

Monitoraggio con BIS dello stato di coscienza durante induzione dell'anestesia generale. Quale miorelassante?

S. GAZZANELLI, A. VARI, S. TARQUINI, A. FERMARIELLO, M. CAPUTO¹,
M. ALMANSOUR¹, U. COSTI¹, L. BASSO¹, L. CASULLO², L. IZZO

RIASSUNTO: Monitoraggio con BIS dello stato di coscienza durante induzione dell'anestesia generale. Quale miorelassante?

S. GAZZANELLI, A. VARI, S. TARQUINI, A. FERMARIELLO,
M. CAPUTO, M. ALMANSOUR, U. COSTI, L. BASSO,
L. CASULLO, L. IZZO

I valori di BIS-index suggeriscono che l'uso di un oppioide come il fentanyl sembra consigliabile quando si usino le associazioni Cisatracurio/Propofol o Vecuronio/Propofol. Potrebbe essere impiegata in questi casi un'infusione continua (TCI) al fine di evitare il rischio di awareness durante la manovra di intubazione oro-tracheale.

SUMMARY: Supervision with BIS of consciousness during induction of anesthesia. Which muscle relaxant?

S. GAZZANELLI, A. VARI, S. TARQUINI, A. FERMARIELLO,
M. CAPUTO, M. ALMANSOUR, U. COSTI, L. BASSO,
L. CASULLO, L. IZZO

The BIS-index data show that an opiate as Fentanyl is advisable with associations Cisatracurio/Propofol or Vecuronio/Propofol. It is possible use in these cases a drip infusion to avoid the risk of awareness during intubation.

KEY WORDS: BIS-index - Oppioide - Infusione continua - Awareness - Intubazione.
BIS-index - Opiate - Drip infusion - Awareness - Intubation.

Premessa

Rees e Gray (1950) indicarono tre componenti fondamentali nell'anestesia: la narcosi, l'analgesia, il rilasciamento muscolare. Questa triade ha rappresentato per anni l'approccio pratico alla risoluzione dei problemi dell'anestesia generale, ma la sua esatta definizione non è mai stata approfondita. Con il termine narcosi ci si è classicamente riferiti alla perdita di coscienza, mentre con il termine rilasciamento muscolare ci si è sempre riferiti alla miorelaxazione ottenuta tramite l'uso dei curari; meno chiaramente determinata rimaneva la terza componente.

Poiché nel paziente non cosciente il termine analgesia non ha alcun significato, Gray nel 1960 propose la sua celebre triade dell'anestesia generale: narcosi, miorelaxazione e soppressione dei riflessi. Nel 1957 Woodbridge distinse nell'anestesia generale quattro componenti ed indicò, per la prima volta, come otte-

nere il loro controllo mediante i farmaci allora a disposizione (2).

Secondo Woodbridge, le quattro componenti dell'anestesia sono rappresentate dalla componente mentale (intesa come coscienza), dalla componente motoria, da quella del sensorio (comprendente i diversi impulsi afferenti fra cui le afferenze nocicettive) e da quella dei riflessi (intesi come riflessi nocivi, quali broncospasmo, aritmia, ecc.). Un adeguato livello di anestesia deve assicurare il controllo di queste componenti per mezzo di un appropriato apporto farmacologico.

Una ulteriore motivazione per accettare questa impostazione è suggerita da Kissin e Gelman (1987) e si basa sulla considerazione che l'interazione tra i vari farmaci utilizzati in anestesia si riflette differentemente sulle sue componenti (3). Ecco allora la necessità di una esplorazione sempre più specifica non tanto dell'anestesia come fenomeno globale, quanto delle sue singole componenti.

Università degli Studi "La Sapienza" - Roma
Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del Dolore
(Direttore: Prof. P. Pietropaoli)
¹ Dipartimento di Chirurgia "Pietro Valdoni"
(Direttore: Prof. A. Cavallaro)
² Dipartimento di Scienze Radiologiche
(Direttore: Prof. R. Passariello)

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Awareness e memoria

Nel 1989, per la prima volta nella storia dell'anestesia, la comunità scientifica anglosassone si riunì per discutere di un fenomeno che fino ad allora era appar-

so raramente nella letteratura scientifica; fu a Glasgow (UK) che si tenne il primo Simposio su *Memory and Awareness in Anaesthesia* (30). La profondità dell'anestesia generale, e quindi la possibile insorgenza di *awareness*, dipende da due fattori antagonisti:

- a) l'anestetico: a seconda del farmaco o della tecnica anestesiológica impiegati, varia il grado di profondità dell'anestesia e quindi il rischio di possibile *awareness*;
- b) la stimolazione nocicettiva che può attivare il sistema nervoso simpatico ed incrementare il livello di coscienza del paziente (chiamato *arousal*) e la reattività somatica ed autonoma (4).

Nei volumi sulla storia dell'anestesia si legge, però, che già nel 1846 le prime osservazioni con l'uso di agenti anestetici (protossido d'azoto ed etere) ponevano l'accento su due differenti fenomeni: in un caso il paziente urlò durante l'intervento ma non riportò alcun ricordo o sensazione di dolore; nell'altro caso il paziente, pur se apparentemente anestetizzato, riportò di essere stato completamente sveglio durante l'intervento e di non aver provato alcun dolore (etere) (5). Tale fenomeno è stato osservato anche da George Crile nel 1908 durante anestesia con protossido d'azoto. È da segnalare che i primi drammatici casi furono in concomitanza con l'uso dei curari che, impedendo ogni tipo di risposta difensiva, nascondevano il "fenomeno awareness", il quale assunse una dimensione preoccupante. Un guasto all'apparecchio di anestesia che deviava protossido d'azoto e ciclopropano dal sistema di somministrazione causò il primo vero grave incidente di un paziente cosciente e curarizzato (Winterbotton, 1950). Di recente il problema della ripresa di coscienza in corso di anestesia è stato riproposto da Utting (1982) in una interessante rassegna, dopo che Hatchinson (1961) ne aveva per primo studiato la fenomenologia (6).

Nella letteratura su tale argomento sono stati usati una serie di termini in lingua inglese che hanno talvolta creato confusione sia nella comprensione che nella traduzione. Tali termini sono: *awareness*, *consciousness*, *wakefulness*, *conscious awareness*, *subconscious awareness*, *vigilance*, *awake*, *aware*, *recall and memory*, *implicit and explicit memory*, *learning*, *dreams*, *nightmares*, *sensation*, *perception*. Alcuni Autori italiani traducono "risveglio intraoperatorio", coscienza, memorizzazione, sensazione, ricordo, memoria, etc. (7).

Detto questo, si può definire l'*awareness* durante l'anestesia generale come uno stato di coscienza che è rilevabile dalla memoria esplicita od implicita di eventi intraoperatori, quali l'apertura o i movimenti degli occhi. L'*awareness* cosciente, o memoria esplicita, è solo un tipo di percezione che può verificarsi intraoperatoriamente. L'*awareness* inconscio, o memoria implicita, può verificarsi indipendentemente (8). La

possibilità di *awareness* implicita durante l'anestesia è da tenere in considerazione per i deleteri effetti psicologici sul paziente. Si pensa che l'incidenza di *awareness* implicita durante l'anestesia generale sia relativamente elevata (18).

Nonostante in assoluto l'*awareness* abbia un'incidenza molto bassa, intorno allo 0,1% in media (9), oggi è sempre più studiato a causa delle gravi sequele psicologiche che possono colpire il paziente nel postoperatorio, alcune talmente gravi da condizionare la vita del paziente, fino a farlo divenire un disabile (19). Pazienti che vanno incontro ad una esperienza del genere sviluppano infatti una nevrosi traumatica (10), rappresentata da stato di ansia, depressione, incubi notturni, insonnia, sintomi che possono durare per anni (11).

La pratica anestesiológica, dunque, si è sempre scontrata con il "problema" della definizione e del monitoraggio della coscienza e, attraverso ardui e costruttivi confronti, ha attualmente ampliato il suo campo di indagine. Vanno segnalati, infatti, alcuni interrogativi, in particolare: che cosa intendiamo per coscienza? Il termine "coscienza" varia infatti sensibilmente a seconda della disciplina che la studia.

I tentativi di rendere obiettivamente il controllo dello stato di coscienza durante anestesia iniziarono con l'impiego dell'elettroencefalogramma (EEG), e sono proseguiti nel tempo con tecniche sempre più avanzate (analisi spettrale EEG, potenziali evocati, frequenza mediana, frequenza all'isoelettrica). Tali tecniche per motivi di complessità e a volte di attendibilità non sono mai state estese nella routine clinica. In questo studio ne analizzeremo brevemente alcune, prima di parlare più diffusamente di una nuova metodica che sembra di promettente impiego clinico, il *Bispectral Index* (BIS).

Metodi di monitoraggio della profondità dell'anestesia

Elettroencefalografia

L'attività elettrica del cervello viene facilmente registrata da elettrodi posti sul cuoio capelluto; la differenza di potenziale registrata tra gli elettrodi (derivazione bipolare) e tra singolo elettrodo posto sullo scalpo ed un punto di riferimento comune, relativamente inattivo (derivazione referenziale), viene amplificata e mostrata su carta o sul visore di un oscilloscopio. L'attività ritmica che si registra normalmente esprime l'attività dei potenziali postsinaptici delle cellule piramidali della corteccia cerebrale (17).

L'EEG rappresenta l'attività elettrica cerebrale, derivando dalla sommatoria dell'attività eccitatoria ed

inibitoria postsinaptica, controllata e regolata dai nuclei talamici e sottocorticali. Questa attività elettrica possiede correlati fisiologici diretti, rilevanti per la misura della profondità dell'anestesia (12). Il flusso cerebrale ed il metabolismo sono proporzionali al grado di attività EEG. L'elettroencefalogramma è quindi un indicatore non invasivo della funzione cerebrale, anche se subisce variazioni apprezzabili per somministrazione di farmaci anestetici (31).

Numerosi studi concludono che l'elettroencefalogramma non è metodica facilmente applicabile alla pratica anestesiológica clinica sia a causa della sua difficile interpretazione sia per le difficoltà logistiche che si incontrano nell'applicazione di questa tecnica.

Potenziali evocati uditivi

Di primaria importanza sono gli impulsi uditivi che il paziente può percepire durante l'anestesia; infatti, le vie uditive sembrano essere molto resistenti all'effetto dell'anestetico (13).

La stimolazione sensoriale o nervosa genera segnali di debole ampiezza nell'ambito del sistema nervoso centrale, detti risposte evocate. La risposta evocata può essere registrata ricorrendo a particolari tecniche computerizzate in grado di ripulire il segnale dall'attività spontanea elettroencefalografica (14). Le stimolazioni sensoriali più comunemente impiegate per evocare la risposta consistono in impulsi uditivi ovvero rumori applicati direttamente sul canale uditivo (16).

La registrazione di risposte evocate comporta la rilevazione di intervalli d'EEG ed il loro confronto negli stessi tempi agli stimoli applicati in modo ripetitivo. Tecniche computerizzate di elaborazione del segnale EEG estraggono il potenziale evocato dalla traccia EEG, dopo l'applicazione di stimoli lanciati in modo ripetitivo. La risposta evocata è definibile come una relazione fra il tempo ed il voltaggio che può essere quantizzata misurando la latenza dopo lo stimolo e le ampiezze degli interpicchi nell'ambito del complesso che assume forma di onda.

Quindi, i potenziali evocati uditivi (AEP) sono il responso nell'elettroencefalogramma a stimoli sonori, e l'AEP è estratto dall'EEG attraverso una media calcolata dal computer.

Nonostante tutti gli anestetici modifichino in varia misura la risposta evocata, analogamente a quanto accade per l'elettroencefalogramma, non esistono misure standard dell'effetto farmacologico che rendono possibile l'identificazione o la caratterizzazione sia dell'efficacia dei farmaci che della profondità dell'anestesia (15). In linea di massima la scelta dei parametri ottimali da valutare nell'ambito della risposta evocata presenta gli stessi inconvenienti riscontrati per l'elettroencefalogramma.

BIS

Alla base del BIS (Bispectral Analysis) vi sono i presupposti teorici dell'EEG. Tre sono gli elementi chiave integrati tra loro nel BIS: Bispectral analysis; BIS algorithm; BIS-index

Bispectral analysis

Sebbene ciascun agente anestetico provochi delle modificazioni peculiari delle onde elettroencefalografiche, il pattern complessivo prodotto è molto simile per i diversi agenti (12). Le complesse forme d'onda dell'EEG possono essere scomposte nelle loro diverse parti ed analizzate tramite diversi processi matematici che ci danno una descrizione sintetica dell'attività cerebrale.

A differenza delle analisi del tracciato EEG utilizzate in passato, il BIS utilizza contemporaneamente diverse metodiche di analisi e cioè la *bispectral analysis*, la *power spectral analysis* e la *time domain analysis*. Tutte queste metodiche, che prese singolarmente si sono rivelate solo parzialmente utilizzabili, vengono integrate tra loro per ottimizzare l'analisi dell'EEG e le sue correlazioni con le diverse fasi dell'anestesia.

BIS algorithm

Il BIS contiene una database di numerosi EEG correlati ciascuno a diversi stati di ipnosi provocati dagli agenti farmacologici più comuni. Il BIS analizza questo database derivato dall'analisi EEG effettuata da più di 5.500 soggetti in diverso stato di ipnosi e lo combina con quello registrato dal paziente in esame. In questo modo viene migliorata l'interpretazione del segnale EEG.

BIS-index

Il BIS-index è un parametro numerico derivato che va da 0 a 100 e che si correla con gli "end points" clinici dell'anestesia. Studi prospettici hanno dimostrato che valori di BIS-index mantenuti tra 40 e 60 durante anestesia assicurano un adeguato stato ipnotico (20). Il BIS ci dà una misurazione dello stato cerebrale e non la misurazione della concentrazione di un particolare farmaco. Recenti studi non trovano infatti correlazione tra i due parametri. Il BIS-index infatti diminuisce anche durante il sonno "naturale" (21).

È da segnalare inoltre che il BIS-index deriva dall'analisi dei precedenti 15-30 secondi di EEG, quindi il valore che compare sul display si riferisce al periodo immediatamente precedente, similmente a quello che si verifica ad esempio con il pulsossimetro.

Monitoraggio dell'attività neuromuscolare: il TOF

La facilitazione dell'intubazione oro-tracheale (IOT) è forse l'indicazione più comune per la somministrazione di bloccanti neuromuscolari, i quali forniscono le condizioni ottimali per la IOT, che richiede il rilasciamento del muscolo massetere e dei muscoli adduttore della laringe (22). Generalmente il blocco neuromuscolare si verifica prima a livello del diaframma e della laringe che non dell'adduttore del pollice forse in funzione della migliore perfusione dei muscoli nelle vie aeree e respiratorie (23, 24).

Il grado di paralisi dei muscoli respiratori può essere derivato da una valutazione della risposta dell'adduttore del pollice e da una conoscenza delle loro sensibilità relative agli effetti dei rilassanti muscolari (25). L'entità del blocco neuromuscolare è quantificata in base al grado della risposta muscolare evocata dalla stimolazione di un nervo motore, generalmente il nervo ulnare.

Nel 1970, Ali et al. furono i primi a suggerire che il rapporto dell'indebolimento del *train-of-four* (treno di-quattro - TOF) potesse essere una misura utile del blocco neuromuscolare negli esseri umani. Essi riferirono che, quando quattro stimoli venivano inviati ad intervalli di 0,5 secondi, si verificava un progressivo allentamento delle successive risposte *twitch* (singole) in soggetti curarizzati, con un'ampiezza dell'indebolimento apparentemente dipendente dalla durata della curarizzazione (26). L'ampiezza della quarta risposta divisa per l'ampiezza della prima era definita come *TOF ratio*. Questo parametro non richiedeva una misurazione di controllo; esso era particolarmente adatto per le comuni situazioni cliniche. I TOF sono separati da intervalli di 15-20 secondi: la prima risposta alla stimolazione TOF non differisce in ampiezza dai *twitch* singoli sviluppatasi a 0,15 Hz. A mano a mano che il blocco neuromuscolare si approfondisce, scompaiono il quarto *twitch*, il terzo, il secondo ed il primo, in quest'ordine (27).

IL *TOF-watch* stabilisce l'intensità di stimolazione elettrica in milliampere (mA). Per stabilire il valore d'altezza di risposta controllo al 100% per stimoli di 1 Hz o 0.1 Hz, lo stimolatore del dispositivo TOF è del tipo corrente costante, questo significa che il voltaggio della stimolazione aumenta automaticamente con la resistenza (28).

Utilizzando una dose pari a due volte l'ED₉₅ di qualsiasi rilassante muscolare non depolarizzante, condizioni soddisfacenti per l'intubazione possono essere anticipate a 2,5-3 minuti.

Abbiamo voluto verificare se le tecniche di induzione e rilasciamento muscolare da noi utilizzate possono essere causa di *awareness*, confrontando tra loro alcuni

curari non depolarizzanti durante l'induzione, onde controllare se la IOT veniva eseguita in uno stato di ipnosi adeguato secondo i parametri forniti dal BIS.

Dopo la somministrazione della dose di induzione, i miorellassanti manifestano il loro massimo effetto (*onset time*) dopo un certo numero di secondi, che non necessariamente può coincidere con quello del farmaco ipnotico.

Scopo del nostro lavoro e quello di verificare se la IOT (equivalente nel nostro studio ad un valore TOF < 25%) viene effettuata nella fase ipnotica più profonda. Tale situazione può essere di fondamentale importanza per evitare il rischio di *awareness*.

Pazienti e metodi

In questo studio sono stati arruolati, previo consenso informato, un totale di 120 pazienti (75 femmine, 45 maschi), tutti classe ASA I o II. L'età media dei pazienti era 55±29 anni. Tutti i partecipanti sono stati informati sulle caratteristiche e finalità dello studio. Due medici, appositamente istruiti, si sono occupati esclusivamente della raccolta dati (TOF, BIS, parametri emodinamici), mentre un terzo provvedeva alla gestione clinica.

Trenta minuti prima dell'intervento, i pazienti sono stati premedicati con Midazolam 0,04-0,07 mg/kg. Il monitoraggio comprendeva: NIBP, ECG a tre derivazioni, saturazione periferica dell'ossigeno, ET/CO₂. Il sensore BIS è stato sempre posizionato previa pulizia della fronte con etere etilico, in modo tale da consentire un perfetto assestamento tra i tre elettrodi autoadesivi a bassa impedenza: I primi due elettrodi vengono posizionati centralmente sulla fronte: il primo al centro, 3-4 cm sopra il ponte del naso, e il terzo sulla tempia, tra l'occhio e l'attaccatura dei capelli. I sensori sono collegati, tramite un cavo d'interfaccia paziente (PIC), con il convertitore del segnale digitale (DSC - *Digital Signal Converter*) il quale invia gli impulsi ricevuti al modulo BIS, che elabora il segnale EEG dando un grafico in continuo, correlato con un valore numerico visibile sul display del monitor. I dati analizzati che abbiamo utilizzato sono della versione BIS Monitor A-2000.

Il paziente è stato anestetizzato prima di attivare lo stimolatore, poiché la stimolazione elettrica può risultare dolorosa per un paziente cosciente.

I pazienti sono stati suddivisi in sei gruppi, di 20 soggetti ciascuno, in base ai farmaci utilizzati durante l'induzione:

- gruppo 1: Propofol, Rocuronio, Fentanyl;
- gruppo 2: Propofol, Vecuronio, Fentanyl;
- gruppo 3: Propofol, Cisatracurio, Fentanyl;
- gruppo 4: Propofol, Rocuronio;
- gruppo 5: Propofol, Vecuronio;
- gruppo 6: Propofol, Cisatracurio.

L'induzione dell'anestesia è stata eseguita somministrando i seguenti dosaggi: Propofol 2 mg/kg, Fentanyl 3-5 mcg/kg, Rocuronio 0,8 mg/kg, Vecuronio 0,1 mg/kg, al gruppo C Cisatracurio 0,15 mg/kg.

Le determinazioni emodinamiche complete - PAS, PAD, PAM, FC -, SatO₂, BIS e TOF - sono state eseguite ai seguenti tempi: T0: basale; T1: fine induzione; T2: 30 sec dopo T1; T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9: ogni 30 sec successivi.

I dati sono stati raccolti, ai tempi sopra descritti, in condizioni di stabilità emodinamica e previa calibrazione e azzeramento dei trasduttori dei diversi monitor e registrati manualmente. Tutti i soggetti reclutati sono stati controllati il giorno successivo dalla fine dell'intervento per verificare gli eventuali casi di *awareness*.

Risultati

Dal nostro studio risulta che in tutti i gruppi, in seguito alla somministrazione del Propofol, si verifica un rapidissimo calo del valore medio del BIS-index nella fase d'induzione, che raggiunge valori medi compresi tra 44 e 58 già a T2: gruppo 1: 49 ± 15 ; gruppo 2: 52 ± 16 ; gruppo 3: 55 ± 12 ; gruppo 4: 44 ± 7 ; gruppo 5: 57 ± 16 ; gruppo 6: 58 ± 12 . In seguito nei gruppi 1, 2 e 3, pazienti ai quali è stato somministrato Fentanyl, non si hanno variazioni importanti dei valori di Bis-index. Nei secondi tre gruppi, invece, si assiste ad un progressivo innalzamento della media dei valori registrati, specie per i gruppi 5 e 6, nei quali i valori dal T6 ai successivi debordano da quelli che sono considerati indicativi di un livello di ipnosi adeguato. I tempi per ottenere un adeguato stato di miorsoluzione misurati dal TOF sono: gruppo 1: IOT $1,48 \pm 0,52$ min; gruppo 2: IOT $2,09 \pm 0,45$ min; gruppo 3: IOT $2,58 \pm 1,46$ min; gruppo 4: IOT $1,50 \pm 0,3$; gruppo 5: IOT $2,20 \pm 0,32$ min; gruppo 6: IOT $3,15 \pm 1,10$ min.

Risulta evidente che l'onset time del Rocuronio è più breve degli altri curari.

Analizzando più specificatamente i dati, si nota che nel gruppo 4 (Rocuronio senza Fentanyl), dove le condizioni per l'IOT sono raggiunte, secondo i parametri TOF, tra il T3 ed il T4, i valori di Bis-index si innalzano solo leggermente dopo la IOT ma rimangono comunque nei range di riferimento. Nei gruppi 5 e 6, invece, la IOT è eseguita in media rispettivamente poco prima di T5 e poco dopo T6. In entrambi i gruppi si assiste ad un innalzamento più evidente (superiore a 60) dei valori di BIS in seguito alla IOT.

Confrontando i valori tra i gruppi per i quali è stato usato lo stesso tipo di miorsolvente non depolarizzante (1 vs 4; 2 vs 5; 3 vs 6), risulta che nei pazienti nei quali è stato usato il Rocuronio, i livelli di BIS rimangono accettabili in tutte le fasi dello studio; anche nei secondi due i valori medi rimangono tra 40 e 60 ma toccano i limiti superiori dell'intervallo di riferimento per i pazienti ai quali non è stato somministrato il Fentanyl all'induzione dell'anestesia, specie ai tempi successivi all'intubazione. Il confronto tra gli altri due mette in luce come al T (T7) subito successivo alla IOT i valori medi di BIS-index siano 53 ± 17 per i pazienti ai quali è stato somministrato Fentanyl mentre corrispondano a 59 ± 9 per quelli nei quali l'oppioide non è stato utilizzato.

Da notare che, nei pazienti trattati con Vecuronio o Cisatracurio ma senza Fentanyl all'induzione dell'anestesia, i valori medi di BIS mostrano un trend in ascesa (diminuzione del livello dell'ipnosi) prima ancora della IOT. Si nota infine la stretta correlazione tra i valori medi registrati dal monitoraggio BIS e i principali parametri emodinamici (FC, PAM) nei gruppi 1, 2 e 3.

Discussione e conclusione

L'anestesia generale richiede la perdita della coscienza e della memoria di ogni evento prodottosi durante l'intervento. Il ricordo cosciente di un evento connesso con l'intervento è un fenomeno certamente sottostimato dall'anestesista, in quanto l'incidenza di pazienti che spontaneamente riferiscono di aver percepito alcune fasi dell'intervento è modestissima. Un numero superiore di soggetti può riscoprire il ricordo di una particolare fase dell'intervento o sensazioni sgradevoli se sottoposto a trattamento ipnotico (Bennett et al., 1985).

Dai risultati ottenuti nello studio risulta che i tempi necessari per ottenere una miorsoluzione ottimale prima di effettuare la IOT (TOF < 25%) sono sensibilmente diversi a seconda del miorsolvente utilizzato. La differenza più netta si evidenzia quando si confronta Rocuronio vs Cisatracurio dove la media dell'onset time del primo (1,5 min) è quasi la metà rispetto a quella del secondo (3 min). Anche i dati ottenuti da Naguib et al. (29) da studi dose-risposta indicano che il tempo di latenza dell'azione del Rocuronio è all'incirca due volte più breve di quello del Cisatracurio.

Dai valori di BIS-index ottenuti risulta evidente come la dose di Propofol somministrata sia sufficiente a raggiungere un livello di ipnosi adeguato in breve tempo (già a T2) in tutti i gruppi ma anche come tale livello non venga mantenuto in tutte le fasi (T) dello studio nei pazienti ai quali non viene somministrato l'oppioide. Questo risultato si può spiegare, in parte, con la mancanza di una adeguata protezione rispetto all'insulto nocicettivo rappresentato della IOT: infatti si ha un aumento del valore di BIS-index in seguito alla IOT esclusivamente nei gruppi 4, 5 e 6. Da notare però che, mentre nei pazienti indotti con Rocuronio ma senza Fentanyl (gruppo 4) la IOT è stata effettuata con valori di BIS-index indicativi di un adeguato stato di ipnosi, in quelli indotti con Vecuronio (gruppo 5) e ancor di più in quelli indotti con Cisatracurio (gruppo 6), sempre senza Fentanyl, la IOT è stata eseguita a livelli di ipnosi inadeguati. Tale fenomeno è dovuto al rapido decremento della concentrazione dell'ipnotico nel SNC, causata dalla redistribuzione ai tessuti periferici. Codesta dinamica mal si combina con quella di Vecuronio e Cisatracurio, mentre si concilia con quella del Rocuronio. La somministrazione di Rocuronio all'induzione permette quindi che la IOT sia praticata in tempi rapidi e con un basso livello di coscienza, senza alterare la stabilità emodinamica del paziente. Questi risultati inoltre consentono di poter affermare che l'utilizzo di Fentanyl è indispensabile nella tecnica di induzione da noi descritta quando vengano utilizzati Vecuronio o Cisatracurio per poter

evitare il rischio di *awareness*. Da questo punto di vista l'utilizzo del Rocuronio ci previene, grazie alla sua cinetica d'azione, anche se i dati ottenuti confrontando i pazienti nei quali è stato utilizzato il Rocuronio (gruppi 1 e 3) dimostrano che il mancato utilizzo dell'oppiode si traduce in una maggiore instabilità emodinamica e "ipnotica" durante e dopo la IOT. Il Fentanyl non sembra incidere sui valori di BIS ma previene l'aumento di BIS-index associato con la laringoscopia e la IOT.

Dalla comparazione dei dati emodinamici non sono emerse differenze significative nei vari parametri presi in considerazione. Fatte a parte le considerazioni appena esposte, si può solamente sottolineare la concordanza tra i parametri di BIS-index e i segni emodinamici di attivazione simpatica. Si può speculare sul fatto che siccome il BIS sembra essere sensibile allo stimolo doloroso, in quanto quest'ultimo comporta un "alleggerimento" della componente ipnotica, po-

trebbe essere un indicatore della componente analgesica quando FC e MAP non sono più indicatori accurati.

Fine del nostro studio è stato anche quello di valutare la presenza di *awareness* e le possibili correlazioni con i dati forniteci del BIS-index. La mancanza di casi riportati non ci permette, a causa del relativamente piccolo numero di pazienti arruolati nello studio, di considerare il nostro dato come significativo.

In conclusione, dal nostro studio emerge che nella tecnica di induzione dell'anestesia con Propofol il Rocuronio sembra il farmaco più confacente in ragione del suo rapido *onset* d'azione. I valori di BIS-index suggeriscono che l'uso di un oppiode come il Fentanyl sembra consigliabile quando si usino le associazioni Cisatracurio/Propofol o Vecuronio/Propofol. Potrebbe essere impiegata in questi casi un'infusione continua (TCI) al fine di evitare il rischio di *awareness* durante la manovra di IOT.

Bibliografia

- Saidman, Lawrence J. The 33rd Rovenstine lecture: What I have learned from 9 years and 9,000 papers. *Anesthesiology* 1995; 83:191-197.
- Woodbridge P D. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18, 536.
- Kissin I, Gelman S. Three components of anesthesia: one more reason to accept the concept. *Anesth Analg* 1987; 66, 98.
- Shimoda O, Ikuta Y, Sakamoto M, Terasaki H. Skin vasomotor reflex predicts circulatory responses to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1998; 88: 297-304.
- Ghoneim MM. Awareness during anesthesia, in *Awareness during anesthesia*, pag. 1, Butterworth Heinemann, Oxford, 2001.
- Hutchinson R. Awareness during surgery: A study of its incidence. *Br J Anaesth* 1960; 33:463-9.
- M. Duval, P. Mastronardi; Awareness. TIVA-Anestesia totalmente endovenosa i principi e la pratica clinica, 1ma Ed., AstraZeneca 2001; 229.
- Münte S, Kobbe I, Demertzis A, Lüllwitz E, Münte TF. Increased reading speed for stories presented during general anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 662-9.
- Sandin R.H., Enlund G, Samuelson P, Lenmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective study, *Lancet* 2000; 335:707.
- Tong D, Chung F. Recall after total intravenous anaesthesia due to an equipment misure. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1 73-77.
- Aitkenhead A R. Awareness during anaesthesia: when is an anaesthetic not an anaesthetic? *Can J Anesth* 1996; 43: 3, pp. 206-11.
- Rampil Ira J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
- Kelly D J, Walsh F, Norman G S, Cunningham A J. The effects of Midazolam on pure tone audiometry, speech audiometry, and audiological reaction times in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 1064-8.
- Aceto P, Valente A, Gorgoglione M, Adducci E, De Cosmo G. Relationship between awareness and middle latency auditory evoked responses during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90 (5): 630-5.
- Kochs E, Kalkman C J, Thornton C, Newton D, Bischoff P. Latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 1412-7.
- Doi M, Gajraj R J, Mantzaridis H, Kenny G. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997; 78:180-4.
- Kearse Lee A. Jr., Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88: 25-34.
- Jones JG. Memory of intraoperative events. Patients remember more than we think. *BMJ* 1994; 309: 967-968.
- Moerman N, Bonke B, Oosteing J. Awareness and recall during general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-464.
- Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15.
- Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. Bispectral index values and spectral edge frequency at

- different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg* 2002; 94: 125-9.
22. Ummenhofer W, Kindler C, Tschalèr G, Hampl K: Propofol reduces succinylcholine induced increase of masseter muscle tone. *Can J Anaesth* 1998; 45: 417-423.
23. Plaud B, Debaene B, Lequeau F. Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans *Anesthesiology*. 1996;85: 77-81.
24. Le Corre F; Plaud B; Benhamou E. Visual estimation of onset time at the orbicularis oculi after five muscle relaxants: Application to clinical monitoring of tracheal intubation. *Anesth & Analg* 1999; 89: 1305.
25. Norman J. Assessing paralysis. *Br. J. Anaesth* 82: 321-322, 1999
26. Ali H, Utting J. E, Gray. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1998; 80: 530-541.
27. Lee C M. Train-of-train quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg* 1975; 54: 649.
28. Aaron F. Kopman Measurement and monitoring of neuromuscular blockade *Current Opinion in Anaesth* 2002; 15: 415-420.
29. Naguib M, M.B. Samarkandi. Comparative clinical pharmacology of rocuronium, cisatracurium, and their combination. *Anesthesiology* 1998; 89:1116-24.
30. Memory and awareness, In: *Anaesthesia*, B. Bonke, W. Fitch, K. Millar, Swets B Zeitlinger, Amsterdam 1990.
31. Lin J, Singh H. Electroencephalographic Bispectral Index correlates with intraoperative recall and depth of propofol - induced sedation. *Anesth Analg* 1977; 84:185-9.
-