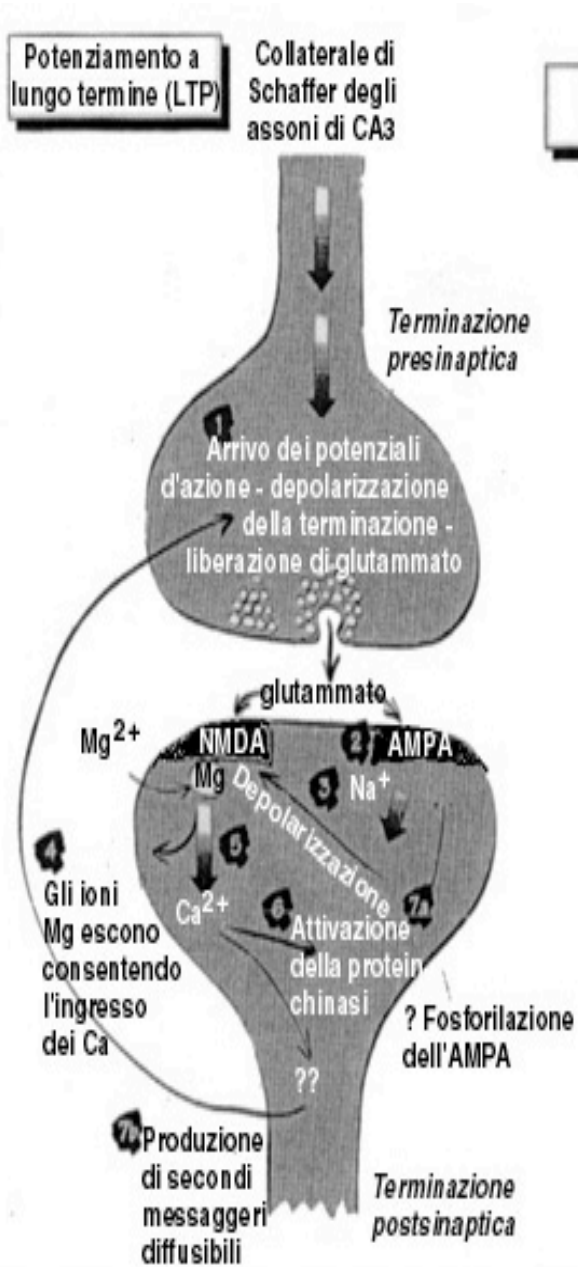
- La via perforante che dal subiculum proietta alle cellule granulari del giro dentato;
- Le fibre muscoidi che originano dagli assoni delle cellule granulari e proiettano alla regione dell'ippocampo;

- Le fibre collaterali di Schaeffer, collaterali eccitatorie che originano dai neuroni piramidali e si proiettano alla regione dell'ippocampo.

E' stato dimostrato che una breve stimolazione ad alta frequenza dell'afferenza delle fibre perforanti al giro dentato produce un aumento duraturo dei potenziali postsinaptici eccitatori, quest'effetto è stato chiamato potenziamento a lungo termine (long term potentiation LTP). In analogia con quanto accade in altre cellule l'attivazione neuronale è strettamente dipendente dalla concentrazione di calcio intracellulare nei neuroni sia pre che postsinaptici. Gli ioni calcio vengono mobilizzati dai depositi intracellulari ed entrano massivamente nella cellula attraverso canali ionici sulla membrana cellulare. L'innesco del processo che produce l'LTP dimostra che hanno un ruolo centrale i recettori ionotropici del glutammato NMDA permeabili al calcio oltre che al sodio e al potassio. Il canale è chiuso dal magnesio, il blocco viene rimosso quando il neurone postsinaptico si depolarizza, contemporaneamente aumenta il

rilascio del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato che potrà legarsi sul suo recettore NMDA producendo l'ingresso massivo di calcio nella cellula postsinaptica. Il meccanismo di induzione dell'LTP non è attribuibile esclusivamente alle correnti del calcio che entrano nella cellula dai recettori NMDA bensì da un fenomeno associativo che induce la depolarizzazione della cellula postsinaptica ad opera di altri recettori del glutammato quali gli AMPA e i recettori metabotropici. Infatti i recettori canale AMPA non sono voltaggio-dipendenti, ma sono attivati dal glutammato rilasciato nel vallo sinaptico e producono la corrente in ingresso di calcio che depolarizzando la cellula rimuove il blocco dell'ione magnesio. Queste caratteristiche dell'attivazione dell'LTP rendono ragione della cooperatività tra diverse fibre e della contemporaneità di scarica dei neuroni della associatività e specificità spazio temporale. Le modificazioni fisiologiche dell'LTP sono state quantificate come aumento della conduttanza sinaptica, ovvero un aumento sia dei quanti di neurotrasmettitore rilasciato dalla terminazione presinaptica sia da una

maggior risposta della cellula postsinaptica ad un singolo quanto. Queste modificazioni biochimiche rimangono stabili per un lungo periodo grazie alla plasticità sinaptica. Attualmente si pensa ad un ruolo della sintesi proteica nell'apprendimento e nella memoria. Una volta indotto l'LTP il calcio si lega alla calmodulina promuovendo l'attivazione a cascata di proteine calcio-calmodulina-dipendenti, attivando una adenilato-ciclastasi con produzione di AMP-ciclico. Una concentrazione elevata di AMP-ciclico nella cellula per un tempo sufficiente attiva la fosfochinasi A (PKA) che trasloca nel nucleo dove si lega alle proteine CREBs (cAMP responsive element binding proteins) dando inizio alla trascrizione di geni precoci immediati c-fos e c-jun. In seguito altre regioni geniche vengono attivate o inibite per dar luogo a modificazioni stabili nelle sintesi proteiche e stabilizzare l'informazione.



Bibliografia

1. Ghoneim MM, Drugs and Human memory *Anaesthesiology* 2004; 100(4)987-1002.
2. Lusting C, Hasher L. implicit memory is not immune to interference. *Psychological Bulletin* 2001; 127: (5)618-628.
3. Lubke GH, Kerssens C. Dependence of explicit and implicit memory on hipnotic state in trauma patients. *Anaesthesiology* 1999; 90: 670-80.
4. Schacter D.L., Chiu C.Y. implicit memory : a selective review. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 159-82.
5. Matthies H. In search of cellular mechanisms of memory. *Prog Neurobiol* 1989; 32: 277-349.

6. Long-term conceptual implicit memory: a decade of evidence.
Thomson DR, Milliken B, Smilek D. *Mem Cognit.* 2010
Jan;38(1):42-6.
7. Awareness in cardiac anesthesia. Serfontein L .*Curr Opin
anaesthesiol.* 2009 Nov 25.
8. Comparison of Spectral Entropy and Bispectral Index
Electroencephalography in Coronary Artery Bypass Graft Surgery.
Baulig W, Seifert B, Schmid ER, Schwarz U. *J Cardiothorac Vasc
Anesth.* 2009 Nov 26.
9. Awareness of knowledge or awareness of processing? Implications for
sleep-related memory consolidation. Yordanova J, Kolev V, Verleger
R. *Front Hum Neurosci.* 2009
10. Why a neuromaturational model of memory fails: Exuberant learning
in early infancy. Rovee-Collier C, Giles A. *Behav Processes.* 2009
Nov 27.

11. Implicit visual working memory. Magnussen S. Scand J Psychol. 2009 Dec;50(6):535-42.

12. An electrophysiological signature of unconscious recognition memory. Voss JL, Paller KA. Nat Neurosci. 2009 Mar;12(3):349-55.

CONSEGUENZE DELL' AWARENESS

Il recupero intraoperatorio della coscienza è un'esperienza descritta come “terrorizzante” che può determinare alterazioni emozionali molto intense fino ad una sindrome definita “disturbo post-traumatico da stress” ovvero PTSD. L'incidenza di awareness durante l'anestesia generale con i farmaci anestetici e le tecniche di anestesia moderna è dello 0,2% e varia nei differenti tipi di chirurgia: 1,5% nella cardiocirurgia, 0,4% nel taglio cesareo, e 0,4% negli altri tipi di chirurgia. I pazienti che hanno sperimentato il recupero intraoperatorio della coscienza durante l'anestesia generale, lo descrivono con percezioni uditive, sensazione di paralisi cosciente, ansia e panico. Circa il 70% di questi pazienti vivono l' awareness come un'esperienza spiacevole, cui fanno seguito disturbi del sonno (sogni agitati ed incubi) e flashback diurni che generano ansia. In una minoranza di casi si sviluppa la patologia definita “disturbo da stress post-traumatico”, caratterizzata da incubi notturni ricorrenti, ansia,

irritabilità e sensazione di morte, sintomi che possono persistere per mesi o per anni. La caratteristica di questa sindrome è lo svilupparsi della sintomatologia dopo l'esposizione ad un fattore traumatico esterno, che implica l'esperienza di un evento vissuto come minaccia di morte, di lesioni gravi o minacce in genere contro l'integrità fisica. La risposta della persona all'evento deve comprendere la sensazione di paura intensa, ed uno dei sintomi tipici è il continuo rivivere l'evento traumatico. Il PTSD si può manifestare a qualsiasi età, compresa l'infanzia e l'evento traumatico può essere rivissuto in vari modi. In genere la persona ha ricordi ricorrenti ed intrusivi o presenta sogni sgradevoli ricorrenti durante i quali si rievoca l'evento. In rari casi la persona vive stati dissociativi di varia durata, durante i quali si comporta come se stesse rivivendo l'evento. Spesso subito dopo l'esperienza traumatica inizia una riduzione della reattività verso il mondo esterno, definita come "paralisi psichica" o "anestesia emozionale". L'individuo può lamentare una marcata riduzione dell'interesse o della partecipazione ad attività

precedentemente piacevoli, si sente distaccato o estraneo nei confronti delle altre persone, o avverte una marcata riduzione della capacità di provare emozioni e manifesta un minore interesse per le prospettive future. L'esordio dei sintomi si manifesta nei primi tre mesi dopo il trauma, sebbene possa ritardare. L'esordio e la durata della sintomatologia permettono di differenziare la sindrome in acuta, cronica e tardiva. Nel caso dell'awareness, il risveglio intraoperatorio è seguito dal ricordo o "conscious recall" solo se ha avuto una durata superiore ad almeno due minuti.

Bibliografia

1. Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietich P, Klasing S, Forst H, Madler C. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 133-9.
2. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia facts and feeling. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-64.
3. Osterman J. PTSD in patients who have experienced awareness during anesthesia . *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20: 274-281.
4. Kerssens C, Klein J, Bonke B. Monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology* 2003; 99:570-575.
5. Hutchinson R. Awareness during surgery. *Brit J Anaesth* 1960, 33: 463-469.

6. Posttraumatic Stress Disorder in Aware Patients from the B-Aware Trial. Leslie K, Chan MT, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ. *Anesth Analg*. 2009 Oct 27.
7. Isoflurane suppresses stress-enhanced fear learning in a rodent model of post-traumatic stress disorder. Rau V, Oh I, Laster M, Eger EI 2nd, Fanselow MS. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):487-95.
8. Operating room desensitization as a novel treatment for post-traumatic stress disorder after intraoperative awareness. Mashour GA, Wang LY, Esaki RK, Naughton NN. *Anesthesiology*. 2008 Nov;109(5):927-9.
9. Intraoperative awareness: major factor or non-existent? Lekprasert V, Frost EA, Pausawasdi S. *Middle East J Anesthesiol*. 2008 Oct;19(6):1201-18.

10. Intra-operative awareness in children and post-traumatic stress disorder. Lopez U, Habre W, Van der Linden M, Iselin-Chaves IA. *Anaesthesia*. 2008 May;63(5):474-81.
11. Nursing care of posttraumatic stress disorder after anesthesia awareness. Rankin M, Carretta C, Jaroszynski A. *Plast Surg Nurs*. 2008 Jan-Mar;28(1):35-40
12. Outcome after awareness with explicit recall. Sandin R. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2006;57(4):429-32.

STRUMENTI DI MONITORAGGIO DELLA PROFONDITA' DELL'ANESTESIA

MAC

La MAC è la concentrazione anestetica alveolare minima di un anestetico che rende immobili il 50% dei pazienti sottoposti ad uno stimolo doloroso come un'incisione chirurgica. Non si conosce con esattezza la concentrazione di fine espirazione di un anestetico alogenato richiesta per garantire la mancanza di formazione di memoria intraoperatoria. Il valore di MAC per prevenire l' Awareness è generalmente compreso tra 0.8 e 1 MAC. Ma tuttavia questi valori non presentano un'univocità di risultati.

IFT (isolated forearm technique)

Questa tecnica fu descritta per la prima volta nel 1977 da Tunstall, consiste nell'isolare l'avambraccio del paziente così da impedire il flusso ematico all'arto e con esso la diffusione di qualsiasi farmaco, come del curaro. L'IFT è un metodo in grado di testare la capacità del paziente, curarizzato ed in anestesia generale di rispondere ad un comando e per questo motivo è stato ritenuto al lungo il gold standard nel monitoraggio dello stato di coscienza. Si è osservato come i pazienti con IFT positivo (in grado di rispondere al comando) non presentassero segni di Awareness. Questa tecnica dopo essere stata utilizzata con successo, ha presentato dei limiti, come l'incapacità a predire il ritorno alla coscienza e a prevenire eventuali stati di inadeguata anestesia.

LOC (Lower Oesophageal Contractility)

E ' stata suggerita nell'84 come indice indiretto di adeguata anestesia. Questa tecnica si basa sul presupposto che un paziente non responsivo ad uno stimolo doloroso ha una buona profondità di anestesia e se la risposta motoria viscerale ha una curva dose-risposta simile a quella motoria somatica, si può dedurre che anche l'assenza di attività viscerale è associata probabilmente alla perdita di coscienza. La misurazione della contrattilità esofagea è rilevata da uno specifico monitor, in grado di registrare l'onda di contrazione peristaltica. Tuttavia questa tecnica presenta dei limiti in quanto l'utilizzo dell'atropina in premedicazione riduce la risposta esofagea.

AWARENESS ed EEG

Il vantaggio di questo approccio è dato dalla possibilità di valutare direttamente gli effetti di un'anestesia generale sull'attività cerebrale di un paziente, unico indice reale dello stato ipnotico. L'EEG durante il sonno e l'anestesia hanno in comune il fatto che il progressivo "approfondimento" di queste due condizioni è accompagnato da un rallentamento dell'EEG visibile con l'aumento proporzionale delle onde nella banda a più bassa frequenza. Con l'EEG si valuta in corso di anestesia generale, l'attività cerebrale prodotta dalla corteccia. E' possibile scomporre le onde EEGrafiche in varie componenti, analizzarle secondo lo schema del power spectrum, in cui le diverse frequenze delle onde sono messe in relazione all'ampiezza delle onde stesse. Il limite di questo monitoraggio è quello che per molti anestetici non è possibile trovare una relazione lineare tra dosaggio farmacologico e cambiamenti nell'ampiezza e frequenza dell'EEG. Negli ultimi anni questo limite è stato superato con lo sviluppo di nuove tecniche di analisi del power spectrum.

BIS (Bispectral Index)

E' un parametro EEGrafico numerico processato, che misura gli effetti sedativi/ipnotici prodotti dagli anestetici sull'encefalo, fornendo come negli AEP, un valore numerico che riflette la riduzione del metabolismo cerebrale prodotto dalla maggior parte degli ipnotici. I dati vengono registrati da un sensore posizionato sulla fronte del paziente. Il BIS-Index varia tra 0 e 100 ed un valore numerico < 40 è indice di anestesia profonda. Mentre negli AEP il valore numerico che rappresenta un adeguato stato ipnotico, assicura l'ipnosi, nel BIS questo non accade, infatti ci sono stati casi Awareness con un BIS indicativo di un'adeguata profondità anestetica. Un altro svantaggio del BIS è l'interferenza data dal rumore della sala operatoria. Inoltre a differenza degli AEP, è insensibile alle variazioni di alcuni oppioidi come remifentanil. Quindi il BIS è scarsamente adeguato come mezzo di valutazione della profondità dell'anestesia: esso ha una sensibilità del 97% e una specificità del 94%. Inoltre non bisogna dimenticare la possibilità di isteresi, ossia il

sovrapporsi di due fasi differenti dell'intervento, quella dell'induzione e quella del risveglio, in cui il dispositivo, presenta una certa sovrapposizione di valori, che potrebbe portare a difficoltà nel distinguere tra cosciente ed incosciente, con chiaro rischio di Awareness.

NARCOTREND

E' un nuovo monitor recentemente introdotto dall'università di Hannover che, come il BIS, analizza le onde EEG e attraverso un algoritmo ottiene un valore a cui corrispondono i diversi stati di coscienza. Per la registrazione dell'attività corticale si utilizzano due elettrodi da EEG posizionati sulla fronte del paziente ed uno di riferimento. A differenza del BIS, il Narcotrend non descrive lo stato di coscienza attraverso un valore numerico bensì con l'utilizzo di una lettera, la cui classificazione è suddivisa in sei lettere che va da A (sveglio) ad F (profonda ipnosi). Il

limite di questa tecnica è la non rilevazione della componente analgesica data dal remifentanil.

AEP (Auditory evoked potentials)

Per potenziali evocati uditivi, si intendono le modificazioni dell'attività bioelettrica provocate nel sistema nervoso centrale e nell'organo sensoriale periferico. Gli AEP sono segnali di debole ampiezza e risposte EEGrafiche agli stimoli acustici, captate dagli elettrodi. Il metodo per estrarre i potenziali uditivi evocati dall'EEG, è stato l'utilizzo di un modello autoregressivo (ARX), che permette di calcolare una nuova variabile, chiamata AAI (A-line ARX Index). Tutto ciò è possibile, grazie ad un monitor detto A-line, che si avvale di tre elettrodi. I vantaggi della tecnica sono la specificità, la sensibilità del 100% e la rapidità nell'estrazione dei dati, gli svantaggi sono la non applicabilità nei pazienti ipoacusici e l'incapacità di predire i movimenti in risposta allo stimolo

chirurgico. I valori di riferimento vanno da 0 a 100 e sono: 100 paziente sveglio, 40-60 paziente sedato, 30-40 anestesia leggera, minore di 30 anestesia chirurgica, tra 0 e 15 anestesia profonda. Questo indice ci dà la possibilità di rilevare velocemente le modificazioni dello stato di ipnosi attraverso un' interpretazione clinica del valore AAI, quindi ci permette di ridurre drasticamente la possibilità di Awareness.

Bibliografia

1. Moerman N. Awareness and recall during general anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-64.
2. Russell IF. Absence of memory for intra-operative information during surgery with total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86(2): 196-202.
3. Kevin LG. Comparison of ocular microtremor and bispectral index during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89(4): 551-5.
4. Schneider G. Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 7-11.
5. Kreuer S. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anaesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99: 34-41.

6. Sebel P. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter US Study. ASA 2003 (A-360).
7. Katoh T. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting a depth of sedation and anaesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-50.
8. Schmidt GN. Narcotrend and bispectral index monitor are superior to classic electroencephalographic parameter for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99(5): 1072-77.
9. Aceto P. Relationship between awareness and middle latency auditory evoked responses during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90(5): 630-5.
10. Livan H. Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane

and propofol induction. *Acta Anaesthesiology Scand.* 2002; vol 48:245.

11. Struys MM., Jensen EW., Sith NT., Rampil I., Dumortier FJ *et al.* Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of the anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96:803-16

12. Jensen EW., Ngaard M., Henneberg SW.. On-line analysis of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of the anaesthesia in laboratory rats. *Med Engl Phys* 1998;20:722-8

13. Protocol for the BAG-RECALL clinical trial: a prospective, multi-center, randomized, controlled trial to determine whether a bispectral index-guided protocol is superior to an anesthesia gas-guided protocol in reducing intraoperative awareness with explicit recall in high risk surgical patients. Avidan MS, Palanca BJ, Glick

D, Jacobsohn E, Villafranca A, O'Connor M, Mashour GA; the BAG-RECALL Study Group. BMC Anesthesiol. ;9(1):8.

14. Protocol for the "Michigan Awareness Control Study": A prospective, randomized, controlled trial comparing electronic alerts based on bispectral index monitoring or minimum alveolar concentration for the prevention of intraoperative awareness. Mashour GA, Tremper KK, Avidan MS. BMC Anesthesiol. 2009 Nov 5;9:7.

15. Depth of anesthesia. Kent CD, Domino KB. Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Dec;22(6):782-7.

16. Bispectral index may not reflect the depth of anaesthesia in a patient with glycogen storage disease type I. Yu X, Huang Y, Du J. Br J Anaesth. 2009 Oct;103(4):616.

17. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. Robins K, Lyons G. *Anesth Analg*. 2009 Sep;109(3):886-90.
18. Neuromuscular block differentially affects immobility and cortical activation at near-minimum alveolar concentration anesthesia. Doufas AG, Komatsu R, Orhan-Sungur M, Sengupta P, Wadhwa A, Mascha E, Shafer SL, Sessler DI. *Anesth Analg*. 2009 Oct;109(4):1097-104.
19. Use of the bispectral index to predict a positive awareness reaction to laryngeal mask airway-Fastrach insertion and intubation. Kocaman Akbay B, Demiraran Y, Yalcin Sezen G, Akcali G, Somunkiran A. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Nov;51(10):1368-72
20. The Narcotrend 'depth of anaesthesia' monitor cannot reliably detect consciousness during general anaesthesia: an investigation using the

isolated forearm technique. Russell IF. Br J Anaesth. 2006 Mar;96(3):346-52. Epub 2006 Jan 27.

21. The Narcotrend 'depth of anaesthesia' monitor cannot reliably detect consciousness during general anaesthesia: an investigation using the isolated forearm technique. Bould MD. Br J A The auditory middle latency response, evoked using maximum length sequences and chirps, as an indicator of adequacy of anaesthesia. Bell SL, Smith DC, Allen R, Lutman ME. Anesth Analg. 2006 Feb;102(2):495-8. Anaesth. 2006 Jun;96(6):801; author reply 801.

22. Lower oesophageal contractility monitoring during anaesthesia for cardiac surgery: preliminary observations. Nair SK. Ann R Coll Surg Engl. 1990 Sep;72(5):344.

23. Lower oesophageal contractility and detection of awareness during anaesthesia. Isaac PA, Rosen M. Br J Anaesth. 1990 Sep;65(3):319-24.

24. Auditory evoked potentials for monitoring during anaesthesia: A study of data quality. Notley SV, Bell SL, Smith DC. *Med Eng Phys.* 2009 Dec 14.
25. A comparison between target-controlled and manually controlled propofol infusions in patients undergoing routine surgical procedures. Chen G, Buell O, Gruenewald M, Fudickar A, Scholz J, Bein B. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Nov;26(11):928-35.
26. Auditory event-related potentials, bispectral index, and entropy for the discrimination of different levels of sedation in intensive care unit patients. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Buerki S, Schlauri R, Korhonen I, Takala J, Jakob SM. *Anesth Analg.* 2009 Sep;109(3):807-16.
27. General anesthesia increases temporal precision and decreases power of the brainstem auditory-evoked response-related segments

of the electroencephalogram. Scheller BC, Dauderer M, Pipa G. *Anesthesiology*. 2009 Aug;111(2):340-55.

28. A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. Horn B, Pilge S, Kochs EF, Stockmanns G, Hock A, Schneider G. *Anesth Analg*. 2009 May;108(5):1512-21.

29. Influence of auditory stimulation rates on evoked potentials during general anesthesia: relation between the transient auditory middle-latency response and the 40-Hz auditory steady state response. McNeer RR, Bohórquez J, Ozdamar O. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1026-35.

30. Auditory evoked potentials index versus bispectral index during propofol sedation in spinal anesthesia. Nishiyama T. *J Anesth*. 2009;23(1):26-30. Epub 2009 Feb 22.

FARMACI DELL'ANESTESIA E TECNICHE ANESTESIOLOGICHE

ANESTESIA BILANCIATA CON ALOGENATI E TIVA CON TECNICA TCI

Gli anestetici alogenati rappresentano la categoria di agenti che offre le maggiori garanzie di prevenzione del risveglio accidentale intraoperatorio. Grazie a una potenza amnesica e ipnotica che non trova uguali nel versante degli agenti endovenosi; alla linearità e prevedibilità delle cinetiche; all'irrilevante variabilità di risposta individuale e, non ultimo, alla possibilità di un controllo in continuo della concentrazione di anestetico in biofase attraverso la misurazione dei valori di fine espirazione. Infatti secondo una recente indagine retrospettiva condotta su 79 casi giudiziari, il rischio di "awake paralysis" e "recall" si triplica se l'anestesia generale è condotta senza alogenati. Altri hanno sottolineato che in corso di anestesia inalatoria il ricordo di eventi intraoperatori si verificava soltanto se l'alogenato era grossolanamente sottodosato. Uno studio recente ha rilevato che in corso di circolazione extracorporea,

l'impiego di sevoflurano al posto dell'associazione droperidolo-fentanyl aveva annullato i risvegli accidentali. Le ricerche di anatomia funzionale hanno acclarato che la base neuronale della coscienza vigile è costituita da sistemi aspecifici a neurotrasmissione colinergica (proencefalo-basale), noradrenergica (locus-coeruleus), dopaminergica (substantia nigra e tegumento ventrale) e serotoninergica (raphe), mentre il sistema colinergico mesencefalico funge da amplificatore. Invece l'apprendimento (ovvero le modificazioni comportamentali dettate dall'esperienza) e la memoria (ovvero la registrazione di tali aggiornamenti) sono affidati a modificazioni plastiche delle sinapsi ippocampali (memoria esplicita, abbinata al ricordo di come e quando l'apprendimento si è realizzato) e dell'amigdala (memoria implicita, responsabile degli automatismi comportamentali), operate in entrambe le sedi da recettori glutammatergici metabotropici. Tenuto conto della molteplicità di sistemi di neurotrasmissione implicati tanto nello stato di coscienza che nel processo cognitivo e nella registrazione

consucia e inconscia di avvenimenti, un meccanismo d'azione di natura chimico-fisica, svincolato cioè da una specifica popolazione recettoriale, saturata la quale un ligando esogeno altro non può fare, assicura agli alogenati un margine di potenza amnesica ed ipnotica eccedente i fabbisogni clinici e superiore a quanto garantito da altri agenti che operino attraverso un meccanismo d'azione squisitamente chimico, specifico cioè per una singola popolazione recettoriale di neurotrasmissione (propofol, benzodiazepine, barbiturici). Ad esempio l'isoflurano, a una concentrazione appena al di sopra del MAC-awake, previene il ricordo conscio e l'apprendimento inconscio di informazioni reali o comportamenti condizionanti; e rispetto a un'anestesia con propofol in infusione continua e fentanyl al bisogno, lo stesso alogenato riduce drasticamente l'incidenza di sogni e di ricordo della musica ascoltata durante l'intervento tramite un'auricolare. Non solo questo ma anche altri studi attestano che la memoria implicita per le informazioni sensoriali acustiche risulta preservata in corso di TIVA con propofol e

alfentanil, pur integrata con protossido d'azoto e benzodiazepine .Una serie di studi hanno dimostrato che l'isoflurano è ipnotico e amnesico mentre il propofol è solo ipnotico. Pertanto un'anestesia endovenosa deve necessariamente prevedere accanto all'uso di ipnotici ed oppiacei, l'associazione con benzodiazepine che garantiscono l'azione amnesica. Un altro limite oggettivo delle tecniche endovenose è rappresentato dal fatto che l'adeguatezza del piano di anestesia è valutabile solo in termini di apparenze cliniche; ovvero, nel paziente curarizzato,in base alle variazioni di pressione arteriosa e frequenza cardiaca. I parametri emodinamici, però si modificano solo quando il paziente è prossimo ad un risveglio conscio, stante gli effetti vagotonici e di ottundimento dell'outflow simpatico esercitati dagli oppiacei. Quindi l'anestesista può essere tratto in inganno dall'apparente stabilità cardiovascolare, senza accorgersi della superficializzazione del piano di anestesia, ciò fa raddoppiare il rischio di awareness. D'altro canto l'indice numerico ricavato dal Bispectral Index (BIS),da alcuni considerato un

monitoraggio del piano di anestesia in corso TIVA affidabile quanto quello della concentrazione di fine espirazione in corso di anestesia inalatoria, in realtà è incapace di fornire informazioni sull'elaborazione sottocorticale delle informazioni sensoriali, e quindi sulla memoria, non è in grado di predire con sicurezza se un paziente si muoverà o meno all'incisione della cute. G. Torri ha affermato che il rischio di awareness lievita quando ci si affida a farmaci endovenosi per ottenere ipnosi e amnesia, anche per la diversa sensibilità individuale a queste categorie di farmaci, per l'insorgenza di tolleranza acuta, e per ragioni farmacocinetiche. Per quanto concerne la sensibilità individuale, la Cp 95 del propofol rispetto all'incisione della cute è di 17,7 mg/ml, ma con una banda di oscillazione compresa tra 14,3 e 24,3 mg/ml. Dunque con una TCI programmata sul valore medio almeno un paziente è a rischio di risveglio accidentale al momento dell'incisione della cute. Dallo stesso studio si evince che il massimo decremento di Cp 95 del propofol ottenibile con il fentanyl, è pari al 55% quando la concentrazione

plasmatica dell'oppiaceo è 3 ng/ml. Dosi più alte non la modificano in maniera apprezzabile, verosimilmente per una sopraggiunta saturazione dei recettori oppioidi; il che equivale a dire che la classica associazione propofol-oppiaceo ha un limite di potenza analgesica non modificabile né necessariamente sufficiente a coprire tutta la gamma di stimoli algici evocati dalla procedura chirurgica. Per quanto concerne la tolleranza acuta, essa è documentata tanto per il propofol che per gli oppiacei. Infatti la concentrazione plasmatica di ipnotico in corrispondenza della quale il paziente apre gli occhi a comando, dopo 2 ore di infusione continua, varia del 70% a seconda se la velocità di infusione è stata di 6 o 3 mg/Kg/h. In analogia, l'infusione continua di 0,1 µg/Kg/min di remifentanil comporta un effetto analgesico in incremento fino al sessantesimo minuto, praticamente inesistente dopo due ore di infusione. Il fenomeno registrato anche con gli altri oppiacei di uso corrente, prescinde dalla potenza del farmaco, e insorge tanto più precocemente quanto più rapida è la sua cinetica quindi: 1) remifentanil

2)alfentanil 3)sufentanil 4)fentanyl. Infine per quanto concerne le ragioni farmacocinetiche di lievitazione del rischio di awareness in corso di TIVA,le cinetiche del propofol sono influenzate da innumerevoli variabili mutuamente interagenti(massa magra, peso corporeo totale, età, sesso, gittata cardiaca, volemia, flusso distrettuale epatico,lipemia, etilismo, ecc....),molte delle quali non emendate né emendabili dal software gestionale delle pompe infusionali TCI, che oltretutto semplifica oltre il lecito i processi distributivi e di eliminazione considerando immutabili nel tempo sia la clearance che le costanti di diffusione intercompartimentali. In contrapposizione alle osservazioni di G.Torri, AA in una recente review sui meccanismi di monitoraggio della profondità dell'anestesia, concludono che la TCI system grazie all'infusione a concentrazioni controllate di farmaco insieme al BIS e all'AAI rivela informazioni sul livello di sedazione e di profondità dell'anestesia offrendoci un piano di anestesia profonda rigidamente controllato. Nel sistema TCI la concentrazione richiesta per induzione

dell'anestesia è selezionata tenendo conto dell'età, della classe ASA, della premedicazione e della somministrazione supplementare di analgesici. Le velocità di infusione vengono modificate automaticamente dal sistema in funzione di un modello farmacocinetica. Il controllo accurato delle concentrazioni ematiche del farmaco con la TCI potrebbe migliorare la stabilità respiratoria/emodinamica ed evitare effetti dose dipendenti come ipotensione ed apnea. I vantaggi che oggi offre la TCI sono vari, come ad esempio: la semplicità di utilizzo del sistema, il controllo continuo della profondità dell'anestesia, della concentrazione di farmaco nel plasma, del tempo di risveglio, e infine la gestione dei parametri cardiovascolari e respiratori. Il sistema TCI utilizzato con un agente anestetico endovenoso consente all'anestesista di modificare la profondità dell'anestesia con la stessa semplicità richiesta da un vaporizzatore che eroga un anestetico volatile. Grazie alla TCI l'induzione ed il mantenimento costituiscono un unico processo con un solo farmaco e non più due fasi separate che prevedono l'impiego di un

anestetico endovenoso per induzione e di uno inalatorio per il mantenimento. Il sistema TCI migliora sia la facilità di somministrazione che il controllo dell'anestesia rispetto alle tecniche infusionali convenzionali. Durante l'utilizzo della TCI, l'anestesista stabilisce la concentrazione ematica desiderata "target" e la regola secondo l'effetto clinico voluto. E' un sistema di infusione che permette all'anestesista di selezionare la concentrazione ematica richiesta per un particolare effetto e di controllare successivamente la profondità dell'anestesia modificando tale concentrazione. Con il sistema TCI si può modificare in modo rapido e prevedibile la concentrazione target e quindi, la profondità dell'anestesia, evitando le fluttuazioni nella concentrazione ematica in relazione alla distribuzione ed eliminazione del farmaco, prodotte da una velocità di infusione fissa. Il sistema TCI è in grado di compensare automaticamente l'interruzione che si verifica al cambio di siringa. Inoltre alcuni sistemi TCI hanno la possibilità di mostrare informazioni predittive sul tempo di risveglio.

RUOLO DEGLI OPPIOIDI

Il principio dell'additività non viene onorato nemmeno dall'associazione alogenato-oppiaceo. Infatti rispetto alla risposta motoria nocifensiva la curva dose-effetto degli oppiacei, ovvero la loro capacità di ridurre il valore di MAC dell'alogenato, risulta sinergica ma non lineare, con un plateau che cade grosso modo intorno al 65% per la morfina, al 70% per fentanyl e alfentanil e all'80% per sufentanil e remifentanil. Evidentemente gli alogenati deprimendo i neuroni mesocorticali e medullo-pontini del raphe, disattivano la via ascendente inibitoria endorfinergica, basilare per l'estrinsecarsi dell'effetto analgesico degli oppiacei. Il "ceiling" corrispondente al punto in cui si realizza la saturazione della popolazione dei recettori oppioidi reclutabili, viene raggiunto con dosi di oppiaceo al limite inferiore del range di utilizzo clinico. Nessun incremento di dose è in grado di modificare apprezzabilmente la risposta analgesica, dal che si desume che la generosità di impiego intraoperatorio di questa categoria di farmaci è

incongrua, oltre che foriera di tolleranza acuta e di inconvenienti gestionali postoperatori. A sua volta il mancato azzeramento del MAC degli alogenati dimostra che l'anestesia con oppiacei ad alte dosi non esiste, che il più potente di questi farmaci non è in grado di abolire la risposta nocifensiva nemmeno a dosi 100 volte superiori a quelle corrispondenti al "ceiling": ecco perché la cardiocirurgia dove questa tecnica è molto utilizzata, è una delle branche chirurgiche a più alta incidenza di awareness e di complicanze psichiatriche postoperatorie.

RUOLO DEI MIORILASSANTI

Dallo studio epidemiologico di Domino et al. emerge che la curarizzazione raddoppia il rischi di awareness e recall, evidentemente perché abolisce i segni muscolari di una eventuale superficializzazione del piano di anestesia. A tale riguardo vale la pena sottolineare che in Europa il consumo di miorilassanti è 4 volte maggiore che in Nord-

America: sia perché è più frequente il ricorso a tecniche totalmente endovenose, che non possono prescindere dai miorilassanti per controllare l'ipertono muscolare indotto dagli oppiacei; e sia per l'inveterata abitudine europea di utilizzarli in dosi paralitiche, a differenza dell'impostazione nord-americana che assegna ai curari un ruolo di integrazione degli effetti miorilassanti degli anestetici alogenati, circoscritto a particolari momenti della procedura e a certe tipologie di interventi. L'utilizzo di dosi paralitiche di miorilassanti in assenza di monitoraggio della funzione neuromuscolare obbliga alla decurarizzazione farmacologica. Talvolta accade che si inizi a somministrare la miscela decurarizzante dopo aver chiuso l'erogazione di anestetico o quando il piano di anestesia era comunque troppo superficiale per impedire che l'intervallo tra la prima e la seconda emidose il paziente sia quasi sveglio ma ancora parzialmente curarizzato.

ANESTESIA INTEGRATA O BLENDED

Con il termine *anestesia integrata*, definita anche *blended*, si intende l'associazione di una tecnica loco-regionale, generalmente un approccio peridurale, per un blocco metamericamente controllato, con un' anestesia generale "leggera" con oppiacei, ipnotici e/o alogenati con o senza l'impiego dei curari.

Tramite il blocco peridurale vengono ridotte o annullate le risposte agli stimoli nocicettivi, mentre all'anestesia generale, il compito di controllare le risposte corticali.

Rispetto ad una sola tecnica bilanciata, la *blended* offre diversi vantaggi tra cui un minore impiego di farmaci anestetici, una più rapida ripresa delle funzioni, grazie ad una riduzione della risposta neuroendocrina allo stress, e ad un' ottimale analgesia perioperatoria cosa che consente di velocizzare i tempi per la fisioterapia attiva e passiva, con conseguente minore incidenza di fenomeni tromboembolici. Ciò si traduce in

definitiva, in una riduzione della mortalità perioperatoria. Questa tecnica è una metodica sovente utilizzata in chirurgia addominale maggiore, essa separa il piano analgesico propriamente detto da quello anestetico e dà la possibilità di continuare l'analgesia nel postoperatorio adattando le dosi di anestetico senza alterare il livello di coscienza. Soprattutto nei pazienti critici sottoposti a grossi interventi, tale metodica consente di conservare un'emodinamica maggiormente stabile.

Tuttavia il rischio di Awareness, inteso non come risveglio intraoperatorio, bensì come memoria implicita che potrebbe scatenare nel postoperatorio ricordi sgradevoli per il paziente, può essere più elevato, dato il minor uso di ipnotici, anche se alcuni autori sostengono che gli AL potenzino l'azione anestetica/ipnotica degli alogenati.

Il concetto di anestesia integrata fu introdotto, per la prima volta da George Crile nel 1910, che propose di combinare l'anestesia inalatoria e l'infiltrazione di un anestetico locale, quale la cocaina con l'intento di bloccare le correlazioni nervose tra Sistema Nervoso Centrale e l'area

chirurgica. Una frase riportata dal suo lavoro riassume i presupposti della *blended*: “although no pain is felt in operations under inhalation anesthesia, the nerve impulses set up by a surgery operation reach the brain”. Naturalmente i suoi risultati non furono controllati nè statisticamente validati, ma in ogni caso è importante sottolineare come abbia evidenziato che suddetta metodica anestesiologicala, comportava una maggiore stabilità della frequenza cardiaca, minore incidenza di febbre nel periodo postoperatorio e di mortalità. Studi successivi fatti da Yaeger nel 1987 confermarono i risultati di Crile, evidenziando appunto che pazienti sottoposti ad anestesia/analgesia epidurale mostravano nel postoperatorio una riduzione dell’incidenza di complicanze cardiovascolari ed infettive rispetto ad un gruppo controllo, suggerendo che l’anestesia epidurale è in grado di esercitare un significativo effetto benefico sull’outcome dei pazienti ad alto rischio, senza considerare il vantaggio del controllo del dolore nel postoperatorio.

Se però la tecnica *blended* associata ad una adeguata analgesia postoperatoria comporti significative differenze nell'outcome dei pazienti, rispetto alla sola anestesia generale, rimane ancora oggi oggetto di studi e di discussione.

Variazioni della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca, sono indicatori grossolani della profondità anestesiológica, mentre è stata osservata una dilatazione pupillare in risposta ad uno stimolo nocicettivo durante l'anestesia inalatoria; Lason e coll. hanno concluso che in corso di anestesia integrata epidurale/generale la dilatazione della pupilla in risposta ad una stimolazione elettrica ci consente di verificare livello del blocco con un'accuratezza di circa due dermatomeri.

Per quanto concerne l'effetto protettivo sul tromboembolismo venoso è stato dimostrato che l'anestesia epidurale, a differenza dell'anestesia generale, potrebbe diminuire l'incidenza della ipercoagulabilità mediante una modulazione diretta od indiretta della risposta infiammatoria che si traduce in una diminuita produzione di Interleukina 6. L'uso della

bupivacaina epidurale potrebbe esercitare un possibile effetto tromboprolattico come conseguenza, invece dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica; infatti l'attività calcio dipendente di aggregazione e di secrezione potrebbe essere inibita dagli anestetici locali mediante il blocco dell'afflusso di calcio o della mobilizzazione dei depositi di calcio intracellulari.

Altri autori hanno invece osservato che l'anestesia integrata influenza in minima entità la risposta piastrinica durante un intervento di chirurgia maggiore, notando invece che il livello di antitrombina III che normalmente risulta represso dopo un intervento chirurgico, ritorna più rapidamente alla normalità in quei pazienti che sono stati sottoposti ad anestesia epidurale. Inoltre i pazienti sottoposti ad una tecnica di anestesia blended hanno mostrato un minore aumento di fattore di von Willebrand nel periodo postoperatorio.

Riguardo alla risposta da stress attivata dallo stimolo chirurgico è stato dimostrato che l'anestesia generale da sola non è in grado di sopprimerla,

mentre l'anestesia epidurale con anestetici locali potrebbe attenuarla. Tuttavia le concentrazioni di anestetici locali necessarie per produrre un adeguato grado di analgesia spesso possono essere troppo elevate e quindi determinare blocco motorio ed alterazioni emodinamiche. D'altro canto la somministrazione epidurale di soli oppioidi, potrebbe produrre anch'essa effetti collaterali e complicanze come prurito, nausea, vomito, fino ad arrivare alla depressione respiratoria. Pertanto, al fine di ridurre gli effetti collaterali e potenziare l'azione analgesica, è stata suggerita la combinazione di basse dosi di oppioidi epidurali con miscele di anestetici locali. In ogni caso l'anestesia epidurale deve iniziare prima dell'intervento chirurgico, se si vogliono ottenere dei risultati utili.

Kempe et al. hanno dimostrato che l'associazione di basse dosi di sufentanyl e ropivacaina allo 0,1% consente di ridurre fino a sei volte la richiesta di oppioidi, con minimo blocco motorio. Tuttavia è stato dimostrato che a parità di potenza analgesica, gli effetti respiratori di un oppioide idrosolubile quale la morfina, risultano superiori a quelli

prodotti da un oppioide lipofilo come il fentanyl. Tali effetti respiratori sono in realtà trascurabili e facilmente trattabili con una modica implementazione di ossigeno.

La blended è oggi comunemente usata per minimizzare la morbilità cardiaca dopo operazioni chirurgiche, tutto ciò è consentito dal blocco sensoriale locoregionale della epidurale. E' stato documentato che l'anestesia epidurale con blocco in regione toracica alta ed infusione continua in pompa di anestetici locali, permette una riduzione della resistenza vascolare al livello sistemico ed una migliore funzione della pompa cardiaca, rispetto ad una anestesia generale. Gli anestetici locoregionali inibiscono il sistema simpatico che innerva il cuore determinando un aumento della circolazione coronarica, ed inoltre l'epidurale aumenta il tono cardiaco vagale con una riduzione del ritorno venoso e minor consumo d'ossigeno.

L'anestesia/analgesia epidurale a differenza dell'anestesia generale può moderatamente preservare l'immunità cellulare ed umorale; alcuni studi

clinici suggeriscono che l'uso dell'anestesia epidurale potrebbe essere associato ad una diminuita incidenza di complicanze infettive postoperatorie.

Tuttavia, gli svantaggi di questa tecnica sono rappresentati da una maggiore complessità e dalla necessità di un adeguato monitoraggio. Eventuali complicanze, seppur rare, possono essere legate ad un blocco centrale, all'insorgenza di un ematoma peridurale o a traumi midollari. Controindicazioni vanno individuate negli squilibri emocoagulativi preesistenti, nelle compromissioni cardiovascolari, nella sepsi etc..

Bibliografia

1. Struys MM., Jensen EW., Sith NT., Rampil I., Dumortier FJ *et al.*
Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of the anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96:803-16
2. Jensen EW., Ngaard M., Henneberg SW.. On-line analysis of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of the anaesthesia in laboratory rats. *Med Engl Phys* 1998;20:722-8
3. Lombardo L., Ruggia O., Crocellà L., et al.. Epidural plus general anesthesia vs general anesthesia alone for elective aortic surgery: effects on gastric electrical activity and serum gastrin secretion. *Minerva Anesthesiol.* 2009 Mar;75(3):109-15

4. Brustia P, Renghi A, Fassiola A, Gramaglia L, Della Corte F, Cassatella R, Cumino A. Fast-track approach in abdominal aortic surgery: left subcostal incision with blended anesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Feb;6(1):60-4. Epub 2006 Nov 22.
5. F. Caracciolo, I. Farina, G. Carbone, F. Angrò. Anestesia integrata epidural-target controlled infusion in chirurgia addominale maggiore nuove esperienze cliniche. *ARL* 2005; 14, 1-2, 12-20
6. Marocco – Trischitta MM et al.. Perioperative stress response to carotid endarterectomy the impact of anaesthetic modalities. *J Vascular Surg* 2004; 39 (6) : 1295-1304.
7. De Cosmo G et al.. Epidural analgesia in abdominal surgery: 0.2% ropivacaine with sufentanil. *Minerva* 2004; 70 (6): 502-508.
8. Siniscalchi A et al. Intraoperative effect of combined versus general anaesthesia during major liver surgery. *Minerva Anaesthesiol* 2003;69(12): 885-95.

9. Rawal N. Combined regional and general anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 13, 531-537, 2000
10. Garutti I, Quintana B, Olmedilla L. Arterial oxigenation during one lung ventilation: combined versus general anaesthesia. *Anesth Analg*, 88, 494-499, 1999.
11. Stevens RA. Combined regional and general anaesthesia. *Tech Regional Anaesthesia Pain Manage*, 4, 67-105, 2000.
12. Caforio L et al. Rectal cancer in pregnancy: a new management based on blended anaesthesia and monitoring of fetal well being. *Eur J Obstet Gynecol Reproduced Biol* 2000; 88(1): 71-74
13. Schug SA. The CORTRA study. A collaborative overview of randomized trials of regional anaesthesia. In *European Society of Regional Anaesthesia (ESRA). Annual Congress*. Van Zundert A (editor), Barcelona, Spain, 170-177, 1999.

14. Consensus Conference of the American Society of Regional Anaesthesia, anticoagulants and neuraxial anaesthesia and analgesia Copyright 1998, American Society 1998, American Society of Regional Anaesthesia.
15. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial Block and Low Molecular Weight Heparin: Balancing Perioperative Analgesia and Thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med*, 23 Suppl., 1998.
16. Lo Presti C, Vitalone V, Fusco G, Assisi P.. Intravenous anesthesia with perfused propofol combined with loco-regional spinal anesthesia]. *Minerva Anesthesiol.* 1993 Apr;59(4):179-85.
17. Crile G.W., Philogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med. Surg. J.* 1910;163:893-904.
18. Crile G.W., The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet* 1913; 11: 7-16.

19. Larson M.D., Sessler D.I., Ozaki M., McGuire J., Schroeder M., Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anaesthesiology 1993; 79: 42-48.
20. Whitten C., Allison P.M., Latson T.W., Tuman K.J., McCarthy R.J., Ivankovich A.D., How does epidural anaesthesia and analgesia influence perioperative coagulability? *Anesth. Analg.* 1992; 75: 463-4.
21. Donaldson R., Baele G., Devulder J., Rolly G., Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement: influence of the anesthesia technique. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1989; 33: 588-92.
22. Liu S., Carpenter R., Mackey D.C., Thirbly R.C., Rupp S., Shine T.S., Feinglass N.G.. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anaesthesiology* 1995; 83.
23. Salo M., Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiology. Scand.* 1992; 36: 201-20.

24. Kempe S., Weigand C., Kaufman J.. Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanil after total hip replacement. *Anesth. Analg.* 1999; 89:395-98
25. Yeager M.P., Glass D.D., Neff R.K., Brinck-Johansen T., Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anaesthesiology* 1987; 66: 729-36.
26. Intravenous anesthesia with perfused propofol combined with loco-regional spinal anesthesia Lo Presti C, Vitalone V, Fusco G, Assisi P. *Minerva Anesthesiol.* 1993 Apr;59(4):179-85
27. Epidural plus general anesthesia vs general anesthesia alone for elective aortic surgery: effects on gastric electrical activity and serum gastrin secretion. Lombardo L, Ruggia O, Crocellà L, Masoero G, Foti M, Mambrini S, Palombo D, Melchiorri C, Lupo M, Pera A. *Minerva Anesthesiol.* 2009 Mar;75(3):109-15.

28. Relationship between demand and supply of oxygen during the immediate postoperative period: comparison between blended anesthesia and general anesthesia. Morelli M, Santagostino G, Veneziani A. *Minerva Anesthesiol.* 1990 Sep;56(9):707-11.
29. Crawford JS. Awareness during operative obstetrics under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1971; 43: 179-82.
30. Warren TM, Datta S, Ostheimer GW, et al. Comparison of the maternal and the neonatal effects of halotane, enflurane, and isoflurane for caesarean delivery. *Anesth Analg* 1983; 62: 516-20.
31. Celebioglu B, Pamuk AG, Aypar U, Pasaoglu I. Use of sevoflurane during cardiopulmonary bypass decreases incidence of awareness. *Eur J Anaesthesiology* 2002; 19: 283-7.
32. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI II, Peterson N. Isoflurane anesthesia prevents unconscious learning. *Anesth Analg* 1992; 75: 107-12.

33. Oddby-Muhrbeck E, Jakobsson J. Recall of music: a comparison between anaesthesia with propofol and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1993; 37: 33-7.
34. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-61.
35. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 670-80.
36. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-99.
37. Barr G, Anderson RE, Owall A, Jakobsson JG. Effects on the bispectral index during medium-high dose fentanyl induction with or without propofol supplement. *Acta Anaesthesiology Scand.* 2000; 44: 807-11.

38. Coste C, Giugnard B, Menigaux C, Chauvin M, Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91: 130-5.
39. Schnider TW, Luginbuhl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology* 1998; 89: 1607-8.
40. Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34.
41. Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 1997; 87: 213-27.

42. Cockshott ID, Douglas EJ, Prys-Roberts C, et al. The Pharmacokinetics of propofol during and after intravenous infusion of man. *Eur J Anesthesiology* 1992; 77: 828-9.
43. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; 86: 1307-11.
44. Chia YY, Liu K, Wang JJ, et al. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Anesthesiology* 1999; 46:872-7.

SPERIMENTAZIONE CLINICA

Introduzione

L'indice AAI (A-line Arx index) valutabile da 0 a 100, è stato introdotto negli ultimi anni per l'analisi computerizzata dei potenziali evocati acustici, applicati alla valutazione della profondità dell'anestesia ed alla prevenzione dei fenomeni di awareness. Si ritiene che i livelli di anestesia chirurgica si accompagnino a valori di AAI <30.

Materiali e Metodi

Allo scopo di valutare la profondità dell'anestesia abbiamo valutato il trend degli AEP in 30 pazienti classe ASA III sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore e suddivisi in 3 gruppi di 10 pazienti a seconda della tecnica anestesiológica utilizzata:

GRUPPO A (anestesia bilanciata)

Induzione: propofol 1,5 mg/Kg e.v., remifentanil 0,20 γ /Kg/min e.v.,
cisatracurio besilato 0,2 mg/Kg e.v., sevoflurano 0,5-1 MAC,
ossigeno/aria al 50%.

Mantenimento: remifentanil 0,20-0,25 γ /Kg/min, cisatracurio besilato
0,03 mg/Kg/h, sevoflurane 0,5-1 MAC, ossigeno/aria al 50%.

GRUPPO B (TIVA in TCI)

Induzione: propofol 6 μ g/Kg e.v., remifentanil 0,20 γ /Kg /min e.v.,
cisatracurio besilato 0,2 mg/Kg e.v., ossigeno/aria al 50%.

Mantenimento: propofol 4 μ g/Kg e.v., remifentanil 0,20-0,25 γ /Kg/min
e.v., cisatracurio besilato 0,03 mg/Kg/h, ossigeno/aria al 50%.

GRUPPO C (anestesia blended)

Induzione: perdurale continua, previa puntura con ago Thuoy 16, catetere 18 G a livello (D12-L1), con l-bupivacaina 0,385% alla dose iniziale di 8-10 ml, sufentanil 10 γ , più anestesia generale: propofol 1,5 mg/Kg e.v., cisatracurio besilato 0,2 mg/Kg e.v., ossigeno/aria al 50%.

Mantenimento: l-bupivacaina 0,25% 5 ml/h, sufentanil 5 γ /h, cisatracurio besilato 0,03 mg/Kg/h, ossigeno/aria al 50%, sevoflurane 0,5-1 MAC.

E' stato valutato l'andamento dell'indice AAI, utilizzando il monitor Alaris AEP, che si avvale di 3 elettrodi: bianco (positivo), verde (terra), nero (negativo) da posizionare quello positivo al centro della fronte, quello negativo sulla mastoide sx e quello di terra o di riferimento a sx della fronte, previa pulizia della cute. Alle orecchie devono essere posizionati le auricolari o headphones, alle quali perverranno una serie di clicks, percepiti dal paziente come stimoli sonori e registrati quindi come

AEP. La registrazione del tracciato elettroencefalografico avviene in ms (millisecondi), e le sue onde sono dette P quando tendono verso l'alto e quindi positive, ed N quando tendono verso il basso, quindi negative. La nomenclatura utilizzata, è quella romana, che va da I a IV. Il primo picco si registra dopo 1-2 ms dal click. Gli stimoli sonori sono 15-25 di 110 ms di durata, con una latenza di 6 secondi. Il tracciato una volta visualizzato, è possibile dividerlo in 3 sezioni. I primi segnali evocati corrispondono a quelli provenienti dal nervo acustico, i secondi a quelli provenienti dal corpo genicolato mediale e gli ultimi a quelli provenienti dalla corteccia frontale. Tutto ciò viene calcolato con una nuova variabile, chiamata AAI. Inoltre è stato confrontato l'indice AAI con un indice clinico di riferimento, variabile da 0 a 10, composto dall'analisi dei seguenti segni clinici, in risposta alle stimolazioni chirurgiche:

-Variazioni pressorie <10% (0) 10-20 % (1) >20% (2)

-Variazioni frequenza cardiaca <10% (0) 10-20% (1) >20% (2)

- Sudorazione assente (0) modica (1) copiosa (2)

-Lacrimazione assente (0) modica (1) copiosa (2)

-Reattività pupillare assente (0) modica (1) copiosa (2)

Sono state definite instabili le anestesie nelle quali si sono verificati più di un episodio di indice di AAI >30 e/o indice clinico >3 .

Bibliografia

1. Iannuzzi E, Iannuzzi M, Viola G, Sidro L, Cardinale A, Chiefari M.. BIS-AAI and clinical measures during propofol target controlled infusion with Schnider's pharmacokinetic model. *Minerva Anaesthesiology* 2007 Jan-Feb; 73(1-2): 23-21.
2. Kumar A, Anand S, Yaddanapudi LN Comparison of auditory evoked potential parameters for predicting clinically anaesthetized state. *Acta Anaesthesiology Scand.* 2006 Oct;50(9): 1139-44.
3. Wenningmann I, Paprorny S, Strassmann S, Ellerkmann RK, Rehberg B, Soehle M, Urban BW Correlation of the A-line ARX index with acoustically evoked potential amplitude. *Br J Anaesth* 2006 Nov; 97(5):666-75. Epub 2006 Aug 23.
4. Awareness of intraoperative floppy-iris syndrome among primary care physicians.

5. Application of narcotrend® monitor for evaluation of depth of anesthesia in infants undergoing cardiac surgery: a prospective control study.

Jiang Y, Qiao B, Wu L, Lin X. *Braz J Anesthesiol.* 2013 May-Jun;63(3):273-8.

6. Survey on the adequacy of depth of anaesthesia with bispectral index and isolated forearm technique in elective Caesarean section under general anaesthesia with sevoflurane. Zand F, Hadavi SM, Chohedri A, Sabetian P. *Br J Anaesth.* 2014 Feb 13. [Epub ahead of print]
Anesthesiol Intensive Ther. 2013 Oct-Dec;45(4):200-4.

7. Intraoperative awareness--comparison of its incidence in women undergoing general anaesthesia for caesarean section and for gynaecological procedures.
Czarko K¹, Kwiatosz-Muc M, Fijałkowska A, Kowalczyk MRutyna R

8. The incidence of awareness with recall during general anesthesia has been

lowered: a historical controlled trial].

Shi X, Wang DX. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Nov 5;93(41):3272-5.

Chinese.

9. Awareness with explicit recall during general anaesthesia: current status and issues.

Errando CL, Aldecoa C. *Br J Anaesth*. 2014 Jan;112(1):1-4. doi:

10. Bispectral index score and observer's assessment of awareness/sedation score may manifest divergence during onset of sedation: Study with midazolam and propofol.

Bagchi D, Mandal MC, Das S, Basu SR, Sarkar S, Das J. *Indian J Anaesth*. 2013 Jul;57(4):351-7

RISULTATI

I tutti i partecipanti allo studio si è osservata una buona corrispondenza tra indice AAI ed indice clinico. In particolare, tutti i pazienti del gruppo A hanno dimostrato sempre stabilità. Nel gruppo B sono risultati instabili solo 2 pazienti, mentre soltanto 1 nel gruppo C. Tuttavia da un punto di vista statistico le differenze calcolate con il test del chi quadro non sono state significative.

I risultati sono schematizzati nella seguente tabella:

GRUPPI	PZ INSTABILI	PZ STABILI
A(Anest. Bilanc)	0	10
B(Tiva TCI)	2	8
C(Anest blended)	1	9

CONCLUSIONI

Paradossalmente ci saremmo aspettati più casi di instabilità nella blended, per l'impiego corrente di ipnotici a dosi relativamente basse, cosa che non si è verificata. Tuttavia i risultati ottenuti con l'osservazione dell'indice AAI, hanno dimostrato che attraverso il blocco sensoriale, praticato con la peridurale, la profondità dell'anestesia è stata controllata per tutto l'intervento chirurgico, evidentemente perché la componente ipnotica, pur essendo sottodosata, è potenziata dall'associazione in peridurale di l-bupivacaina ed oppioidi maggiori (sufentanil). Questa combinazione ha permesso di sfruttare gli effetti farmacologici di entrambi i farmaci, perché utilizzati in giuste dosi, garantiscono un potenziamento dell'azione analgesica nel postoperatorio e una minimizzazione o eliminazione degli effetti collaterali degli oppioidi, come nausea, vomito, prurito e depressione respiratoria. Il fatto che non si sia verificato nessun caso di awareness, ci conforta per quanto riguarda

la memoria esplicita; per quanto concerne, invece la memoria implicita, sarebbe interessante poter confrontare i dati obiettivi di tale monitoraggio con l'applicazione de messaggi subliminali mirati a rendere manifesti i ricordi. In ogni caso il campione analizzato, rimane ancora esiguo per trarne conclusioni definitive.