Olsztyn, 2022 r.

PUPILOMETRIA PRZYSZŁOŚCIĄ OBIEKTYWNEJ OCENY REAKCJI BÓLOWEJ U PACJENTA NIEPRZYTOMNEGO?

ROZPRAWA DOKTORSKA MAŁGORZATA BRACZKOWSKA

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ewa Mayzner-Zawadzka
Promotor pomocniczy: dr n. med. Lidia Glinka

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
Wydział Lekarski
Klinika i Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Podziękowania

Na powstanie i ostateczny kształt mojej rozprawy doktorskiej miało wpływ wiele osób, którym chciałabym w tym miejscu podziękować.

Jako pierwszej dziękuję mojej promotor prof. dr hab. n. med. Ewie Mayzner - Zawadzkiej za poświęcony mi czas, cierpliwość i wyrozumiałość. Jestem zaszczycona, iż niniejsza praca powstała właśnie pod nadzorem ikony polskiej anestezjologii.

Promotorowi pomocniczemu, dr n.med. Lidii Glince, za serce i trud, które włożyła w moją edukację oraz twardą ręką dzielnie trzymała moją wyobraźnię w ryzach.

Dr hab. n. med. Marcie Majewskiej, prof. UWM za zainteresowanie się problematyką mojej rozprawy oraz ogrom czasu poświęcony na dyskusję.

Współpracownikom Oddziału i Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, za ich pomoc i cenne uwagi, dzięki którym ta praca nabrała ostateczną formę.

Osobne, równie ważne, podziękowania składam na ręce moich bliskich, na których mogłam zawsze liczyć oraz którzy mnie wspierali w ciężkich momentach.

Spis Treści

Indeks skrótów stosowanych w pracy 3

1. Narząd wzroku 9
1.1 Anatomia i fizjologia 9
1.2 Unerwienie autonomiczne oka 10
1.3 Odruchy źrenic 11
1.4 Regulacja szerokości źrenic 13
1.5 Wpływ leków na rozmiar źrenic 15

2. Pupilometria 16
2.1 Zarys historyczny 16
2.2 Zastosowanie pupilometrii w anestezjologii 16
2.3 Pupilometria – opis badania 17
2.4 Ograniczenia metody 23

3. Cel badania 25

4. Materiał, metodyka 25
4.1 Materiał badawczy 25
4.2 Kryteria kwalifikacji chorych do badania 25
4.3 Metodyka badania 27

5. Wyniki 29
5.1 Populacja badanych chorych 29
5.2 Dobór rozmiaru i rodzaju rurki do intubacji 34
5.3 Zużycie leków do intubacji 36
5.4 Czas osiągnięcia zamierzonej głębokości znieczulenia, zwiotczenia mięśni oraz intubacji 36
5.5 Ocena Indeksu Bispektralnego 37
5.6 Analiza wybranych parametrów w trakcie intubacji 38
5.7 Analiza wybranych parametrów po intubacji 42

6. Dyskusja 46

7. Podsumowanie 53

8. Wnioski 55

9. Załączniki 56
9.1 Formularz świadomej zgody pacjenta 56
9.2 Informacja dla pacjenta i jego rodziny 57
9.3 Skala Mallampati 60
9.4 Skala Cormack-Lehane 61

13. Spis rycin, tabel i wykresów 62
10.1 Ryciny 62
10.2 Tabele 62
10.3 Wykresy 63

14. Bibliografia 65

15. Streszczenie 75

16. Summary 77

Indeks skrótów stosowanych w pracy

- ANI - (ang. Analgesia Nociception Index), wskaźnik analgezji nocycepcji
- ASA - (ang. American Society of Anesthesiologists), Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów
- BIS - (ang. Bispectral Index), Indeks Bispektralny
- BMI - (ang. Body Mass Index, wskaźnik masy ciała
- BP - (ang. Blood Pressure), ciśnienie krwi
- CARDEAN Index - (ang. Cardiovascular Depth Analgesia), sercowo-naczyniowy wskaźnik głębokości analgezji
- CONOX - nazwa własna urządzenia monitorującego głębokość znieczulenia
- DBP - (ang. Diastolic Blood Pressure), rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- E-W jądro - jądro Edingera-Wespathala
- EEG - (ang. Electroencephalogram), elektroencefalografia
- HR - (ang. Heart Rate), akcja serca
- HRV - (ang. Heart Rate Variability), zmienność akcji serca
- NFR - (ang. Nociceptive Flexion Reflex), nocycepcyjny odruch zgięciowy
- NIBP - (ang. Non Invasibe Blood Pressure), nieinwazyjne ciśnienie krwi
- Nn receptory - receptory typu nikotynowego
- NRS - (ang. Numerical Rating Scale), skala numeryczna
- PLR - (ang. Pupillary Light Reflex), odruch źrenicy na światło
- PPI - (ang. Pupillary Pain Index), indeksowany źreniczny odruch na ból
- PRD - (ang. Pupillary Reflex Dilation), odruch rozszerzenia źrenicy
- RAS - (ang. Reticular Activating System), twór siatkowaty
- SBP - (ang. Systolic Blood Pressure), skurczowe ciśnienie tętnicze
- SPI - (ang. Surgical Pleth Index), chirurgiczny wskaźnik pletyzmograficzny
- TCI - (ang. Target Controlled Infusion), kontrolowana infuzja dożylna
- TOF - (ang. Train of Four), seria czterech impulsów
- VAS - (ang. Visual Analogue Scale), skala wzrokowo-analogowa

Wstęp

Historia ludzkości nieodłącznie wiąże się z bólem i cierpieniem. Ludzie od dawna przeprowadzali mniej lub bardziej skomplikowane zabiegi medyczne o czym świadczą np. trepanowane czaszki pochodzące z Maroka sprzed 13 tysięcy lat. Przed odkryciem nowoczesnych metod do znieczulenia celem uśmierzania bólu stosowano alkohol, ucisk, wyciągi z roślin (np. z koki) oraz lód [1]. Już 3 tysiące lat p.n.e. Sumerowie poznali przeciwbólowe właściwości opium, pozyskiwanego z soku makówki [2], o czym wspominali również w swoich dziełach Hipokrates czy Klaudiusz Galena [3]. W 1805 r. niemiecki farmaceuta Friedrich Wilhelm Adam Sertürner wyizolował z opium substancję czynną – morfinę – która od tej pory stosowana była w formie wywaru, w celach nasennych i narkotycznych [4]. Działanie środków było jednak krótkotrwałe i niewystarczające, przez co ówcześni pacjenci skazani byli na niewyobrażalne cierpienia fizyczne i psychiczne. Dopiero w 1846 r. William Morton jako pierwszy zastosował znieczulenie za pomocą eteru podczas operacji guza szyi [5]. W Polsce znieczulenie eterowe zostało zastosowane po raz pierwszy 6 lutego 1847 r. w Krakowie przez Ludwika Bierkowskiego a kilkanaście dni później zostało wykorzystane w Warszawie przez Aleksandra Antoniego Le Bruna [6].

Od tego czasu nastąpił szybki rozwój metod znieczulenia oraz jego głównych składowych do których zalicza się zniesienie bólu, świadomości, odruchów oraz zwiotczenie mięśni szkieletowych. Początkowo używano chloroformu, podtlenku azotu oraz eteru. Joseph Thomas Clover [7] zbudował urządzenie do dokładnego pomiaru par chloroformu w powietrzu i produkcji mieszanki wdychanej przez pacjenta, zwracając tym samym uwagę na konieczność obserwacji świadomości, oddechów oraz tętna w trakcie zabiegu. Zapoczątkował tym samym procedurę monitorowania znieczulanych pacjentów. On również jako jeden z pierwszych zwrócił uwagę na konieczność utrzymania drożności dróg oddechowych – opisał i wprowadził skonstruowaną przez siebie kaniulę poprzez naciętą krtań u pacjenta z guzem jamy ustnej [7]. W 1878 r. wykonano pierwszą intubację dotchawiczą, która pozostaje do dziś najbezpieczniejszą metodą zabezpieczenia dróg oddechowych u pacjentów nieprzytomnych. Następnie wprowadzono wiele nowych metod, urządzeń oraz leków, poprawiając znacznie jakość znieczuleń, warunki operacyjne dla chirurgów oraz przede wszystkim bezpieczeństwo i komfort chorych. Rozwój technik znieczulenia nieodłącznie wiąże się z udoskonalaniem

metod monitorowania śródoperacyjnego, pozwalając na minimalizowanie zdarzeń niepożądanych, takich jak wybudzenie śródoperacyjne.

Ból definiowany jest jako nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne odczucie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanek [8]. Analgezja natomiast, to zniesienie bólu, czyli brak dolegliwości bólowych w przypadku zadziałania bodźca, który w normalnych warunkach byłby odczuwalny. Odczuwanie dolegliwości bólowych, a zatem potrzeba analgezji jest kwestią niezwykle indywidualną, oscyluje zatem pomiędzy kompletnym brakiem czucia bólu a jego maksymalnym natężeniem. W trakcie znieczulenia ogólnego próg bólowy uzależniony jest od stanu psychosomatycznego pacjenta, wpływu bodźców zewnętrznych oraz od zastosowanych dawek leków przeciwbólowych. Istnieje zatem zależność analgezji od głębokości anestezji, a interakcja ta jest nierozłączna. Żadna ingerencja w organizm ludzki nie pozostaje bez wpływu na jego homeostazę, a zaistniałe skutki stresu okołooperacyjnego obserwowane są zarówno w trakcie, jak i w późniejszym okresie pooperacyjnym.

Ból jest skomplikowanym subiektywnym odczuciem a jego poziom odczuwany przez pacjenta zmienia się wraz ze stanem jego świadomości. W przypadku pacjenta przytomnego i świadomego, ból jest uzależniony od stopnia odwrócenia jego uwagi od działającego bodźca nocyceptywnego. W takim przypadku możemy określić jego natężenie posługując się powszechnie znanymi skalami – NRS (ang. Numerical Rating Scale, skala numeryczna) i VAS (ang. Visual Analogue Scale, skala wzrokowo-analogowa). U chorego nieświadomego, pod wpływem leków znieczulenia ogólnego, określenie poziomu analgezji pozostaje dużym wyzwaniem, zwłaszcza, jeśli stosujemy leki zwiotczające mięśnie. Pacjent nieprzytomny nie jest w stanie zwerbalizować i określić odczuwalnych dolegliwości. Równowaga pomiędzy siłą działania bodźca bólowego a poziomem analgezji zapewniającym jego brak odczuwania jest uzależniona m.in. od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na dawkowany lek, intensywności działającego bodźca oraz od głębokości stosowanej anestezji. Zatem najważniejszą istotą aplikowanego znieczulenia zarówno ogólnego jak i miejscowego jest zachowanie równowagi pomiędzy doznaniami bólowymi pacjenta, podażą środków przeciwbólowych i ich działaniami niepożądanymi. Działanie leków jest uzależnione od indywidualnej odpowiedzi pacjenta dawka - lek opioidowy, na co z kolei ma wpływ interakcja z lekiem anestetycznym oraz intensywność stymulacji bólowej. Odpowiedni monitoring tej równowagi powinien wskazywać optymalne dawkowanie leków przeciwbólowych celem uzyskania skutecznego stężenia leku w jego miejscu działania.

Biorąc pod uwagę stan istniejącej wiedzy istnieje konieczność opracowania obiektywnej i wymiernej metody monitorowania komponenty bólowej u pacjentów nieprzytomnych, będących pod wpływem leków znieczulenia ogólnego. Zazwyczaj w trakcie trwania zabiegu operacyjnego opieramy się na analizie parametrów fizjologicznych takich jak HR (ang. Heart Rate, akcja serca) i BP (ang. Blood Pressure, ciśnienie krwi) oraz reakcjach autonomicznych organizmu takich jak wzmożona potliwość czy łzawienie. Niestety nadal brakuje nam złotego standardu oceny bólu i poziomu analgezji u pacjentów znieczulonych ogólnie [9, 10].

Następstwa braku odpowiedniej analgezji mogą być tragiczne w skutkach, a intubacja dotchawicza wciąż pozostaje na czele głównych procedur anestezjologicznych powodujących największe dolegliwości bólowe i stresogenne. Shribman i in. stwierdzili, iż głównym źródłem przewodzonej impulsacji bólowej jest nacisk łyżki laryngoskopu w okolicy nadgłośniowej, natomiast proces przejścia rurki intubacyjnej przez struny głosowe czy też napompowanie jej mankietu są odczuwane w minimalnym stopniu [11]. Mechaniczna stymulacja receptorów górnego odcinka układu oddechowego poprzez aktywację układu adrenergicznego, skutkującego podwyższonym stężeniem katecholamin w osoczu, może powodować nadmierną (przejściową) reakcję układu krążenia pod postacią hipertensji, tachykardii i arytmii [11- 13]. Są to istotne czynniki ryzyka niedokrwienia i/lub zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu [14], zwłaszcza w przypadku pacjentów z grup ryzyka [13]. Doniesienia naukowe szacują że zmiany niedokrwienne w zakresie odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym w trakcie intubacji, występują u ok. 10-18% pacjentów co podkreśla naczelną potrzebę optymalizacji analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej [15].

Reakcje autonomiczne (przekazywane do układów efektorowych za pośrednictwem pnia mózgu i neuronów rdzeniowych) w odpowiedzi na zadziałanie bodźca bólowego, takie jak: tachykardia, hipertensja, pocenie się czy łzawienie, są niespecyficzne i mogą fałszywie wskazywać na niewłaściwy poziom analgezji. Dotychczas poziom analgezji utożsamiany był ze stabilnością hemodynamiczną, co nie jest to do końca właściwe, gdyż pacjent może być „wyjściowo" niestabilny hemodynamicznie lub może cierpieć z powodu różnych schorzeń (np. guz chromochłonny warunkujący wyjściowo wyższe stężenie katecholamin w osoczu), czy przyjmować leki blokujące odpowiedź sympatykomimetyczną. Takie przypadki maskują prawdziwe odczuwanie dolegliwości bólowych, a tym samym uniemożliwiają odpowiednie dawkowanie leków analgetycznych. Zatem monitorowane parametry hemodynamiczne służące

jako jedyna wskazówka poziomu analgezji w okresie okołooperacyjnym nie mogą być bezkrytycznie interpretowane [16].

Od momentu, gdy King i wsp. (1951r) opisał po raz pierwszy odruchy układu krążenia w odpowiedzi na laryngoskopię wraz z intubacją dotchawiczą, przeprowadzonych zostało wiele badań mających na celu optymalizację monitorowania poziomu analgezji oraz leczenie bólu ostrego. Udowodniono, iż parametry hemodynamiczne takie jak HR czy BP są niewystarczające by stwierdzić czy zamierzony efekt antynocycepcyjny został osiągnięty po zastosowaniu leków znieczulenia ogólnego [17,18]. Metody pomiaru poziomu analgezji możemy podzielić na dwie grupy, bazujące na teoretycznie obiektywnej reakcji na bodziec bólowy. Do pierwszej grupy zalicza się metody wykorzystujące analizę EEG (ang. Electroencephalogram, elektroencefalografia): Złożony Wskaźnik Zmienności, Entropia i CONOX (nazwa własna urządzenia monitorującego głębokość znieczulenia). Do drugiej grupy zaliczamy metody monitorujące reakcje układu autonomicznego, a mianowicie: SPI (ang. Surgical Pleth Index, chirurgiczny wskaźnik pletyzmograficzny), ANI (ang. Analgesia Nociception Index, wskaźnik analgezji nocycepcji), CARDEAN index (ang. Cardiovascular Depth Analgesia Index, sercowo-naczyniowy wskaźnik głębokości analgezji), przewodnictwo skórne, pupilometria. Alternatywnym badanym odruchem jest odruch NFR (ang. Nociceptive Flexion Reflex, nocycepcyjny odruch zgięciowy), będący składową fizjologicznego polisynaptycznego rdzeniowego odruchu wycofania, który nie zalicza się do żadnej z wymienionych grup.

Wśród tych wszystkich metod najbardziej obiecującą wydaje się Pupilometria, która mierzy odruch rozszerzenia źrenicy w reakcji na bodziec bólowy (ang. PRD – Pupillary Reflex Dilation). Odruch rozszerzenia źrenicy może być interpretowany w podobny sposób jak wzrost HR, ponieważ zarówno serce jak i źrenica są efektorami autonomicznego układu nerwowego, z ośrodkami znajdującymi się w podkorowej części mózgu. Oczywiście oba narządy różnią się czułością pobudzenia. Rozszerzenie źrenicy wydaje się być bardziej czułym pomiarem reakcji na ból w stosunku do zmiennych hemodynamicznych podczas znieczulenia ogólnego, np. HR czy BP [19-22]. Odpowiedź źrenic w reakcji na bodziec bólowy (rozszerzenie) jest bardzo szybka (kilku sekund), i z równie szybką prędkością dochodzi do zwężenia źrenic np. po podaży leków opioidowych [20]. Wartość PRD może wzrosnąć nawet o 200% w stosunku do wartości sprzed stymulacji, natomiast HR wzrasta o mniej

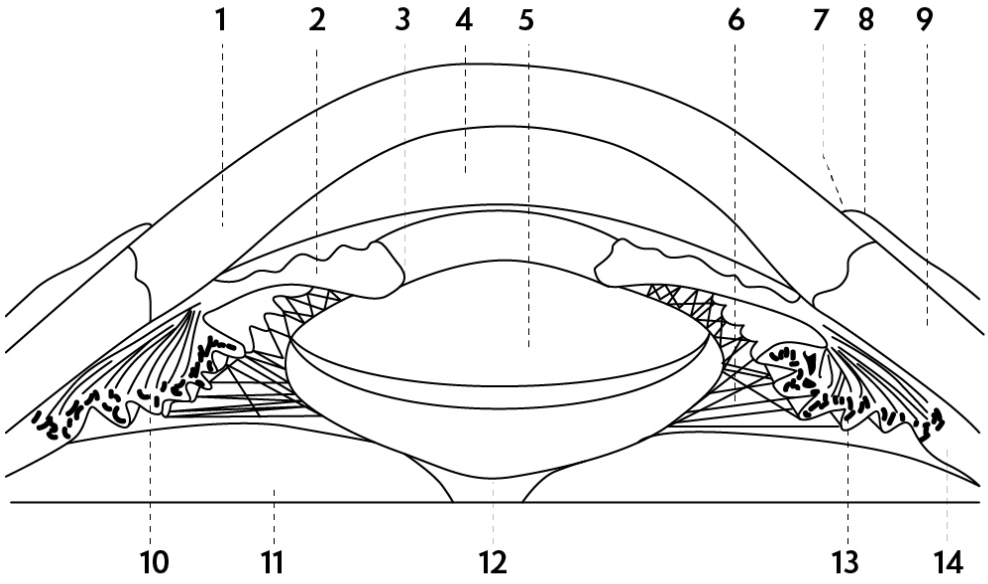
niż 15% [23]. Ponadto, niewątpliwą korzyścią pupilometrii jest brak wpływu leków beta adrenolitycznych i zwiotczających mięśnie na pomiar wartości PRD [24].

Zarówno w przypadku pacjentów przytomnych oraz tych pod wpływem znieczulenia ogólnego, wartość PRD jest skorelowana z intensywnością bodźca bólowego (przy stałym poziomie analgezji) [25] lub z ilością podanych leków analgetycznych (przy stałej intensywności bodźca stymulującego) [10, 26]. Ponadto, udowodniono, iż intensywność odruchu PRD jest odwrotnie proporcjonalna do ilości podanych leków opioidowych [10, 26], co może to wskazywać na zależność wartości PRD od komponenty analgetycznej znieczulenia.

1. Narząd wzroku

1.1 Anatomia i fizjologia

Narząd wzroku jest wysoce specjalistycznym analizatorem zmysłu, którego czynność polega na odbieraniu wrażeń bodźca świetlnego. Źrenica to naturalny otwór, przez który światło wpada do oka i gdzie rozpoczyna się proces percepcji wzrokowej. Znajduje się pomiędzy soczewką a rogówką i jest odpowiedzialna za dopuszczenie do wnętrza narządu wzroku optymalnej ilości światła padającego na siatkówkę, chroniąc tym samym wnętrze gałki ocznej przed nadmierną jego ilością [Ryc.1].



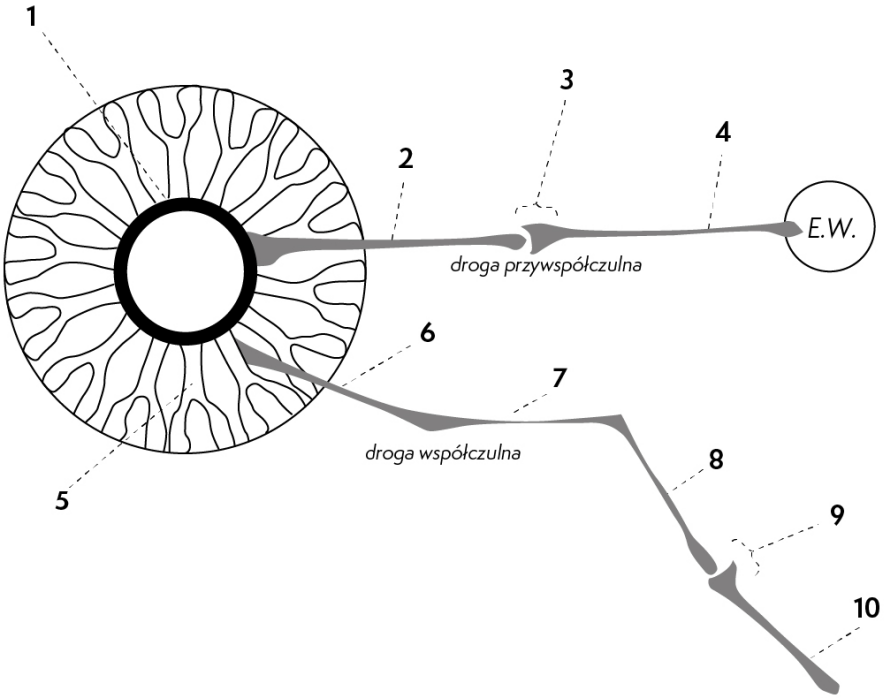
***Rycina 1**. Budowa przedniego odcinka oka. 1 – rogówka, 2 – tęczówka, 3 – brzeg źreniczny, 4 – komora przednia, 5 – soczewka, 6 – więzadełko (obwódka rzęskowa), 7 – rąbek rogówki, 8 – spojówka, 9 – twardówka, 10 – mięsień rzęskowy, 11 – ciało szkliste, 12 – tylna torebka soczewki, 13 – wyrostki ciała rzęskowego, 14 – część płaska ciała rzęskowego (opracowanie własne).*

Źrenicy obu oczu u człowieka w warunkach prawidłowych, mają kształt okrągły o średnicy 3-4 mm, a w przypadku braku patologii, są tej samej wielkości i reagują w sposób symetryczny na docierające bodźce. Średnica tego otworu jest regulowana przez skurcze dwóch przeciwstawnych mięśni znajdujących się w tęczówce: mięśnia zwieracza i rozwieracza źrenicy, na skutek odruchów świetlnych i akomodacyjnych. Oprócz odruchowej kontroli wielkości źrenic, istnieją również drobne, powiązane poznawczo wizualnie nieistotne

fluktuacje średnicy źrenic [30, 31]. Oscylacje źrenicy równe są częstotliwości 0,2 Hz, z wahaniem średnicy źrenicy w zakresie 1-2 mm [32]. Ten fenomen „niespokojnych źrenic", znany również jako *hippus* (atenoza źrenic), zdarza się w czasie relaksu a zanika wraz ze wzrostem aktywności mózgu.

1.2 Unerwienie autonomiczne oka

Rozmiar źrenicy jest kontrolowany poprzez autonomiczny układ nerwowy a jej odruchy poprzez aktywację dwóch przeciwstawnych mięśni zlokalizowanych w zrębie źrenicy, mięśnia zwieracza i mięśnia rozwieracza źrenicy [33, 34]. Mięsień zwieracz źrenicy jest głównym mięśniem kontrolującym jej rozmiar, jest on silniejszy niż mięsień rozwieracz źrenicy, a jego napięcie jest kontrolowane poprzez grupę przywspółczulnych przedzwojowych motoneuronów zlokalizowanych w dogłowowej części jądra okoruchowego (jądro Edingera - Wespathala, E-W) znajdującego się w śródmózgowiu. Rzutują one włókna nerwowe, biegnące jako część nerwu okoruchowego, do zwoju rzęskowego. Włókna zazwojowe, tzw. krótkie włókna rzęskowe docierają do mięśnia zwieracza źrenicy [Ryc.2].



Rycina 2. *Unerwienie autonomiczne oka. 1- Mięsień zwieracz źrenicy, 2- krótkie nerwy rzęskowe, 3 - zwój rzęskowy, 4- nerw okoruchowy, 5-mięsień rozwieracz źrenicy, 6- długie nerwy rzęskowe, 7- nerw wzrokowy, 8- splot szyjny, 9- zwój szyjny górny, 10- odcinek piersiowy, część współczulna, EW - jądro Edingera-Wespathala. (Rycina zaadoptowana z M. Gruenewald i C. Ilies. „Monitoring the nociception-anti-nociception balance.", Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol., t. 27, nr 2, ss. 235 – 47, doi: 10.1016/j.bpa.2013.06.007)*

Pobudzenie neuronów E-W powoduje skurcz zwieracza źrenicy prowadząc do jej zwężenia, natomiast ich inhibicja powoduje rozluźnienie mięśnia prowadząc do jej rozszerzenia [30, 34].

Mięsień rozwieracz źrenicy jest unerwiony przez część współczulną układu autonomicznego. Włókna eferentne mają swój początek w motorycznej części podwzgórza, biegną poprzez pień mózgu do odcinka szyjno-piersiowego rdzenia kręgowego (C8 - Th2), gdzie tworzą synapsy z komórkami przedzwojowymi w istocie szarej, znanymi jako ośrodek rzęskowo-rdzeniowy, lub jako ośrodek Budge'a. Stąd włókna przedzwojowe biegną poprzez gałęzie brzuszne odcinka piersiowego, do górnego zwoju szyjnego, współtworząc nerw szyjny wewnętrzny, przechodząc do ucha środkowego wraz z włóknami kłębka szyjnego (*carotici*) i błony bębenkowej (*tympanici*), krzyżują się ze splotem bębenkowym. Po wyjściu z ucha środkowego, wchodzą do czaszki, następnie do splotu jamistego, zbliżają się do zwoju Gassera, wchodzą do części ocznej nerwu trójdzielnego. Następnie jako włókna rzęskowe długie docierają do mięśni tęczówki [Ryc.2] [31]. Pobudzenie drogi współczulnej skutkuje rozszerzeniem źrenicy.

1.3 Odruchy źrenic

1.3.1 Odruch źrenic na światło

PLR (ang. Pupillary Light Reflex, odruch źrenicy na światło), to odruch zwężenia źrenicy na skutek bezpośredniego skierowania na nią źródła światła (reakcja bezpośrednia). W tym samym czasie dochodzi do skurczu źrenicy oka nieoświetlonego (reakcja odruchowa pośrednia, konsensualna) [30-31]. Aferentne włókna tej drogi odruchowej przewodzą potencjał czynnościowy z siatkówki, przechodzą do nerwu wzrokowego (drugi nerw czaszkowy), poprzez jądro E-W docierają do śródmózgowia. Przywspółczulne eferentne włókna biegną poprzez nerw okoruchowy (trzeci nerw czaszkowy). Zazwojowe włókna docierają do mięśnia zwieracza źrenicy poprzez krótkie nerwy rzęskowe, powodując zwężenie źrenicy.

W drodze zwężającej źrenice występują dwa rodzaje włókien nerwowych typu cholinergicznego. Pierwsze na poziomie synapsy zwoju rzęskowego, gdzie zlokalizowane są receptory typu nikotynowego (Nn). Receptory te mogą być zablokowane przez blokery ganglionowe, takie jak heksametonium [34]. Drugi rodzaj receptorów znajduje się na poziomie złącza nerwowo-mięśniowego w mięśniu zwieraczu źrenicy; są to receptory muskarynowe,

które mogą być zablokowane za pomocą atropiny [34]. Faza zwężania źrenicy jest pod całkowitą kontrolą układu przywspółczulnego. Pomiary zwężenia są parametrami używanymi do wykrywania patologii układu przywspółczulnego oraz do oceny integralności drugiego i trzeciego nerwu czaszkowego.

1.3.2 Odruch rozszerzenia źrenic

PRD to odruch na skutek którego dochodzi do rozszerzenia źrenicy w wyniku adaptacji do ciemności oraz po zadziałaniu bodźca bólowego [34]. Rozszerzenie źrenicy jest głównie kontrolowane poprzez komponentę współczulną, jako że mięsień rozwieracz źrenicy jest unerwiony przez część współczulną układu autonomicznego [31]. Rozróżniamy dwa rodzaje mechanizmu PRD a mianowicie: aktywny - działający poprzez pobudzenie układu współczulnego oraz bierny - poprzez zahamowanie układu przywspółczulnego. W pierwszym mechanizmie, neurony pierwszego rzędu z podwzgórza schodzą do rdzenia kręgowego, tworząc synapsę z neuronami drugiego rzędu (przedzwojowymi) na poziomie C8-Th1. Neurony drugiego rzędu przekazują sygnał poprzez włókna zazwojowe (długie nerwy rzęskowe) do szyjnego zwoju współczulnego, a następnie poprzez nerw okoruchowy docierają do mięśni tęczówki. Zarówno neurony pierwszego jak i drugiego rzędu są neuronami typu cholinergicznego. Długie nerwy rzęskowe uwalniają noradrenalinę w złączu nerwowo - mięśniowym mięśnia rozszerzacza źrenicy, pobudzają receptory alfa 2 powodując rozszerzenie źrenicy [30, 35].

Drugi mechanizm powodujący PRD jest wynikiem zahamowania aktywności neuronów jądra E-W. Komórki jądra E-W wykazują tonus spoczynkowy (przy braku pobudzenia komponenty współczulnej). W sposób ciągły dochodzi w nich do generowania potencjałów czynnościowych, aktywując tym samym włókna mięśnia zwieracza źrenicy [30, 34]. Sygnały hamujące do jądra E-W pochodzą z neuronów śródmózgowia, tylnego podwzgórza i układu RAS (ang. Reticular Activating System, twór siatkowaty) na skutek bodźców takich jak ból czy pobudzenie [31, 34]. Pobudzenie alfa 2 adrenergicznych receptorów powoduje zahamowanie przedzwojowych neuronów jądra E-W, skutkując rozluźnieniem mięśnia zwieracza źrenicy, a co za tym idzie, jej rozszerzeniem [31, 35]. Sympatektomia na poziomie odcinka szyjnego powoduje zespół Hornera, który wynika z niezahamowanej aktywności przywspółczulnej, skutkując zwężeniem źrenicy [34]. Diagnostyka anizokorii na tle deficytu współczulnego może być utrudniona lub niemożliwa w przypadku środowiska o wysokim

natężeniu światła, ponieważ siła skurczu mięśnia zwieracza źrenicy (unerwionego przywspółczulnie) przezwycięży siłę skurczu słabszego mięśnia rozwieracza.

1.4 Regulacja szerokości źrenic

1.4.1 Mięsień rozwieracz źrenicy

Ból wzmaga aktywność współczulną, dlatego też PRD jest wywołany zarówno poprzez aktywację współczulną jak i centralną inhibicję jądra E-W. Siła każdej z tych składowych jest zależna od stanu świadomości pacjenta. w przypadku człowieka przytomnego współczulna droga rdzeniowa rozszerzająca źrenicę odgrywa większą rolę, a badania wykazały brak PRD po miejscowej aplikacji blokerów alfa1 [36]. Natomiast u pacjenta nieprzytomnego, pod wpływem leków znieczulenia ogólnego, odruch PRD możemy stwierdzić nawet po zahamowaniu aktywności układu współczulnego [37], co podkreśla istotną rolę dróg nadrdzeniowych w odruchu PRD. Przy zachowanej funkcji komponenty nadrdzeniowej możliwe jest wzbudzenie PRD na skutek aktywacji układu współczulnego, natomiast odwrotna sytuacja jest niemożliwa. Zostało to udowodnione w badaniu u pacjentów ze stwierdzoną śmiercią mózgu, u których wywołanie PRD (w przypadku nieuszkodzonej funkcji układu współczulnego pod względem odpowiedzi na bodziec bólowy, ale bez funkcji pnia mózgu) nie było możliwe [36]. Podobny obraz kliniczny obserwujemy u pacjentów w przypadku udaru pnia mózgu, gdy zarówno droga współczulna jak i ośrodki hamujące jądro E-W zostają przerwane [38]. W przypadku zdrowego osobnika, komórki jądra E-W są hamowane poprzez pobudzające ośrodki w pniu mózgu, utrzymując pośredni rozmiar źrenic.

Skurcz włókien mięśnia rozwieracza źrenicy spowodowany jest aktywacją neuronów typu noradrenergicznego z receptorami alfa-adrenergicznymi. Mogą być one aktywowane m.in. za pomocą miejscowo zaaplikowanych agonistów, takich jak: fenylefryna, norepinefryna czy efedryna, które powodując spontaniczne uwalnianie norepinefryny z zakończeń presynaptycznych neuronów, stymulują bezpośrednio receptory alfa1- adrenergiczne. Kokaina jako anestetyk miejscowy oraz potężny bloker wychwytu noradrenaliny, powoduje rozszerzenie źrenicy na skutek jej akumulacji w szczelinie synaptycznej. W codziennej praktyce anestezjologicznej poziom krążących katecholamin nie osiąga stężenia w osoczu na tyle wysokiego, by pobudzić mięsień rozwieracz źrenicy [37]. Przeprowadzone badania wykazały, iż poziom katecholamin w osoczu, uwalnianych na skutek bodźca stresującego (bodziec chirurgiczny, ból) lub wlew dożylny katecholamin, jest niewystarczający by wzbudzić

mierzalną reakcję PRD [36]. Brak efektu dożylnie podanych leków wazopresyjnych możemy zaobserwować u pacjentów pod wpływem leków znieczulenia ogólnego. Z kolei guz chromochłonny powodujący niespotykanie wysokie stężenia epinefryny, norepinefryny i dopaminy o podłożu endogennym, powoduje rozszerzenie źrenic, nawet po podaży leków opioidowych [39, 40]. Utrzymujące się rozszerzenie źrenicy pomimo podaży leków anestetycznych i opioidowych dożylnie, może nasuwać podejrzenie niezdiagnozowanego guza [41]. U pacjentów zakwalifikowanych do resekcji guza chromochłonnego w trybie planowym, stwierdzany wysoki poziom krążących katecholamin nie powoduje rozszerzenia źrenicy na skutek przyjmowanych wysokich dawek alfa 1-blokerów, które hamują rozszerzenie źrenicy.

1.4.2 Mięsień zwieracz źrenicy

Włókna mięśnia zwieracza źrenicy, podobnie jak w przypadku innych mięśni zwieraczy, są ułożone koncentrycznie. Wobec unerwienia przywspółczulnego, parasympatykomimetyki (substancje o działaniu cholinergicznym), czyli agoniści receptorów muskarynowych powodują skurcz źrenicy, a w konsekwencji zmniejszenie jej średnicy, (np. pilokarpina będąca strukturalnie podobna do acetylocholiny, powoduje bezpośrednie pobudzenie zakończeń nerwowych). Z kolei karbachol, powoduje spontaniczne wydzielanie acetylocholiny w przedzwojowych zakończeniach nerwowych. Dla kontrastu antagoniści receptorów muskarynowych (cholinolityki, parasymatykolityki) hamując przewodzenie w układzie przywspółczulnym wywołują efekt przeciwny – hamują skurcz mięśnia zwieracza źrenicy powodując „przewagę działania" mięśnia rozwieracza, a w konsekwencji jej rozszerzenie. Atropina, będąc pozazwojowym kompetycyjnym antagonistą receptorów muskarynowych i toksyna botulinowa, hamująca wydzielanie acetylocholiny powodują rozszerzenie źrenicy.

Receptory muskarynowe, znajdujące się w złączu nerwowo-mięśniowym mięśnia zwieracza źrenicy, mają unikalną cechę możliwości odpowiedzi na agonistów i antagonistów typu cholinergicznego. Skopolamina jest silnym antagonistą w przypadku miejsca działania w źrenicy, a słabym w przypadku węzła zatokowo-przedsionkowego. Glikopirolat z kolei jest efektywnym antagonistą w węźle zatokowo-przedsionkowym, o słabym efekcie działania w przypadku źrenicy [42]. Rozcieńczony roztwór pilokarpiny (0,1%), będącej agonistą mięśnia zwieracza źrenicy, nie przezwycięży antagonizmu miejscowo zaaplikowanej atropiny lub skopolaminy, lecz będzie powodował zwężenie źrenicy u pacjentów ze stwierdzoną

śmiercią mózgu. Natomiast rozcieńczona pilokarpina jest stosowana do analizy etiologii sztywnych, szerokich źrenic [43]. Czynniki w znaczący sposób wpływające na napięcie zwieracza źrenicy w przypadku pacjenta przytomnego, to ośrodki w mózgu mające hamujący wpływ na jądro E-W. Precyzyjne umiejscowienie oraz natura tych ośrodków nie została do końca poznana i prawdopodobnie różni się w zależności od gatunku.

1.5 Wpływ leków na rozmiar źrenic

Historycznie Guedel opisał rozmiar źrenic jako czynnik definiujący fazy znieczulenia, a ich rozszerzenie miało wskazywać na jego odpowiednią głębokość, umożliwiającą rozpoczęcie zabiegu operacyjnego [44]. Nowoczesne leki stosowane do indukcji znieczulenia nie powodują znaczącego rozszerzenia źrenic w standardowo stosowanych dawkach [45]. Zazwyczaj powodują one zwężenie źrenic na skutek podaży leków wziewnych, prawdopodobnie jako efekt supresji hamującego wpływu na jądro E-W. Dożylne i wziewne leki anestetyczne nie powodują zaburzenia odruchu rozszerzenia źrenicy [19, 46, 47]. Znieczulenie ogólne i sedacja z użyciem dożylnego anestetyku, propofolu, powodują supresję ruchów fluktuacji źrenic [48]. Podobnie TIVA (ang. Total Intravenous Anesthesia, znieczulenie całkowicie dożylne) z zastosowaniem propofolu pozostaje bez efektu na PRD [47]. Leki opioidowe powodują zwężenie źrenicy poprzez centralną dezinhibicję neuronów EW (hamują neurony hamujące) [49]. Efekt podaży leków opioidowych ma odmienny wpływ zarówno na PDR i PLR. w przypadku PLR, leki opioidowe pozostają bez wpływu na amplitudę PLR oraz na czas zwężenia źrenic [26, 50]. W przypadku hipoksji i hiperkapnii na skutek niewydolności oddechowej spowodowanej lekami opioidowymi, odruch źrenic na bodziec świetlny był możliwy do wyindukowania [50] Natomiast w przypadku PRD, leki opioidowe w dawkach analgetycznych zmniejszają amplitudę PRD w odpowiedzi na bodziec bólowy [26]. Wykazano, że leki przeciwwymiotne stosowane śródoperacyjnie, takie jak droperidol i metoklopramid, w sposób znaczący zaburzają PRD, co podkreśla rolę centralnych dopaminergicznych dróg w odruchu rozszerzenia źrenicy. Z kolei ondansetron nie wywiera takiego wpływu [51]. Leki zwiotczające mięśnie pozostają bez wpływu na PRD [24], natomiast inhibitory enzymu cholinesterazy, np. neostygmina, stosowane celem odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej nie wpływają w sposób istotny na rozmiar źrenicy, jeśli podane są razem z atropiną [52]. Wnioski te nie zostały potwierdzone w badaniu przez Schwartza, który wykazał, że neostygmina zmniejsza efekt rozszerzenia źrenicy po dożylnej podaży atropiny i glikopyrolatu [53]. Wpływ leków odwracających efekt zwiotczenia na odruchy źrenicy wciąż pozostaje niejasny.

2. Pupilometria

2.1 Zarys historyczny

W XVI wieku francuski poeta Guillaume de Sallustre Du Bartas określił źrenice jako "okna duszy", i już w Renesansie panowało przekonanie, że mózg wyraża swoją siłę witalną poprzez źrenicę, dzięki której umożliwia postrzeganie świata [27]. W 20-tym wieku myśl o światłach emitujących energię została zastąpiona poprzez ideę, iż źrenice mogą przekazywać informacje na temat bólu, nocycepcji i funkcji poznawczych [28]. Obserwacja rozmiaru oraz reakcji źrenicy dostarcza cennych informacji na temat funkcji śródmózgowia – bo właśnie w tej części ośrodkowego układu nerwowego zlokalizowane są jądra kontrolujące jej funkcje. Pomiar średnicy źrenic stawia przed lekarzem szereg wyzwań. Ich reakcje są zbyt szybkie, by można było je zmierzyć stoperem, zauważalne zmiany rozmiaru czy ruch mogą być subiektywne. Precyzyjne metody badające fizjologię i farmakologię źrenicy zaczęły powstawać dopiero ok. 50 lat temu. Mikro-chipy w stanie stałym wrażliwe na światło podczerwone zainicjowały swoisty przełom diagnostyczny [29], umożliwiając ciągły pomiar wielkości źrenic bez wpływu na ich rozmiar czy ruch. Przenośny pupilometr został wprowadzony do badań medycznych w 1989 r. i od tego czasu przeprowadzono wiele badań skutkujących jego zastosowaniem w różnych dziedzinach medycyny, takich jak neurochirurgia, psychologia, medycyna ratunkowa, okulistyka, anestezjologia czy farmakologia.

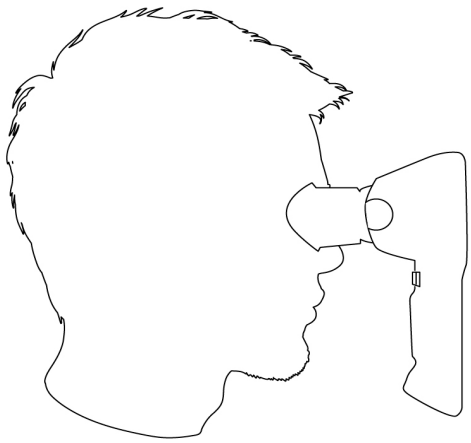
2.2 Zastosowanie pupilometrii w anestezjologii

Udowodniono, iż rozszerzenie źrenic, w odpowiedzi na bodziec bólowy, jest zależne od zastosowanej dawki leków opioidowych [26]. Barvais wykazał korelację braku rozszerzenia źrenic z brakiem poruszenia się pacjenta w momencie nacięcia skóry, w przypadku anestezji z zastosowaniem propofolu i remifentanylu [10]. Constant, który przeprowadził badanie na populacji dziecięcej poddanej anestezji wziewnej za pomocą sewofluranu, wykazał wzrost średnicy źrenicy w momencie nacięcia skóry oraz jej zwężenie do wartości wyjściowej, sprzed znieczulenia, skorelowane z podażą alfentanylu [20]. Rozmiar źrenicy okazał się być bardziej czułym pomiarem reakcji na bodziec bólowy niż HR, BP czy BIS (ang. Bispectral Index, indeks bispektralny). Co więcej, monitorowanie EEG i BIS okazały się mieć dłuższy czas reakcji w porównaniu z PRD po zadziałaniu bodźca bólowego [20]. w badaniu oceniającym odczucia bólowe w skali VAS i reakcje za pomocą PRD w odpowiedzi na elektryczny bodziec bólowy przy zastosowaniu różnych stężeń podtlenku azotu, wykazano korelację pomiędzy PRD a punktacją VAS [54]. Dodatkowo PRD zmniejszało

się wraz ze wzrostem stężenia podtlenku azotu w mieszaninie oddechowej, co odpowiada zmniejszonej nocycepcji. Tak więc, PRD wydaje się być przydatnym wskaźnikiem nocycepcji, poziomu analgezji i efektów interwencji analgetycznej [54]. Pupilometria okazała się przydatnym narzędziem do określenia rozległości blokady centralnej u pacjentów pod wpływem znieczulenia ogólnego, zarówno u dzieci [55] jak i u dorosłych [56]. Niepowodzenie blokady obwodowej, w przypadku populacji dziecięcej poddanych anestezji wziewnej za pomocą sewofluranu, okazało się w znaczącym stopniu powiązane z wzrastającą średnicą źrenicy po nacięciu skóry [57]. W przypadku blokady obwodowej, odruch rozszerzenia źrenic po aplikacji bodźca bólowego jest znacznie mniejszy w przypadku kończyny poddanej blokadzie niż tej, która nie została znieczulona [58]. Z kolei Guglielminotti, wykazał korelację pomiędzy rozmiarem źrenicy a natężeniem bólu porodowego mierzonego za pomocą skali NRS [59]. Wzrost rozmiaru źrenicy odnotowano w momencie skurczu porodowego a w następstwie znieczulenia zewnątrzoponowego dochodziło do zwężenia źrenicy. Pupilometria znalazła również zastosowanie w okresie pooperacyjnym, wykazano bowiem, iż wskaźnik PPI (ang. Pupillary Pain Index, indeksowany źreniczny odruch na ból) koreluje z ostrym bólem pooperacyjnym [60]. Innym jej zastosowaniem jest określenie poziomu analgezji u pacjentów nieprzytomnych w Oddziale Intensywnej Terapii przed procedurami medycznymi, które mogą być bolesne [61].

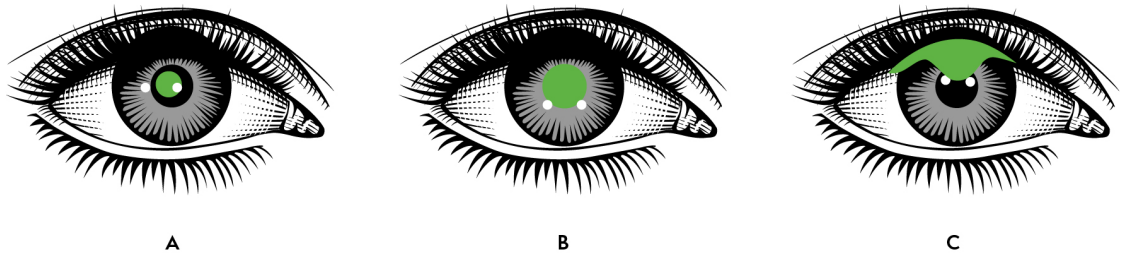
2.3 Pupilometria – opis badania

Wykorzystywany do badań przenośny pupilometr (Algiscan) wyposażony jest w diodę emitującą światło podczerwone nakierowywane na oko wraz z wbudowanym czujnikiem, który wykrywa światło podczerwone odbite od źrenicy. Z uwagi na możliwość zakłócenia pomiaru źrenicy na skutek jej zwężenia, wywołanego docierającym światłem z otoczenia, bardzo ważnym etapem badania jest prawidłowe przyłożenie aparatu (pupilometru) do twarzy pacjenta [Ryc.3].



Rycina 3. *Prawidłowe przyłożenie pupilometru do twarzy pacjenta celem wykonania pomiaru (opracowanie własne).*

Pupilometr jest wyposażony w specjalną nieprzeźroczystą końcówkę oczną, która po przyłożeniu powinna się stykać zarówno z górną jak i wewnętrzną częścią kości oczodołu, nie dopuszczając oświetlenia zewnętrznego do obszaru pomiaru. Pomiar zawsze jest wykonywany przy zamkniętej powiece drugiego oka. Źrenica oka badanego powinna być umieszczona pośrodku ekranu urządzenia, gdzie jest wizualizowana jako puste koło pośrodku odbitego obrazu (w przypadku urządzenia wykorzystanego w badaniu, zabarwiona jest na kolor zielony). Komputer określa jej powierzchnię poprzez wykrycie odbitego światła podczerwonego od źrenicy [29]. Jeśli zabarwienie zielone nie pokrywa w całości badanego pola, wychodzi poza nie lub pole pomiaru jest deformowane poprzez dwa białe punkty (służące do ustawienia źrenicy pomiędzy nimi), uzyskany pomiar jest niedokładny i nie diagnostyczny [Ryc.4].



Rycina 4. *Wykrycie źrenicy przez pupilometr, A – białe punkty deformujące źrenicę, niepoprawne wykrycie źrenicy i pomiar, B – poprawne wykrycie źrenicy warunkujące prawidłowy pomiar, C- niepoprawne wykrycie źrenicy i pomiar (opracowanie własne).*

Mierząc średnicę w sposób powtarzalny (np. 1 pomiar co 30ms), możliwy jest nie tylko średni pomiar rozmiaru źrenicy w czasie kilku sekund, ale również jej przypadkowe fluktuacje, znane również jako *hippus* (inaczej zwane atenoza źrenic) niemożliwe do zmierzenia w sposób obiektywny, bez urządzenia. Te fluktuacje źrenicy występują zarówno w środowisku o dużym natężeniu światła, jak i w ciemności. Zadziałanie bodźca świetlnego powoduje wywołanie odruchu PLR, natomiast zadziałanie bodźca nocyceptywnego - odruchu PRD.

Zagadnienia związane z analizą policzalności i mierzalności rozszerzenia źrenicy są tematami o wzrastającym zainteresowaniu wśród naukowców. Omówienie wszystkich parametrów źrenicy możliwych do uzyskania podczas badania wykracza poza ramy niniejszej pracy, na jej potrzebę autorka skupiła się na odruchu rozszerzenia źrenic związanym z reakcją na bodziec bólowy.

Pupilometr umożliwia różne tryby pomiaru, które pozwalają na pomiar źrenicy przez krótszy lub dłuższy okres, zgodnie z wybranym trybem nie dłużej niż 60s:

1. Tryb „Flash", jest to tryb reakcji źrenicy na bodziec świetlny, jest nim błysk świetlny o mocy 320 lux przez okres 1 sekundy. Celem zastosowania tego trybu jest wywołanie i pomiar PLR.
2. Tryb „Tetanus", używany do pomiaru reakcji źrenicy na bodziec bólowy o regulowanym natężeniu, bodźcem jest znormalizowana stymulacja elektryczna. Tryb pozwala na zapisywanie reakcji źrenicy w czasie rzeczywistym w trakcie działania bodźca.
3. Tryb „PRD" pozwala na zapis zmian rozmiaru źrenicy przez czas 60 s.
4. Tryb „PPI" ocena poziomu wrażliwości pacjenta na ból.

Omówienie wszystkich trybów pomiaru wykracza poza ramy niniejszej pracy, na jej potrzebę autorka skupiła się na trybie PRD i PPI.

2.3.1 Tryb PRD

Tryb PRD pracy pupilometru pozwala na pomiar zmian rozmiaru źrenicy pacjenta przez maksymalny czas 60 sekund, pozwalając na precyzyjny pomiar reakcji źrenic podczas wykonywania procedur medycznych. Przed rozpoczęciem procedury, operator ustala wyjściowy rozmiar źrenicy i widzi w czasie rzeczywistym (podczas wykonywania procedury medycznej) jej rozszerzenie, następnie wbudowany algorytm przyrównuje wartość wyjściową

do maksymalnego zarejestrowanego rozmiaru i przekształca go w wartość procentową. Po uzyskaniu pomiarów pupilometr wyświetla komentarz otrzymany na podstawie skali jakościowej i ilościowej odruchu rozszerzenia źrenicy pozwalając tym samym określić poziom analgezji pacjenta [Ryc.5].



***Rycina 5**. Graficzna forma wyniku pomiaru PRD. Po wykonanym badaniu uzyskujemy krzywą kontroli zapisów z następującymi oznaczeniami:*

- *linia pionowa fioletowa: uruchomienie zapisu*
- *linia pozioma żółta: wyjściowa średnica źrenicy*
- *linia pozioma biała: maksymalne odchylenie średnicy źrenicy*
- *linia zielona: wzrost rozmiaru źrenicy w funkcji czasu*
- *wyjściowa średnica źrenicy przed stymulacją (w mm): napis w kolorze żółtym*
- *procentowa zmiana rozmiaru źrenicy (wariacja w %): napis w kolorze białym*
- *maksymalne odchylenie rozmiaru źrenicy w mm: wartość w nawiasie w kolorze białym*

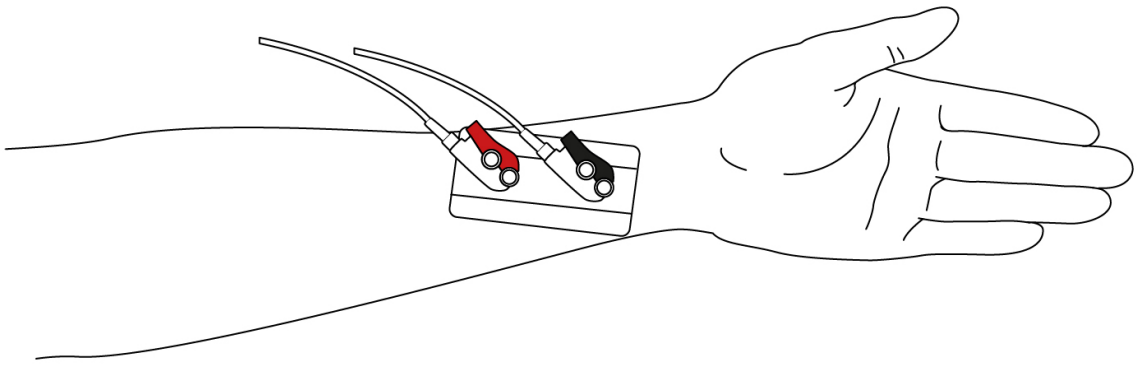
Uzyskana amplituda odruchu PRD powyżej 20% oznacza bardzo dużą wrażliwość pacjenta na ból, amplituda w przedziale 12-10% oznacza dużą wrażliwość, amplituda w przedziale 5 - 12% oznacza wrażliwość słabą, natomiast amplituda <5% wrażliwość zerową [Ryc.6].

Amplituda odruchu PRD (w %)	PRD < 5%	5%<=PRD<12%	12%<=PRD<20%	PRD>20
Komentarz i wyświetlany kolor	Czułość zerowa (zielona)	Czułość słaba (zielony)	Czułość duża (pomarańczowy)	Czułość bardzo duża (czerwony)

***Rycina 6**. Skala jakościowa PRD. Po zmierzonych wynikach pupilometr (Algiscan) wyświetla komentarz o natężeniu odruchu rozszerzenia, komentarz wyświetla się jako napis na zielonym polu (czułość słaba lub zerowa), żółtym polu (czułość duża), czerwonym polu (czułość bardzo duża). Wyświetlany komentarz oraz kolor są otrzymane na podstawie skali jakościowej i ilościowej odruchu rozszerzenia źrenicy.*

2.3.2 Tryb PPI

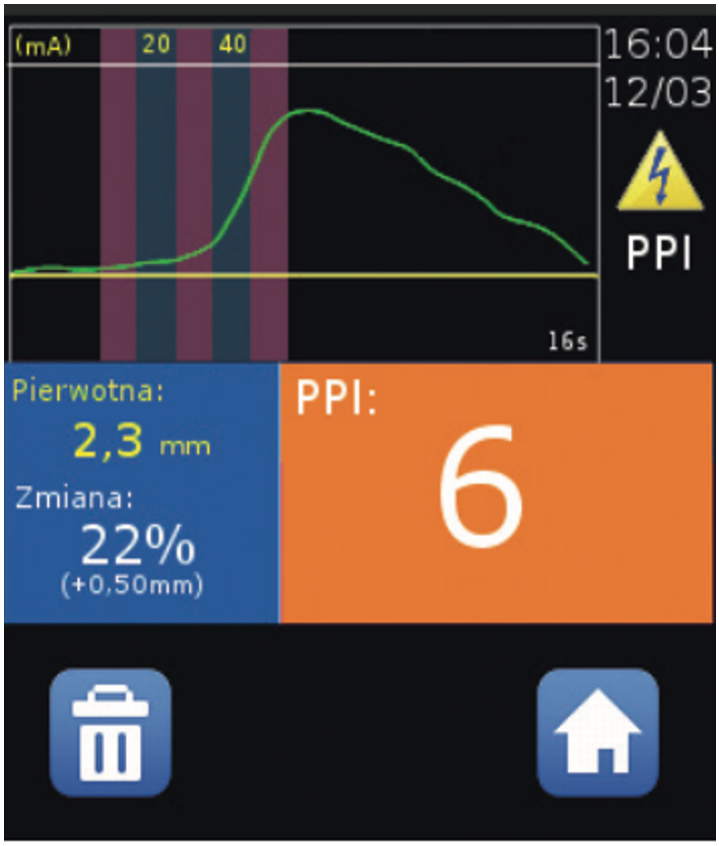
Tryb PPI polega na zaaplikowaniu wystandaryzowanego bodźca elektrycznego o narastającym natężeniu, zsynchronizowanego z pomiarem średnicy źrenicy. Bodziec elektryczny jest dostarczany za pomocą elektrod umieszczonych na skórze pacjenta [Ryc.7], połączonych z pupilometrem.



***Rycina 7.** Prawidłowe umieszczenie elektrod. Elektrody powinny być umieszczone na oczyszczonej i zdrowej skórze pacjenta. Aby otrzymać poprawną stymulację należy sprawdzić ich połączenie z pacjentem i z pupilometrem oraz skontrolować impedancję skóry pacjenta i elektrod. Bliższa elektroda powinna być połączona z zaciskiem czerwonym kabla elektrody, elektroda dalsza z zaciskiem czarnym (opracowanie własne).*

Jest to bodziec elektryczny o natężeniu 10 mA, częstotliwości 100 Hz i okresie trwania 1 sekundy. Stymulacja elektryczna wzrasta o 10 mA do 60 mA włącznie, a czas jego trwania na każdym poziomie równy jest 1 sekundzie. Po określeniu wyjściowego rozmiaru źrenicy, pacjent zostaje poddany ciągłej stymulacji do momentu uzyskania rozszerzenia źrenicy

o 13% w stosunku do wartości wyjściowej. W momencie, gdy urządzenie wykrywa rozszerzenie o tej wartości, przerywa się stymulację i wylicza na tej podstawie odpowiadający mu wynik PPI [Ryc.8].



Rycina 8. *Graficzny wynik pomiaru PPI. Po wykonanym badaniu uzyskujemy krzywą kontroli zapisów z następującymi oznaczeniami:*

- *linia pozioma żółta: wyjściowa średnica źrenicy*
- *linia pozioma biała: maksymalne odchylenie średnicy źrenicy*
- *linia zielona: wzrost rozmiaru źrenicy na skutek bodźca elektrycznego o narastającej intensywności, w momencie, gdy źrenica wzrośnie o 13% w stosunku do wartości wyjściowej, stymulacja zostaje wstrzymana*
- *linie pionowe szare i bordowe: bodziec elektryczny o narastającej intensywności*
- *wyjściowa średnica źrenicy przed stymulacją (w mm): napis w kolorze żółtym*
- *maksymalne odchylenie rozmiaru źrenicy (w mm) w stosunku do wartości wyjściowej: wartość w nawiasie w kolorze białym*

Uzyskany wynik PPI pozwala na określenie poziomu analgezji pacjenta w skali od 1 do 9. Wynik w przedziale 7-9 oznacza bardzo dużą czułość pacjenta na bodziec bólowy, w przedziale 4-6 czułość dużą, w przedziale 1-3 czułość słabą lub zerową [Ryc. 9]. Ten tryb jest używany wyłącznie u pacjentów nieprzytomnych lub pod wpływem leków znieczulenia (miejscowego lub ogólnego).

Maksymalne natężenie osiągnięte w wyniku stymulacji w mA	Skala PPI	Poziom reakcji źrenicy pacjenta
10	9	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie stymulacji na poziomie 10 mA
20	8	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie stymulacji na poziomie 20 mA
30	7	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie stymulacji na poziomie 30 mA
40	6	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie stymulacji na poziomie 40 mA
50	5	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie stymulacji na poziomie 50 mA
60 (s)	4	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie etapu na poziomie 60 mA
60 (s)	3	Źrenica zmienia się o ponad 13% w trakcie drugiego etapu na poziomie 60 mA
60 (5% <Rozszerzenie źrenic <13%)	2	Źrenica zmienia się o ponad 5% w trakcie ostatniego etapu na poziomie 60 mA
60 mA (Rozszerzenie źrenic =< 5%)	1	Źrenica zmienia się o mniej niż 5% w trakcie drugiego etapu na poziomie 60 mA

Rycina 9. *Tabela wyniku pomiaru PPI. Wynik PPI jest określany na podstawie rozszerzenia źrenicy o 13% w stosunku do wartości wyjściowej, w zależności od natężenia zastosowanego bodźca elektrycznego. Uzyskany wynik PPI pozwala na określenie poziomu analgezji pacjenta w skali od 1 do 9. Wynik w przedziale 7-9 oznacza bardzo dużą czułość pacjenta, w przedziale 4-6 czułość dużą, w przedziale 1-3 czułość słabą lub zerową.*

2.4 Ograniczenia metody

Pomimo przeprowadzonych licznych badań, pupilometria ma swoje ograniczenia. Niektóre schorzenia mogą mieć wpływ na uzyskane pomiary [34, 62], bądź mogą uniemożliwić przeprowadzenie pomiaru lub potencjalnie osłabić odruchy źreniczne, są to m. in:

- zaćma
- obrzęk okołooczodołowy
- uszkodzenia twarzoczaszki lub/i oka
- proteza oka
- zespół Hornera

- źrenica Argyll-Robertson (brak PLR, przy zachowanym normalnym odruchu akomodacji)
- źrenica Addie (powolne zwężenie źrenicy po zadziałaniu bodźca świetlnego z powolnym rozszerzeniem)
- uszkodzenie śródmózgowia/pnia mózgu
- zrosty źrenicy wtórnie do stanu zapalnego błony naczyniowej

Badanie pupilometryczne jest relatywnie proste do przeprowadzenia, aczkolwiek osoba je przeprowadzająca może napotkać trudności ze strony praktycznej. Poziom oświetlenia środowiska ma znaczący wpływ na odruch i pomiar, oczy pacjenta powinny być ukryte od zewnętrznego światła zanim rozpoczniemy badanie, co może być to dość trudne do osiągnięcia na sali operacyjnej. Pupilometria nie może być używana jako pomiar ciągły, tylko jako pomiar przerywany w trakcie zabiegu, ze względu na możliwość uszkodzenia rogówki poprzez jej wyschnięcie. Pozycja pacjenta w trakcie zabiegu nie zawsze umożliwia przeprowadzenie pomiaru, np. gdy pacjent znajduje się w pozycji na brzuchu do operacji kręgosłupa. z tego powodu, może być dość ciężko stosować pupilometrię do detekcji równowagi bólowej w trakcie każdego zabiegu [63, 64]. Dlatego też wyjściowy pomiar rozmiaru źrenicy przed zastosowaniem znieczulenia powinien być wykonany, aby wykluczyć powyższe.

3. Cel badania

Główne cele badania:

- ✓ ocena przydatności pupilometrii do oceny poziomu analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej
- ✓ ocena zasadności stosowania lidokainy przed intubacją celem optymalizacji analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej

Cele poboczne badania:

- ✓ ocena korelacji BIS z PDR i PPI
- ✓ ocena wpływu lidokainy na impulsację bólową w trakcie intubacji dotchawiczej
- ✓ ocena wpływu lidokainy na stabilność hemodynamiczną w trakcie intubacji dotchawiczej
- ✓ ocena wpływu lidokainy na przygotowanie pacjenta do zabiegu operacyjnego standardowymi dawkami leków znieczulenia ogólnego za pomocą protokołu PPI

4. Materiał, metodyka

4.1 Materiał badawczy

Badanie prospektywne randomizowane pojedynczo zaślepione przeprowadzono u pacjentów znieczulanych ogólnie do zabiegu operacyjnego w Oddziale Chirurgii Szczękowo - Twarzowej, Oddziale Otolaryngologii, Chorób Głowy i Szyi, Klinice Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Olsztynie w latach 2019-2020. Pacjenci zakwalifikowani do badania, po uzyskaniu wyczerpujących informacji na temat celu i metody doświadczenia, wyrazili pisemną zgodę na udział w doświadczeniu (wzór karty informacyjnej załącznik nr 1, formularz zgody pacjenta załącznik nr 2). Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim (decyzja z dnia 21 lutego 2019 roku, numer 11/2019).

4.2 Kryteria kwalifikacji chorych do badania

4.2.1 Kryteria włączenia chorych do badania

Do badania włączono chorych zakwalifikowanych do znieczulenia ogólnego dotchawiczego złożonego celem przeprowadzenia zabiegu operacyjnego w trybie planowym. Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech grup badawczych przy użyciu komputerowego programu do randomizacji:

- 1 grupa (kontrolna) obejmowała 30 pacjentów wprowadzonych do znieczulenia lekami w standardowych dawkach na kg m. c.
- 2 grupa (badana) obejmowała 30 pacjentów wprowadzonych do znieczulenia lekami w standardowych dawkach na kg m. c., dodatkowo każdy otrzymał wlew lignokainy przed intubacją
- 3 grupa (placebo) obejmowała 30 pacjentów wprowadzonych do znieczulenia lekami w standardowych dawkach na kg m. c., dodatkowo każdy otrzymał wlew 0,9% NaCl.

Do badań włączono chorych pomiędzy 18 a 65 r.ż., należących do I lub II grupy ryzyka wystąpienia powikłań w okresie okołooperacyjnym według skali ASA (ang. American Society of Anesthesiologists, Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów) oraz z BMI (ang. Body Mass Index, wskaźnik masy ciała) < 30. Warunkiem kwalifikacji do badania był również brak patologii narządu wzroku, uniemożliwiającej pomiar źrenicy (np. zespół Hornera, zespół Sjogrena).

4.2.2 Kryteria wyłączenia chorych z badania

Z badania zostali wykluczeni pacjenci z chorobami współistniejącymi kwalifikującymi ich do grupy ASA III lub IV, pacjenci nadużywający alkoholu, nikotyny, pacjenci z bólem przewlekłym lub przewlekle stosujący opioidowe leki przeciwbólowe. Dyskwalifikowano również chorych z dodatnim wywiadem alergii na jakikolwiek lek stosowany w badaniu (w tym lidokainę). Lidokaina jest lekiem metabolizowanym w wątrobie, w przypadku jej niewydolności ryzyko toksyczności lidokainy znacznie wzrasta, pacjenci z niewydolnością tego narządu byli również dyskwalifikowani.

Przebadano ogółem 86 pacjentów znieczulonych ogólnie. z badania wykluczono czterech chorych na etapie znieczulenia, dwóch w grupie kontrolnej, jednego w grupie badawczej i jednego w grupie placebo. Pacjenta z grupy placebo oraz jednego pacjenta w grupie kontrolnej zdyskwalifikowano z udziału w badaniu z powodu konieczności zastosowania prowadnicy do trudnej intubacji, zastosowanie której stanowiło dodatkowy bodziec bólowy wpływający na niejednorodność zastosowanej techniki intubacji. Jeden pacjent z grupy kontrolnej i jednej w grupie badawczej zostali zdyskwalifikowani z powodu konieczności podaży atropiny na skutek bradykardii po dożylnej podaży leków zastosowanych w indukcji znieczulenia. Atropina jest antagonistą pozazwojowych receptorów

cholinergicznych M1 i M2, powodując przyśpieszenie HR oraz rozszerzenie źrenicy. Ostatecznie badanie ukończyło 28 chorych z grupy kontrolnej, 29 chorych z grupy badanej i 29 chorych z grupy placebo.

4.3 Metodyka badania

4.3.1 Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, którą przeprowadzono przy użyciu programu TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13. http://statistica.io. Do opisu danych wykorzystano statystyki opisowe (średnia, odchylenie standardowe, mediana, odsetek w podgrupach). Normalność rozkładu zmiennych zbadano za pomocą testu Shapiro -Wilka. Do analizy danych zastosowano testy nieparametryczne. Test Wilcoxona posłużył do oceny różnic w czasie. W celu oszacowania różnic w medianie badanych parametrów pomiędzy podgrupami (grupa kontrolna vs. grupa badana, grupa kontrola vs. grupa placebo, grupa badana vs. grupa placebo) zastosowano test Manna Whitney'a. Porównanie proporcji w podgrupach przeprowadzono za pomocą testu chi^2. Za pomocą Korelacji rang Spearmana (współczynnik korelacji - r) zbadano liniową zależność pomiędzy zmiennymi. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p<0.05$.

4.3.2 Przygotowanie chorego do znieczulenia i protokół badania

W trakcie wizyty anestezjologicznej, na dobę przed zaplanowanym zabiegiem, chorych wstępnie kwalifikowano do badania, a następnie przeprowadzano randomizację. Wywiad anestezjologiczny oraz badanie fizykalne nie odbiegało od standardowego przygotowania pacjenta do zabiegu operacyjnego. Chorzy byli klasyfikowani pod względem stopnia ryzyka operacyjnego na podstawie skali ASA. Zabieg operacyjny odbywał się w wystandaryzowanym znieczuleniu ogólnym. w przypadku gdy chory był przydzielony do 2 lub 3 grupy badawczej, w dniu planowanego znieczulenia badacz pomocniczy informował pielęgniarkę anestezjologiczną o przygotowaniu odpowiednio lignokainy lub 0,9% NaCl (grupa badana - lignokaina w dawce 1,5mg/kg w 100ml 0,9% NaCl, grupa ślepa - 100ml 0,9% NaCl, każdy z roztworów opisany dokładnie tak samo). Badacz główny nie był świadomy, który z leków został podany pacjentowi. Nie stosowano premedykacji, aby wykluczyć jej ewentualny wpływ na reakcję źrenic.

4.3.3 Protokół badania

Przed rozpoczęciem znieczulenia ogólnego monitorowano standardowe parametry życiowe: HR, NIBP (ang. Non Invasive Blood Pressure, nieinwazyjne ciśnienie krwi), SpO2, EKG. Ponadto każdemu choremu założono elektrody do pomiaru BIS w celu pomiaru głębokości znieczulenia. BIS konwertuje zapis aktywności elektrycznej mózgu na pojedynczy parametr pozwalający określić głębokość znieczulenia ogólnego: wartość 100 oznacza pełną świadomość, a 0 brak aktywności mózgu. Również przewodnictwo nerwowo-mięśniowego było monitorowane za pomocą TOF (ang. Train of Four, seria czterech impulsów) celem określenia stopnia zwiotczenia mięśni. Przed indukcją znieczulenia oceniano stopień trudności intubacji w skali Mallampati (Załącznik nr. 3).

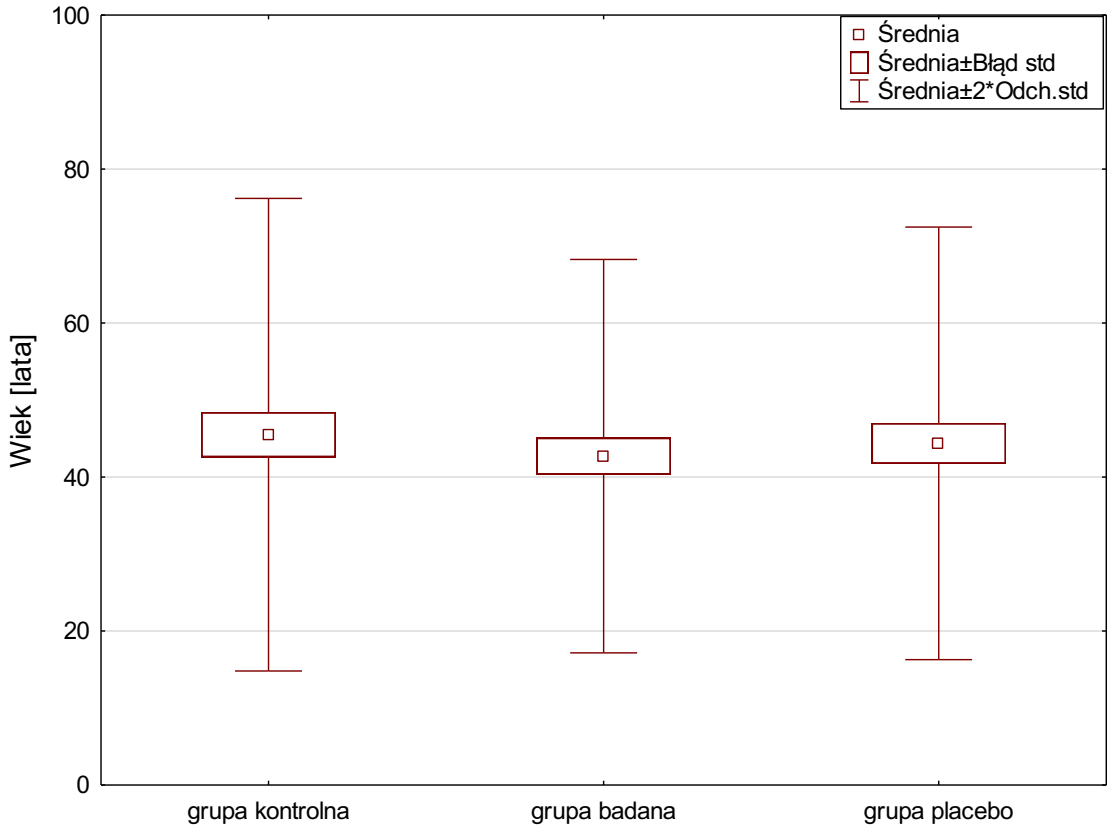
Przed indukcją znieczulenia pacjenci z grupy 2 i 3 otrzymali odpowiednio wlew lidokainy lub 0,9% NaCl. Od momentu podaży leków znieczulenia ogólnego (2mg/kg propofolu i.v., 3 mcg/kg fentanylu i.v., 0,6mg/kg rokuronium i.v.), parametry hemodynamiczne oraz BIS były oznaczane co 1 min, do czasu 5 min po intubacji. Po uzyskaniu TOF =0 (stadium głębokiego zwiotczenia mięśni poprzecznie prążkowanych), odnotowywano osiągnięty poziom BIS oraz przystępowano do intubacji dotchawiczej. Warunki intubacji określono za pomocą skali Cormacka-Lehana (Załącznik nr. 4). w trakcie intubacji oznaczano PRD, natomiast w 5 min po wykonaniu intubacji, potwierdzeniu prawidłowego położenia oraz zabezpieczenia rurki, oznaczono parametr PPI.

5. Wyniki

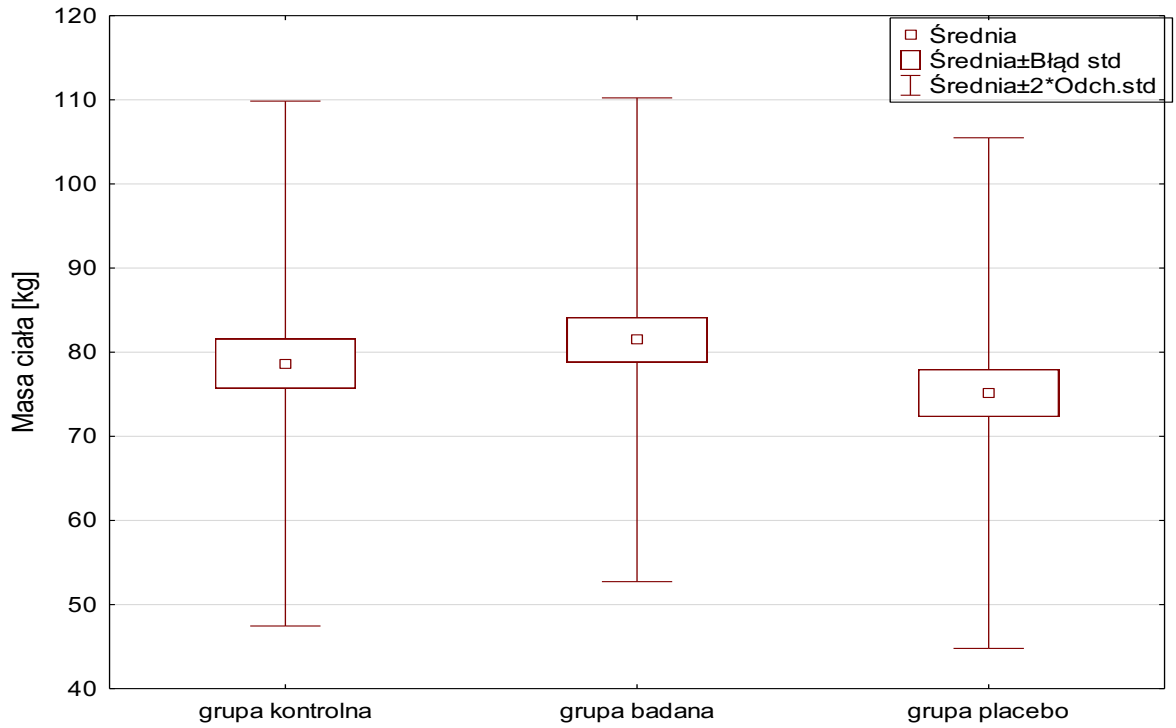
5.1 Populacja badanych chorych

5.1.1 Dane demograficzne i stopień ryzyka znieczulenia

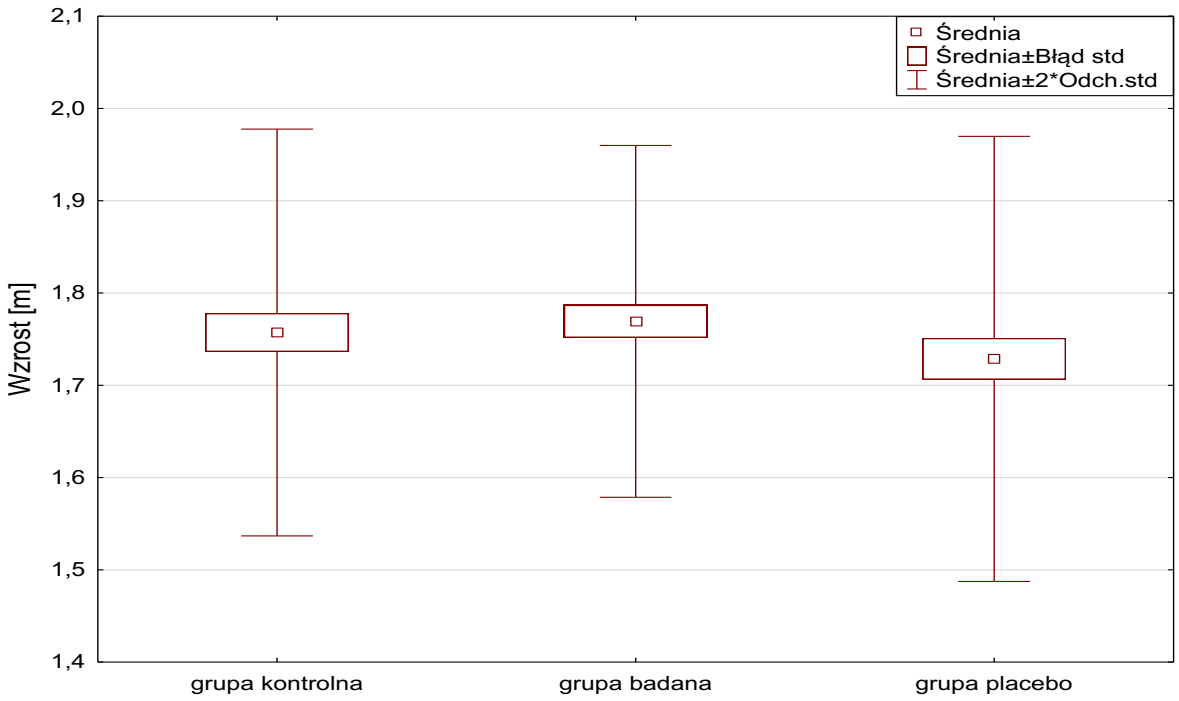
Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zależności od danych demograficznych (wiek, płeć, wzrost, masa ciała, BMI) (p>0,05), w poszczególnych grupach (p>0,05) [Wykres 1 A-E]. U większości chorych stopień ryzyka znieczulenia określono na 2 w skali ASA, bez istotnych różnic statystycznych między grupami [Wykres 1F].



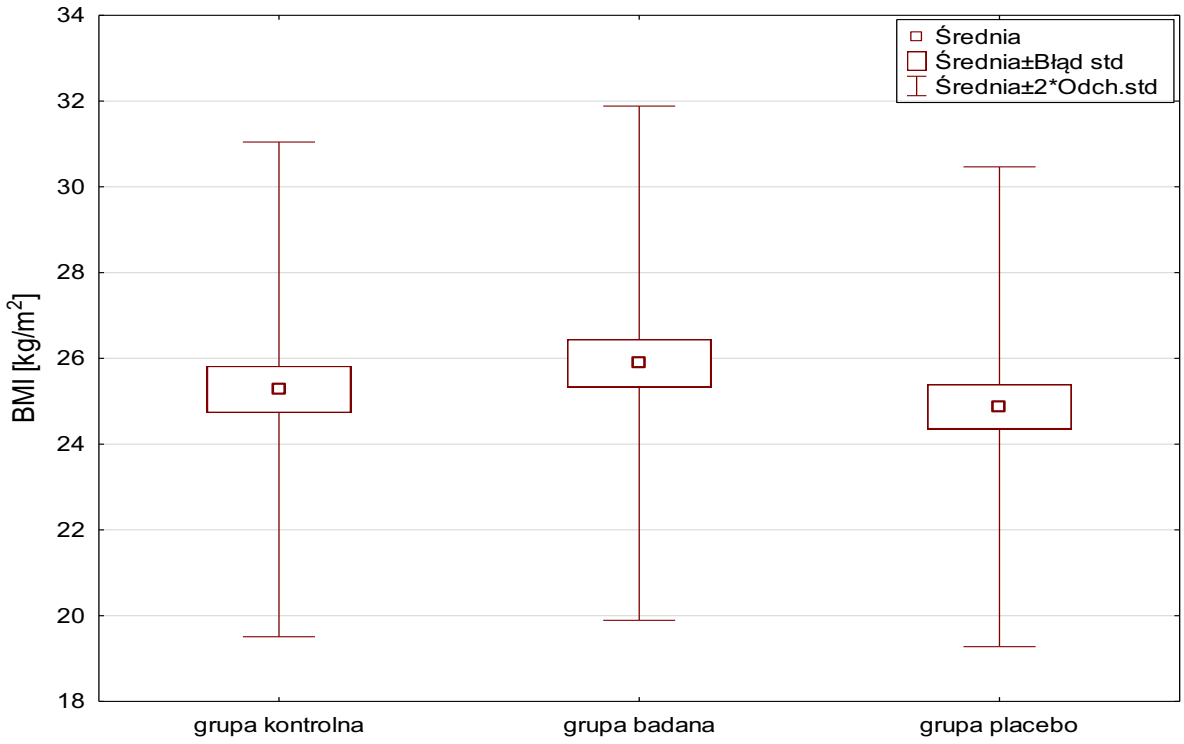
Wykres 1A. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem wieku.*



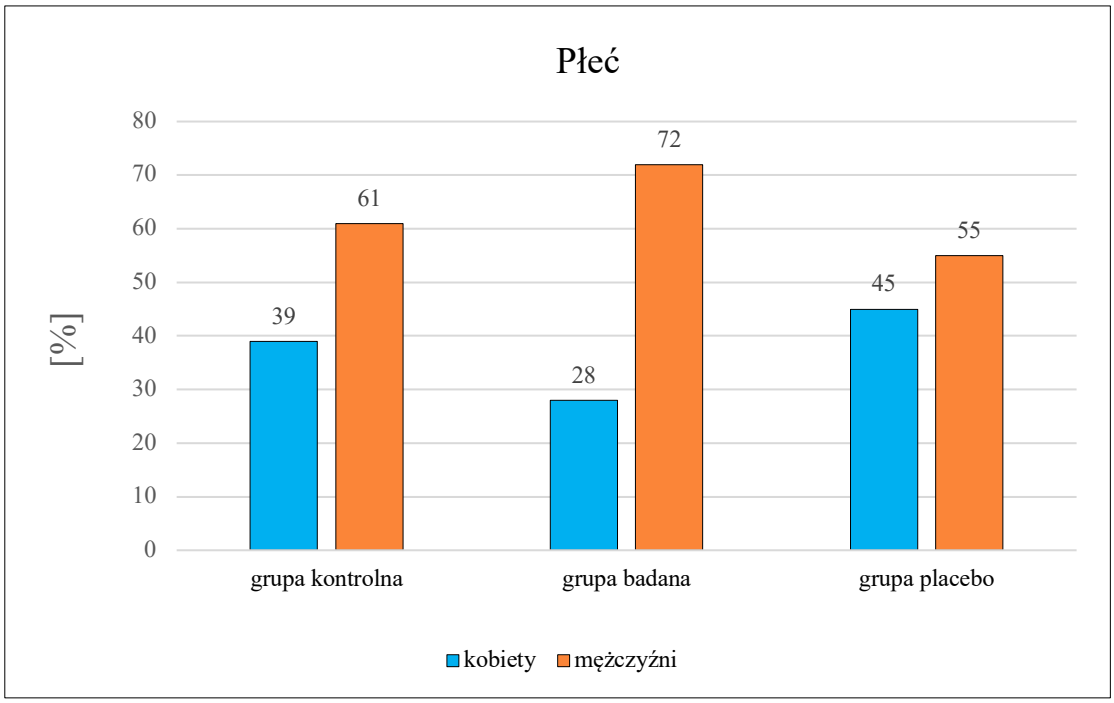
Wykres 1B. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem masy ciała, kg - kilogram.*



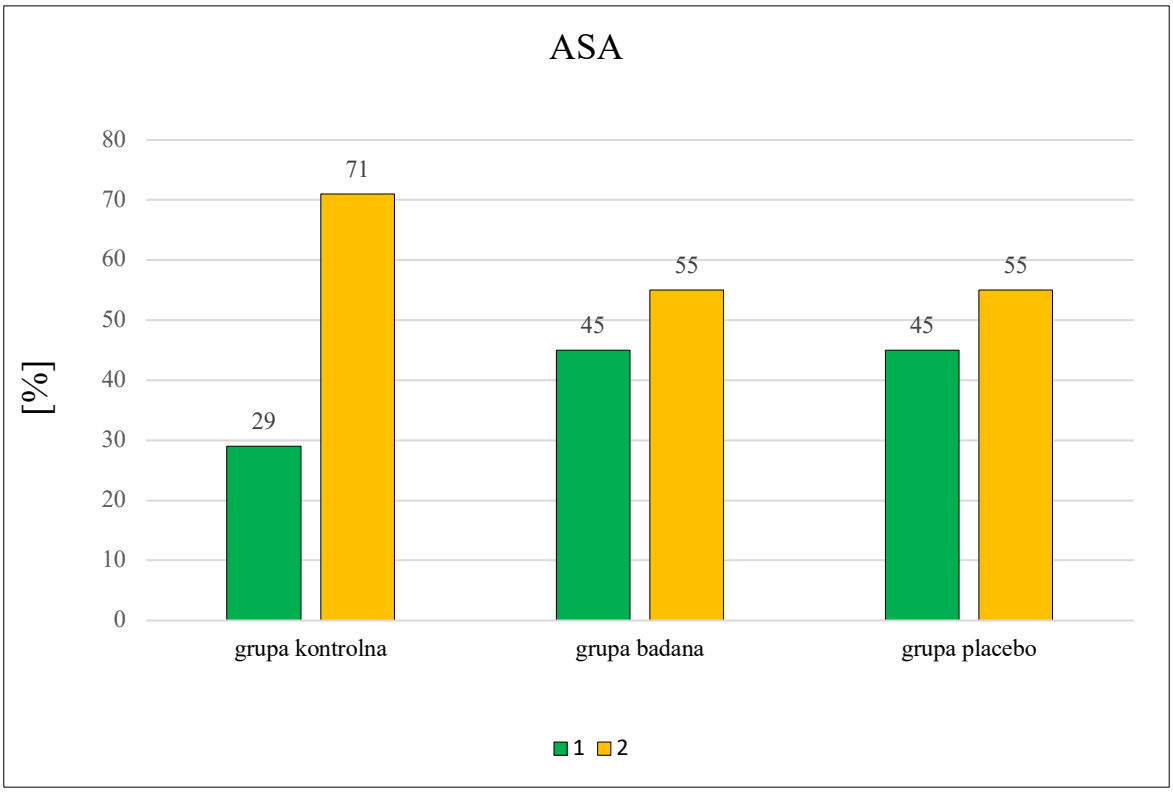
Wykres 1C. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem wzrostu, m-metr.*



Wykres 1D. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem BMI (ang. Body Mass Index, wskaźnik masy ciała kg/m^2).*



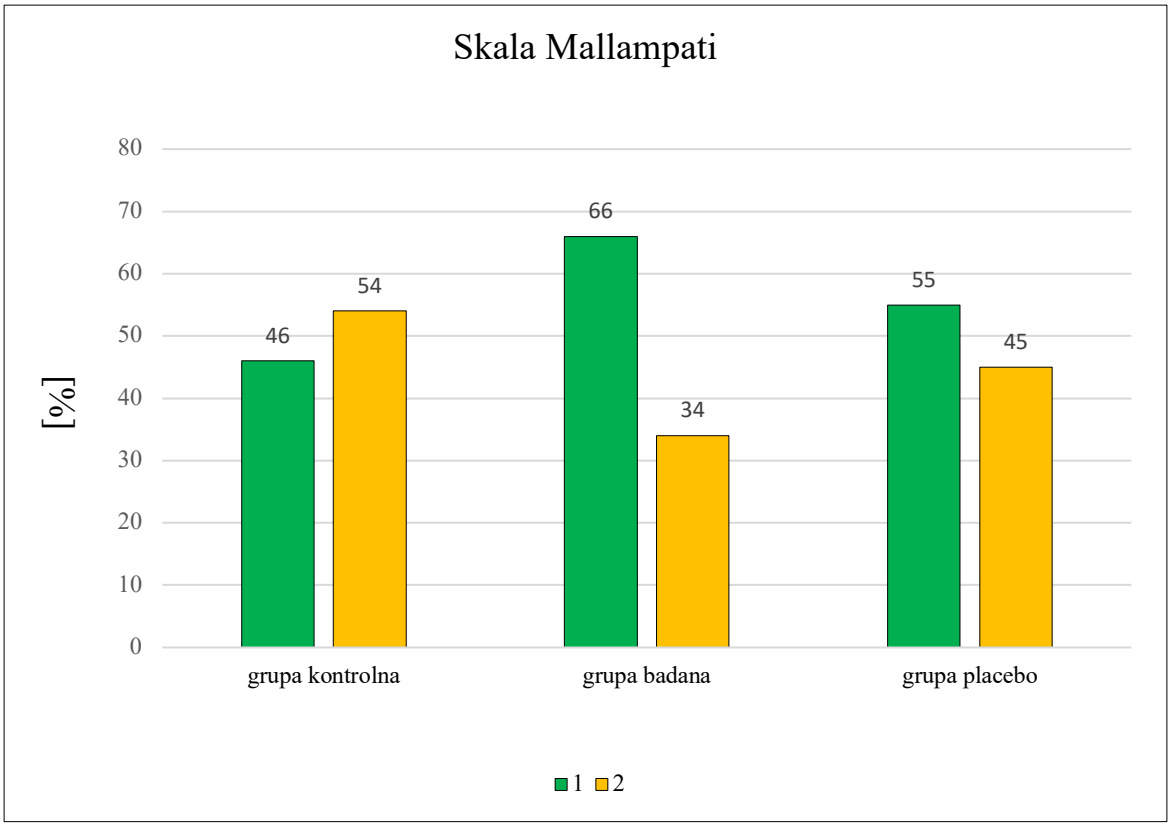
Wykres 1E. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem płci, % - wartość procentowa.*



Wykres 1F. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem stopnia w skali ASA (ang. American Society of Anesthesiologists, Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów), % - wartość procentowa.*

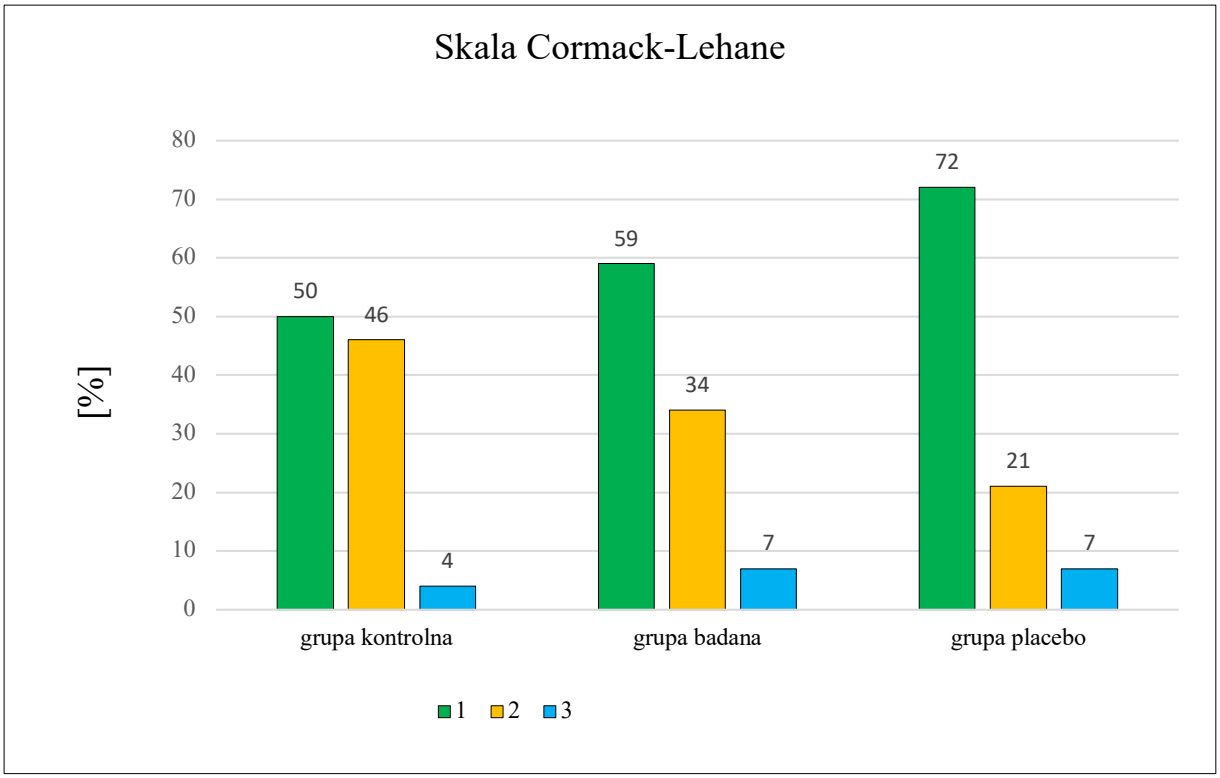
5.1.2 Warunki intubacji na podstawie skali Mallampati i Cormack-Lehane

Warunki intubacji określono w każdej z grup badanych na podstawie odpowiednio dobranych dwóch skal. Skala Mallampati stosowana w anestezjologii to czterostopniowa skala określająca trudność intubacji tchawicy uwarunkowanej budową anatomiczną jamy ustnej. 3 i 4 stopień w skali Mallampatiego oznacza, że intubacja może być utrudniona. W każdej z grup badanych pacjenci zostali zakwalifikowani do stopnia 1 lub 2, oznaczającego niższe prawdopodobieństwo trudnej intubacji [Wykres 2A].



Wykres 2A. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem stopnia w skali Mallampati, % - wartość procentowa.*

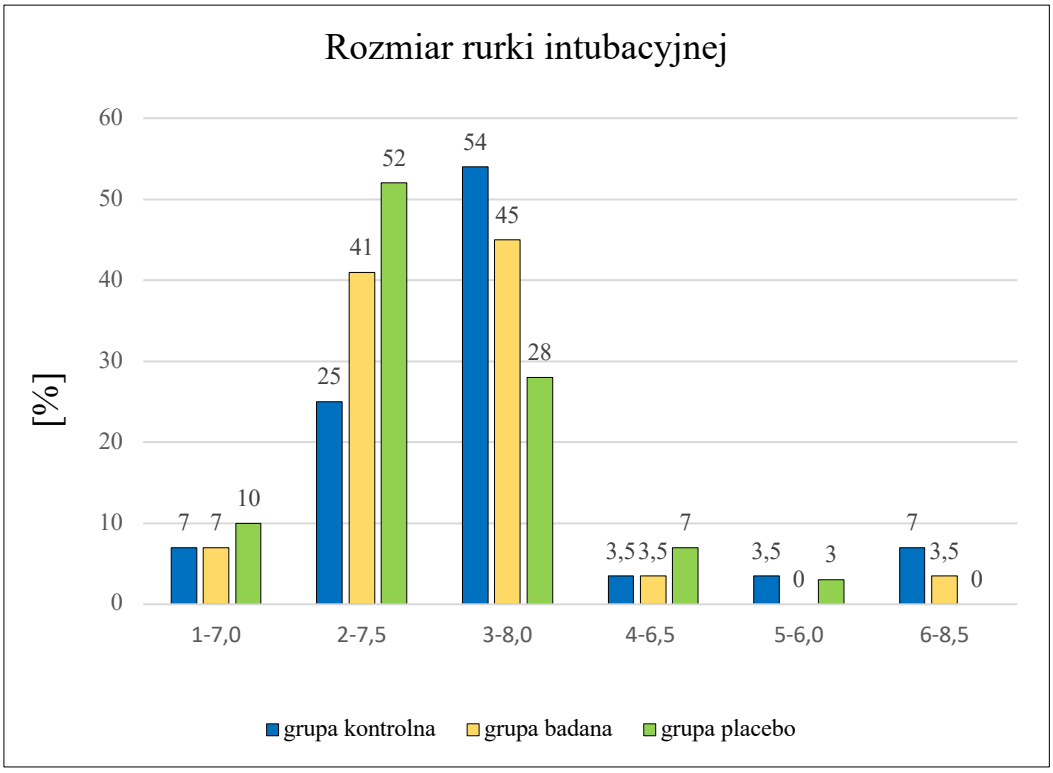
Czterostopniowa skala Cormack-Lehane określa prawdopodobieństwo trudnej intubacji w trakcie bezpośredniej laryngoskopii. Jej prawdopodobieństwo wzrasta wraz z wzrostem stopnia w skali, np. w przypadku stopnia 3 wynosi >80%. w żadnej badanej grupie pacjentów nie odnotowano stopnia 4. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w warunkach intubacji na podstawie skali Mallampati (p=0,42) i Cormack-Lehane (p=0,49) [Wykres 2B].



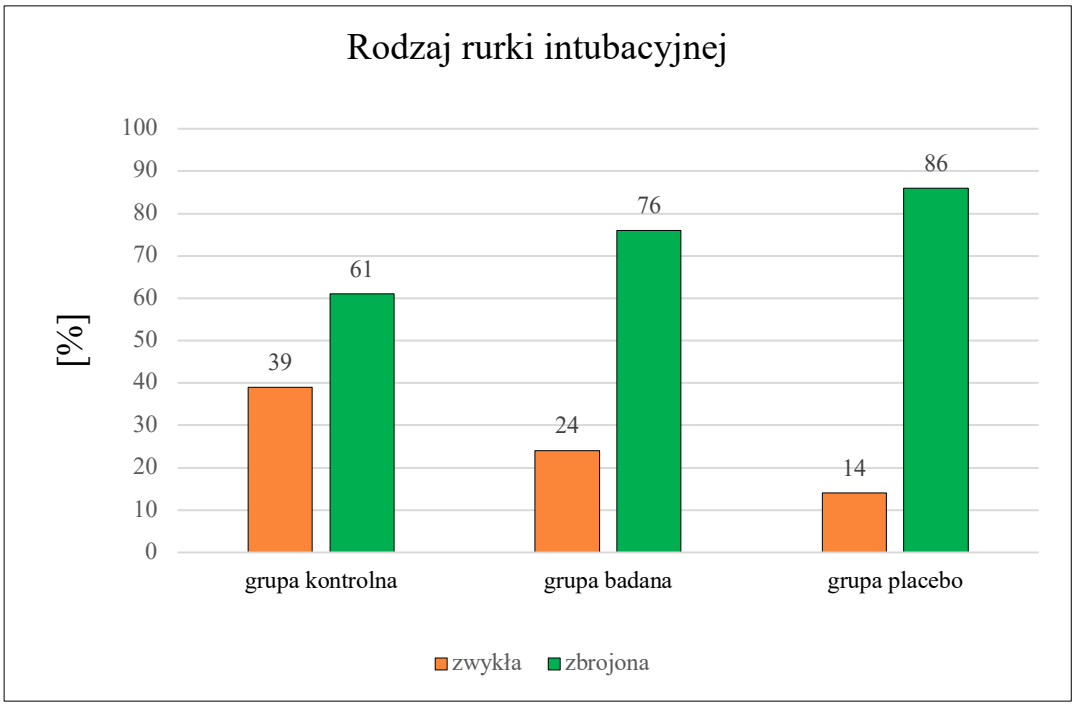
Wykres 2B. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem stopnia w skali Cormack-Lehane, % - wartość procentowa.*

5.2 Dobór rozmiaru i rodzaju rurki do intubacji

Najczęściej używaną rurką do intubacji w grupie kontrolnej i w grupie badanej była rurka w rozmiarze 8,0, w grupie placebo była to rurka o rozmiarze 7,5. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w doborze rozmiaru ($p>0,05$) [Wykres 3A]. Istotnie częściej u pacjentów z grupy placebo w porównaniu do grupy kontrolnej stosowano rurkę zbrojoną ($p=0,03$). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną i grupą z badaną ($p=0,22$) oraz pomiędzy grupą z badaną i placebo ($p=0,31$) [Wykres 3B].



Wykres 3A. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem rozmiaru rurki intubacyjnej, % - wartość procentowa.*



Wykres 3B. *Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem rodzaju rurki intubacyjnej, % - wartość procentowa*

5.3 Zużycie leków do intubacji

Średnia podaż leków znieczulających mieściła się w standardowo zalecanych dawkach do indukcji znieczulenia. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w podaży leków anestezjologicznych do indukcji znieczulenia w porównywanych grupach [Tabele 1A-C].

Dawki leków	grupa 1 (kontrolna), (n=28)			grupa 2 (badana), (n=29)			p
	zakres	mediana	średnia±	zakres	mediana	średnia±	
Fentanyl (mcg/kg mc)	2.9-3.4	3.0	3.1±0.1	2.9-3.4	3.1	3.1±0.13	0.13
Propofol (mg/kg mc)	2.0-3.9	2.4	2.6±0.6	1.9-4.5	2.7	2.7±0.7	0.54
Rocuronium (mg/kg mc)	0.58-0.64	0.6	0.6±0.01	0.58-0.61	0.6	0.6±0.007	0.25

Tabela 1A. *Porównanie zużycia leków zastosowanych do indukcji znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej) a z grupy 2 (badanej), n-liczba chorych, p- istotność statystyczna.*

Dawki leków	grupa 1 (kontrolna), (n=28)			grupa 3 (placebo), (n=29)			p
	zakres	mediana	średnia±	zakres	mediana	średnia±	
Fentanyl (mcg/kg mc)	2.9-3.4	3.0	3.1±0.1	2.8-3.6	3.1	3.1±0.17	0.31
Propofol (mg/kg mc)	2.0-3.9	2.4	2.6±0.6	2.0-4.6	2.7	2.8±0.7	0.23
Rocuronium (mg/kg mc)	0.58-0.64	0.6	0.6±0.01	0.58-0.62	0.6	0.6±0.01	0.89

Tabela 1B. *Porównanie zużycia leków zastosowanych do indukcji znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej) a z grupy 3 (placebo), n-liczba chorych, p- istotność statystyczna.*

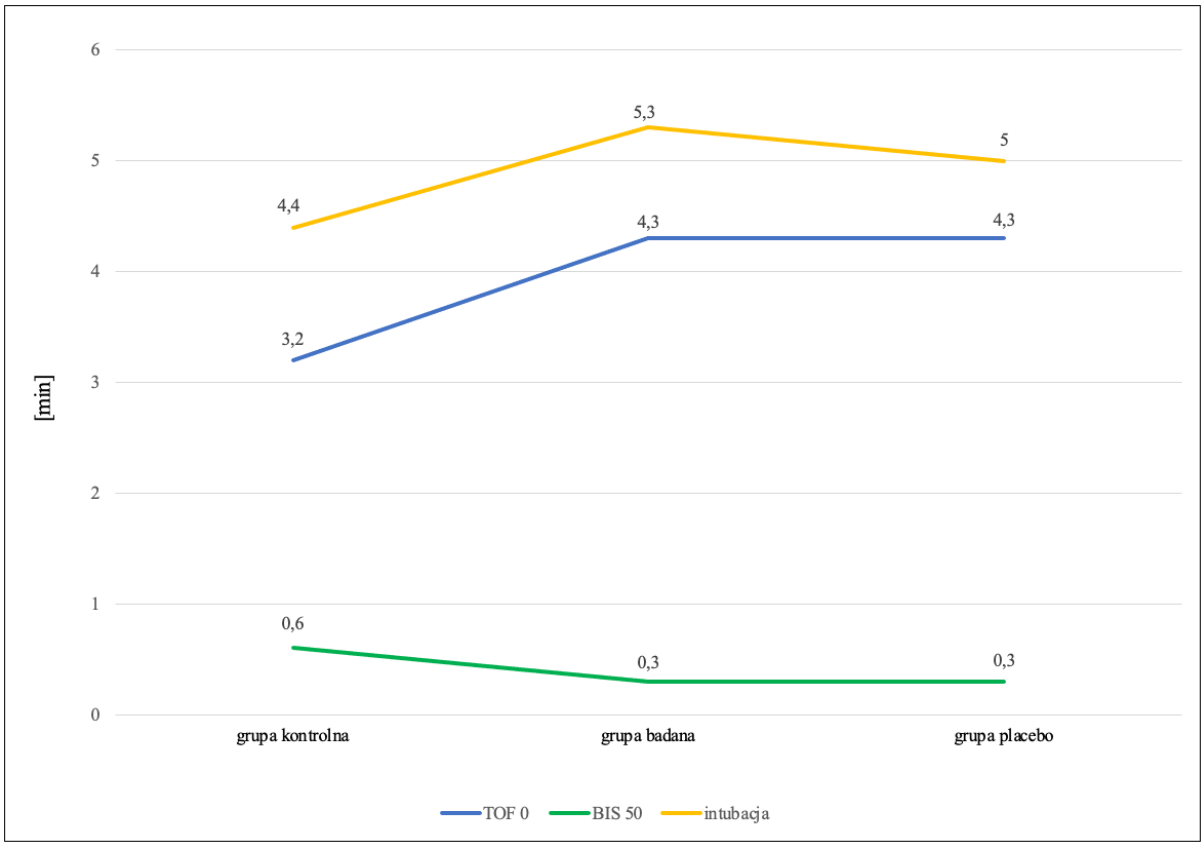
Dawki leków	grupa 2 (badana), (n=29)			grupa 3 (placebo), (n=29)			p
	zakres	mediana	średnia±	zakres	mediana	średnia±	
Fentanyl (mcg/kg mc)	2.9-3.4	3.1	3.1±0.13	2.8-3.6	3.1	3.1±0.17	0.69
Propofol (mg/kg mc)	1.9-4.5	2.7	2.7±0.7	2.0-4.6	2.7	2.8±0.7	0.62
Rocuronium (mg/kg mc)	0.58-0.61	0.6	0.6±0.007	0.58-0.62	0.6	0.6±0.01	0.30

Tabela 1C. *Porównanie zużycia leków zastosowanych do indukcji znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 3 (placebo) a z grupy 2 (badanej), n-liczba chorych, p- istotność statystyczna.*

5.4 Czas osiągnięcia zamierzonej głębokości znieczulenia, zwiotczenia mięśni oraz intubacji

Czas osiągnięcia zamierzonej głębokości znieczulenia określono na podstawie BIS=50, zwiotczenia mięśni określono na podstawie TOF=0. Istotną statystycznie różnicę w czasie potrzebnym do osiągnięcia TOF=0 odnotowano pomiędzy grupą kontrolną a grupą placebo (p=0,01). Średni czas do osiągnięcia BIS=50 (poziom odpowiadający za głębokie zniesienie świadomości znajduje się w zakresie 40-60) był istotnie krótszy w grupie z lidokainą

w porównaniu do grupy kontrolnej (p=0,01) oraz w grupie placebo w porównaniu z grupą kontrolną (p=0,009). Pomimo tych różnic w ramach czasowych niezbędnych do osiągnięcia celu jakim było TOF=0 oraz BIS 50, czas do intubacji nie różnił się znamiennie statystycznie pomiędzy grupami. Niezależnie od różnic w szybkości osiągnięcia docelowego TOF=O, wszyscy chorzy byli intubowani po około 5-ciu minutach od indukcji znieczulenia [Wykres 4].

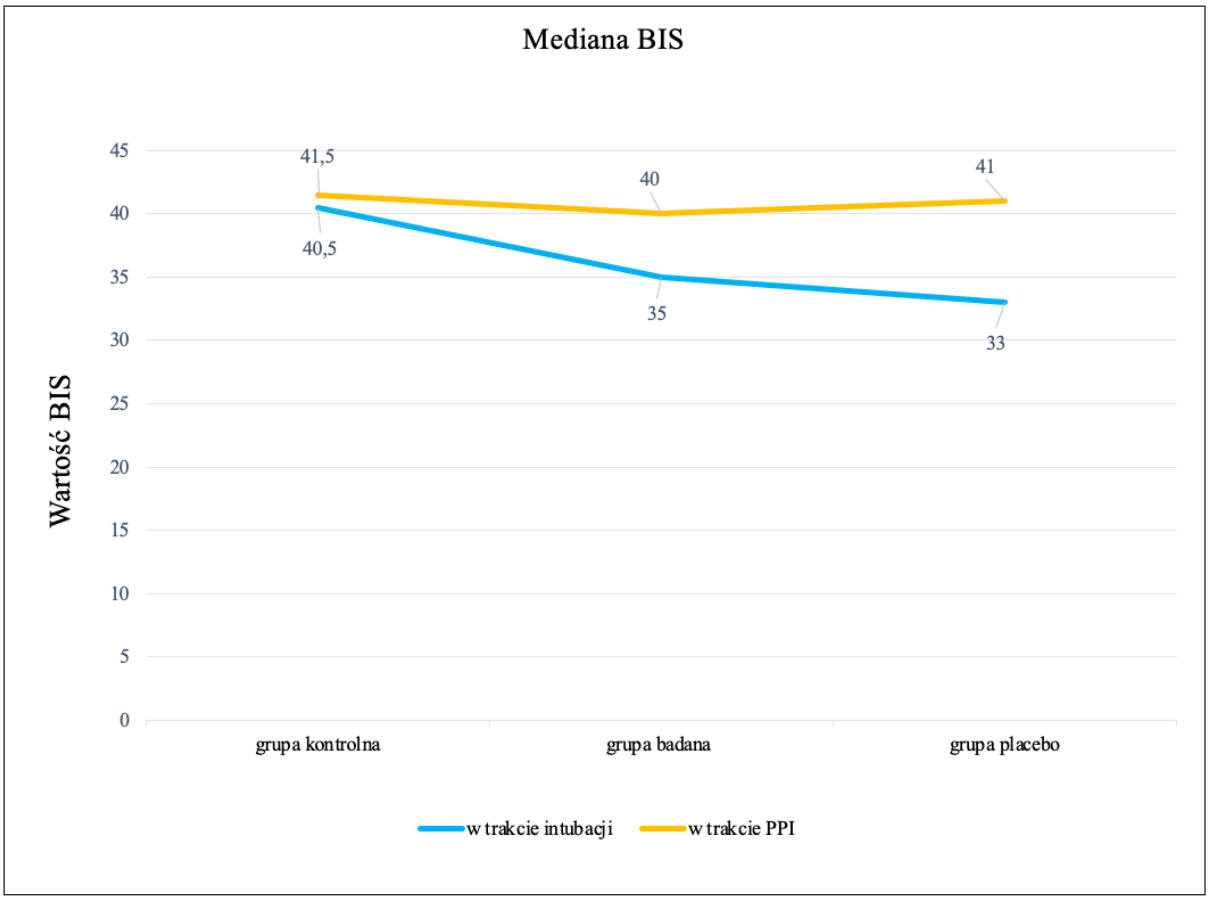


Wykres 4. *Porównanie czasu osiągnięcia zamierzonej głębokości znieczulenia, zwiotczenia mięśni oraz intubacji pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), z grupy 2 (badanej) i z grupy 3 (placebo), wartość osi pionowej mierzona w minutach, TOF (ang. Train of Four, seria czterech impulsów), BIS (ang. Bispectral Index, Indeks Bispektralny).*

5.5 Ocena Indeksu Bispektralnego

Głębokości znieczulenia oceniano za pomocą BIS zarówno w momencie intubacji (protokół PRD) jak i w 5 minucie od intubacji (protokół PPI). W trakcie intubacji wartość BIS była istotnie wyższa w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy z badanej i placebo. Nie zaobserwowano różnicy w BIS pomiędzy grupą z badaną a placebo w trakcie intubacji.

Pomimo tych statystycznie istotnych różnic, każdy z pacjentów miał osiągnięty adekwatny poziom znieczulenia. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pod względem BIS w trakcie PPI między badanymi grupami [Wykres 5].



Wykres 5. *Porównanie głębokości znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i z grupy 3 (placebo) w momencie intubacji i PPI. BIS (ang. Bispectral Index, Indeks Bispektralny), PPI (ang. Pupillary Pain Index, Indeksowany źreniczny odruch na ból.*

5.6 Analiza wybranych parametrów w trakcie intubacji

5.6.1 Odruch PRD

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w zmiennej PRD pomiędzy grupą 2 (badaną) a grupą 1 (kontrolną) [Tabela 2C, Wykresy 6A-C]. Odnotowano natomiast istotną statystycznie większą wartość amplitudy PRD w grupie placebo w porównaniu z grupą badaną i grupą kontrolną (p=0,04) [Tabele 2A-B, Wykresy 6 A-C].

W każdej z grup badanych pacjenci z czułością odruchu na poziomie bardzo dużym stanowili najliczniejszą grupę [Wykres 6B].

PRD	grupa 2 (badana)				grupa 3 (placebo)				**p**
	n (%)	zakres	mediana	średnia±	n (%)	zakres	mediana	średnia±	
cm	29 (100)	0.01-1.91	0.33	0.48±0.46	29 (100)	0.06-2.31	0.50	0.66±0.49	0.02
%	29 (100)	0-91.0	16.0	23.6±21.9	29 (100)	3.0-96.0	26.0	31.9±22.6	0.04
skala									0.10
Czułość zerowa	2 (7)				1 (3.5)				
Czułość słaba	9 (31)				2 (7)				
Czułość duża	5 (17)				7 (24)				
Czułość bardzo duża	13 (45)				19 (65.5)				

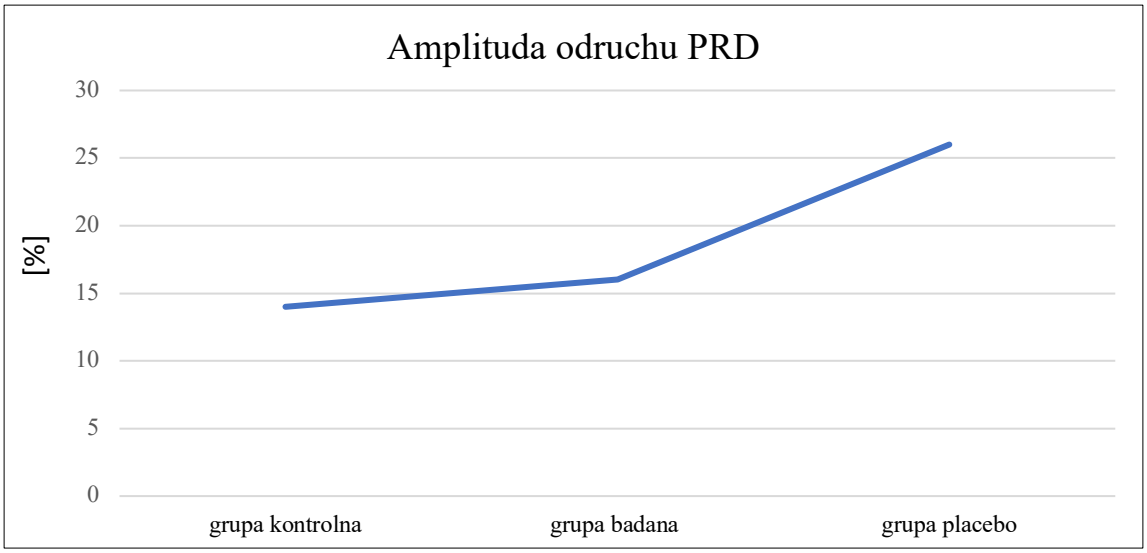
Tabela 2A. *Porównanie jakościowej i ilościowej skali odruchu PRD pomiędzy grupą 2 (badaną) a grupą 3 (placebo), n-liczba chorych, p- istotność statystyczna, PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy), cm – centymetr.*

PRD	grupa 1 (kontrolna)				grupa 3 (placebo)				p
	n (%)	zakres	mediana	średnia±	n (%)	zakres	mediana	średnia±	
cm	28 (100)	0.08-2.88	0.34	0.56±0.63	29 (100)	0.06-2.31	0.50	0.66±0.49	0.05
%	28 (100)	2.0-140.0	14.0	26.2±30.3	29 (100)	3.0-96.0	26.0	31.9±22.6	0.04
skala									0.16
Czułość zerowa	1 (3)				1 (3.5)				
Czułość słaba	8 (29)				2 (7)				
Czułość duża	7 (25)				7 (24)				
Czułość bardzo duża	12 (43)				19 (65.5)				

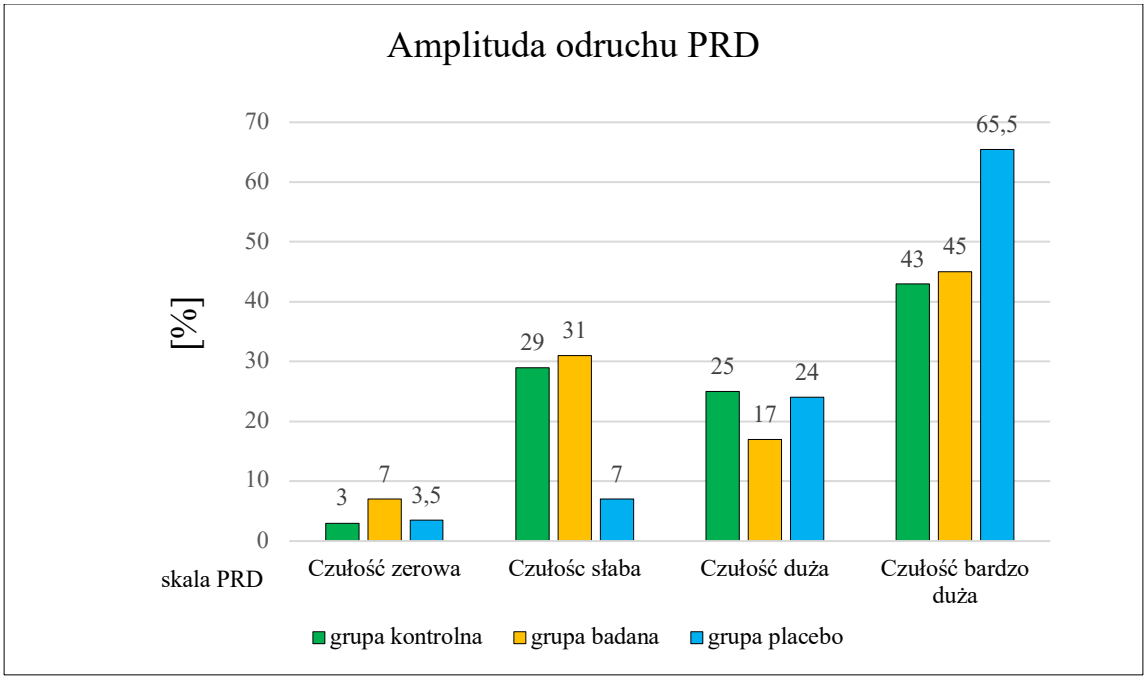
Tabela 2B. *Porównanie jakościowej i ilościowej skali odruchu PRD pomiędzy grupą 1 (kontrolną) a grupą 3 (placebo), n-liczba chorych, p- istotność statystyczna, PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy), cm – centymetr.*

PRD	grupa 1 (kontrolna)				grupa 2 (badana)				p
	n (%)	zakres	mediana	średnia±	n (%)	zakres	mediana	średnia±	
cm	28 (100)	0.08-2.88	0.34	0.56±0.63	29 (100)	0.01-1.91	0.33	0.48±0.46	0.76
%	28 (100)	2.0-140.0	14.0	26.2±30.3	29 (100)	0-91.0	16.0	23.6±21.9	0.80
skala									0.86
Czułość zerowa	1 (3)				2 (7)				
Czułość słaba	8 (29)				9 (31)				
Czułość duża	7 (25)				5 (17)				
Czułość bardzo duża	12 (43)				13 (45)				

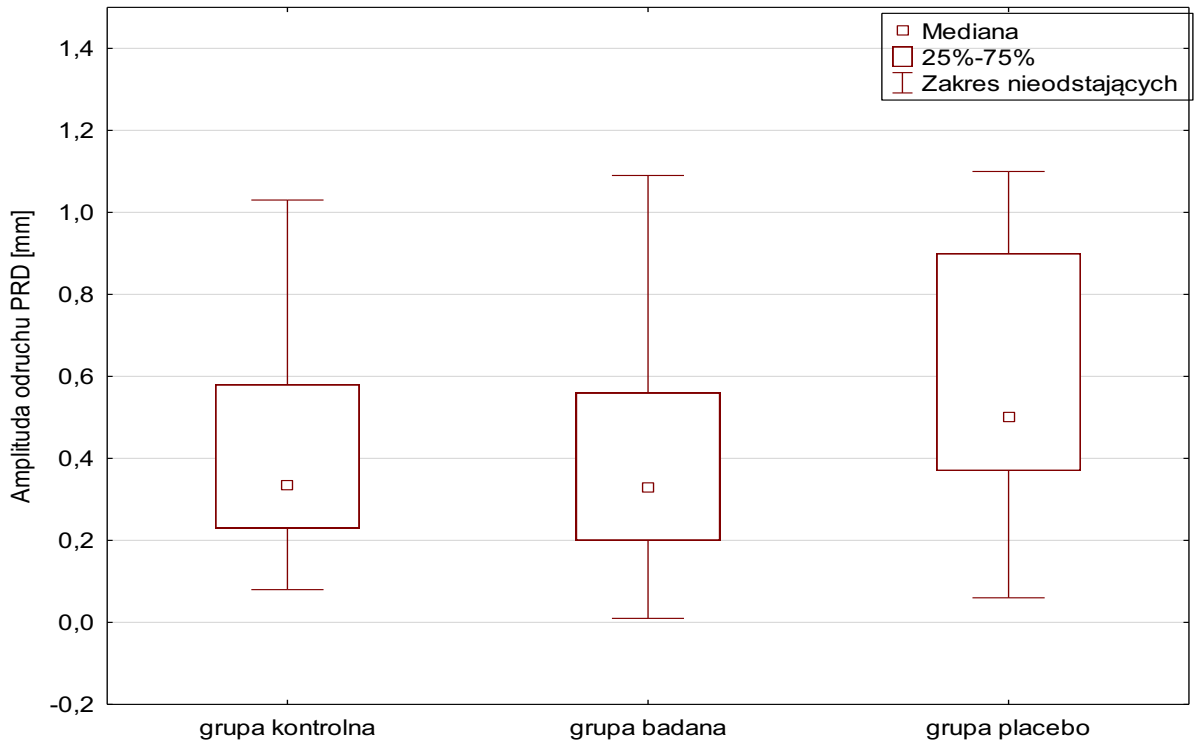
Tabela 2C. *Porównanie jakościowej i ilościowej skali odruchu PRD pomiędzy grupą 2 (badaną) a grupą 1 (kontrolną) n-liczba chorych, p- istotność statystyczna, PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy), cm – centymetr.*



Wykres 6A. *Porównanie ilościowej amplitudy (%) skali odruchu PRD pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), z grupy 2 (badanej) i z grupy 3 (placebo), PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy, % – procentowy wzrost średnicy źrenicy w stosunku do wartości bazowej.*



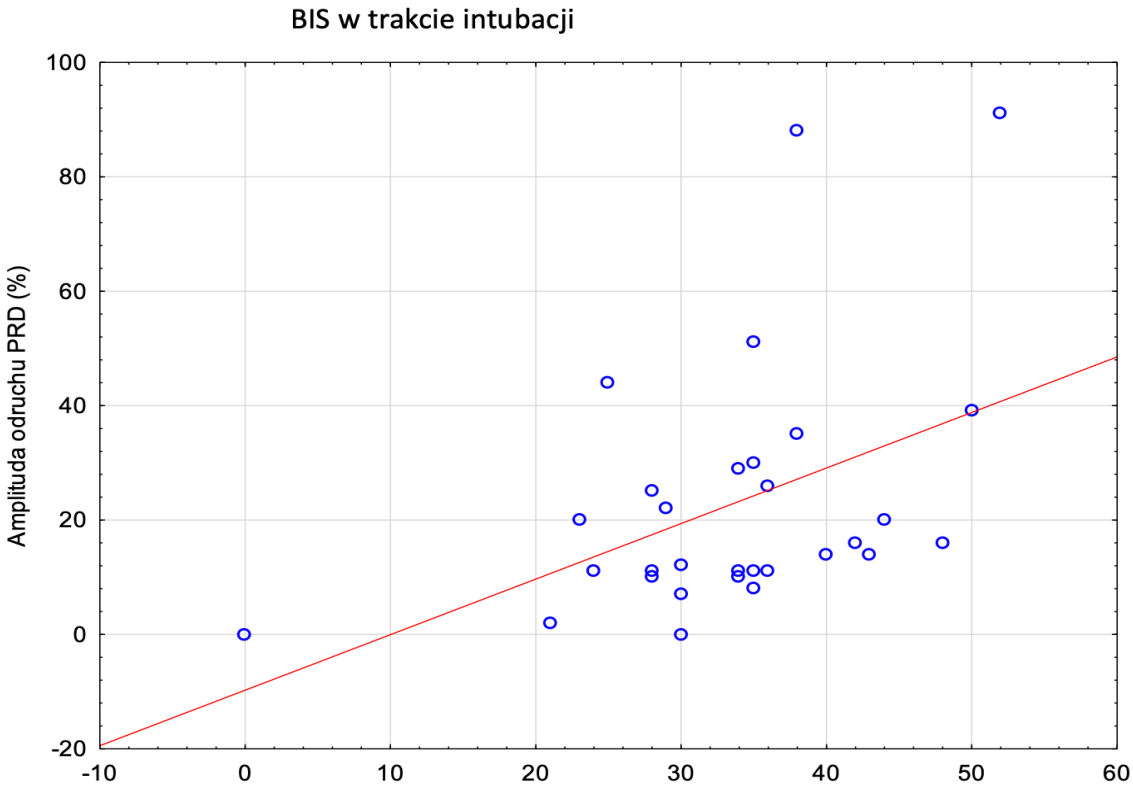
Wykres 6B. *Porównanie skali jakościowej odruchu PRD pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) a z grupy 3 (placebo), n-liczba chorych, p- istotność statystyczna, PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy, mm – milimetr, % – wartość w procentach.*



Wykres 6C. *Porównanie ilościowe odruchu PRD pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) a z grupy 3 (placebo), PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy, mm – milimetr.*

5.6.2 Zależność pomiędzy BIS a PDR

Nie zaobserwowano istotnych zależności liniowych pomiędzy PDR a BIS w trakcie intubacji w grupie kontrolnej i w grupie placebo. W grupie pacjentów, którym była podawana lidokaina (grupa badana) odnotowano statystycznie istotną zależność pomiędzy odruchem PDR a BIS w trakcie intubacji (wraz ze wzrostem wartości BIS wzrasta odruch PDR pod względem jakościowym i ilościowym) [Wykres 7].

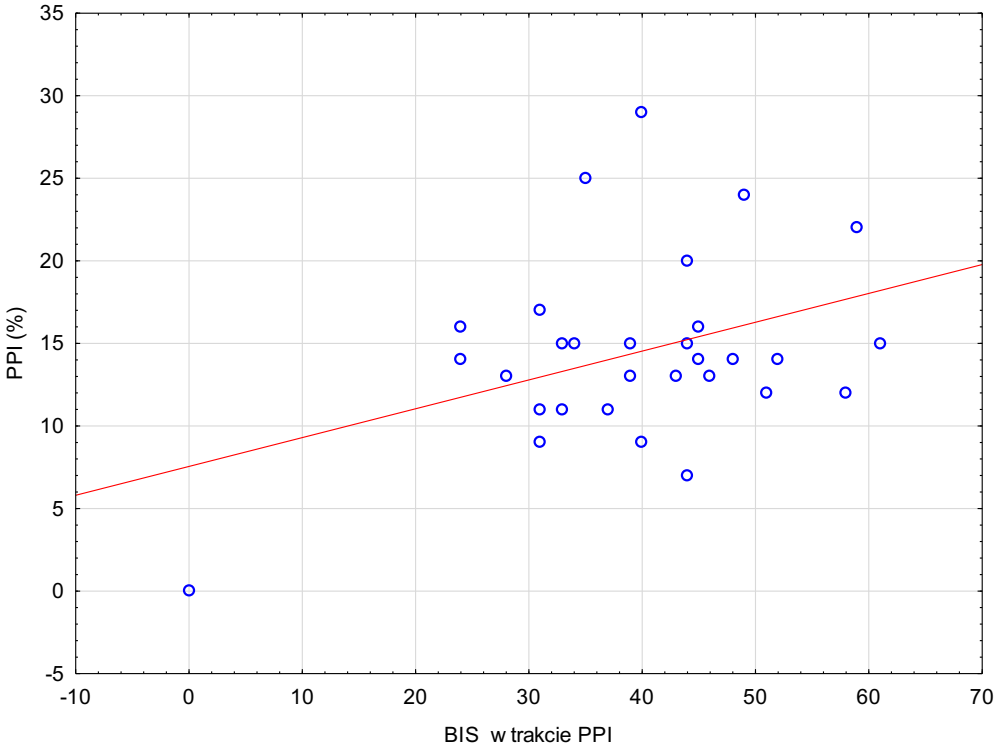


Wykres 7. *Zależność pomiędzy BIS a PDR u pacjentów w grupie 2 (badanej). Odnotowano statystycznie istotną zależność pomiędzy parametrami w trakcie intubacji (wraz ze wzrostem BIS wzrasta PDR). PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy, p- istotność statystyczna, BIS (ang. Bispectral Index, Indeks Bispektralny).*

5.7 Analiza wybranych parametrów po intubacji

5.7.1 Zależność pomiędzy BIS a PPI

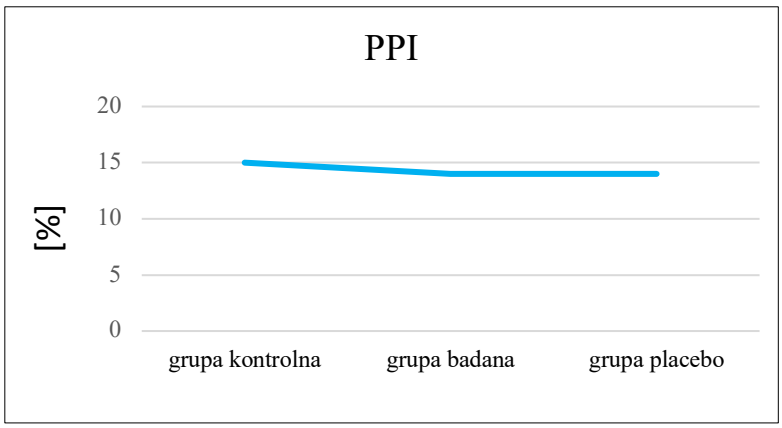
Nie odnotowano statystycznie istotnej zależności pomiędzy BIS a PPI w żadnej z grup włączonych do badania. Wartość BIS pozostała bez wpływu na ilościową i jakościową wartość w skali PPI [Wykres 8].



Wykres 8. *Zależność pomiędzy PPI a BIS w grupie 2 (badanej). BIS (ang. Bispectral Index, Indeks Bispektralny), PPI (ang. Pupillary Pain Index, Indeksowany źreniczny odruch na ból.*

5.7.2 Protokół PPI

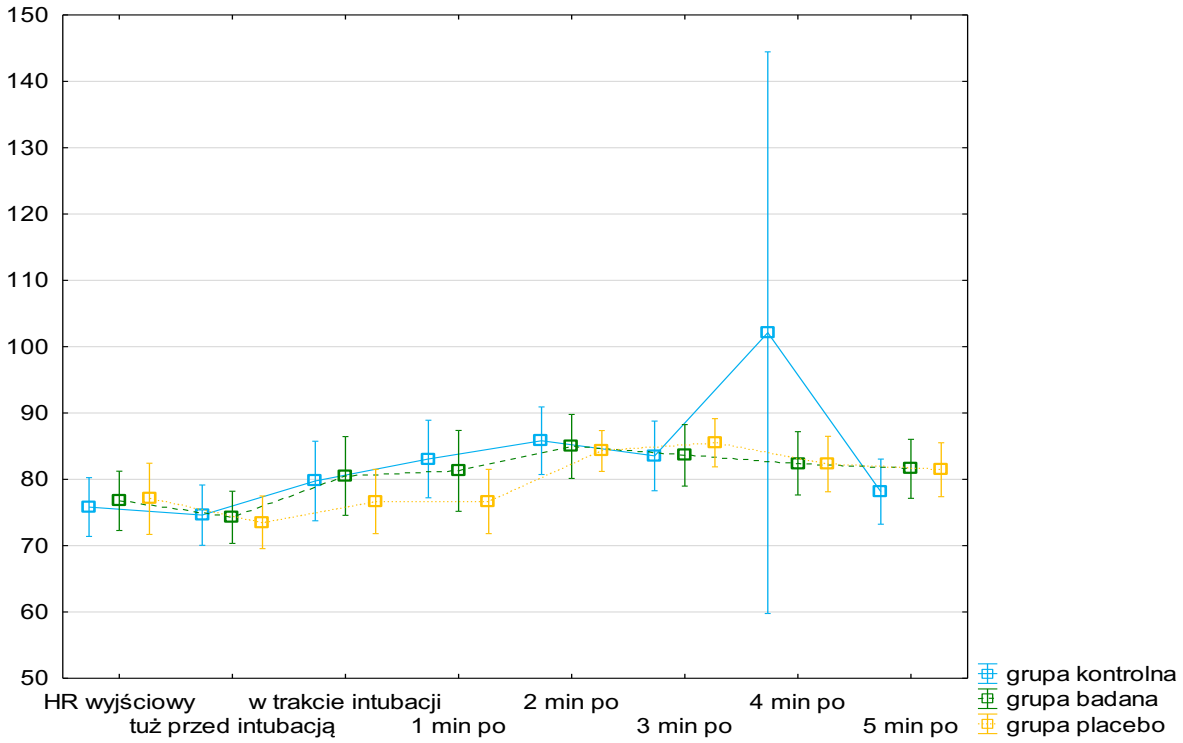
Nie udokumentowano wpływu lidokainy na wrażliwość pacjenta na ból za pomocą protokołu PPI zarówno w skali punktowej (p=0,9), ilościowej w cm (p=0,84) jak i jakościowej w % (p=0,92) [Wykres 9].



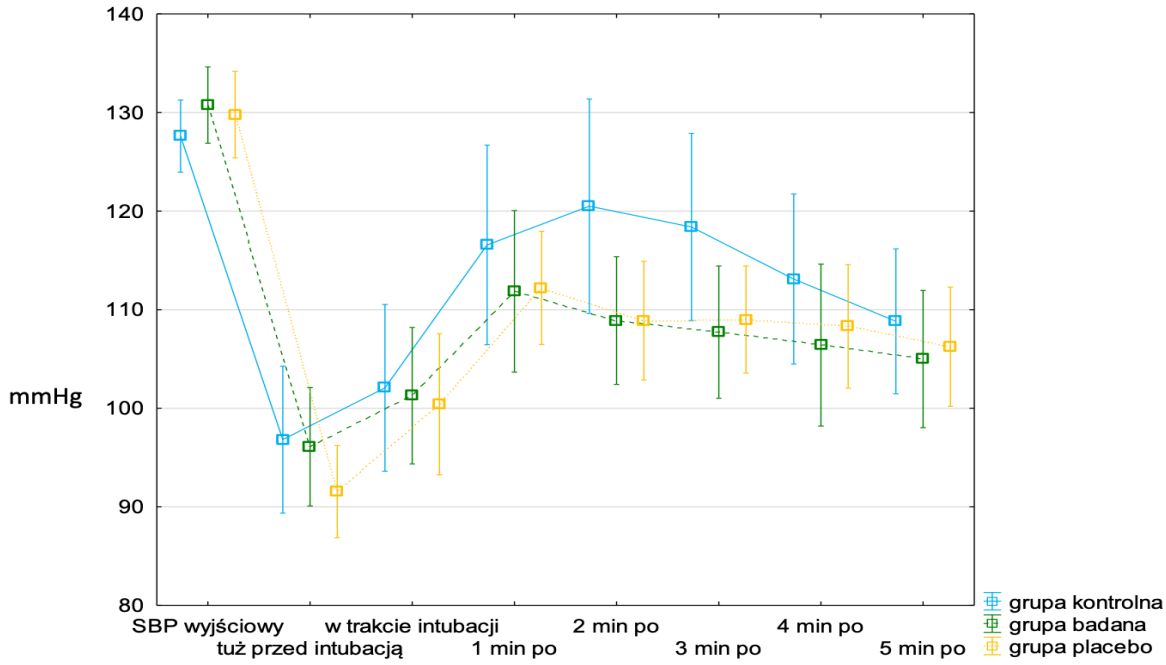
Wykres 9. *Porównanie mediany PPI w % pomiędzy grupą 1 (kontrolną), grupą 2 (badaną) a grupą 3 (placebo). PPI (ang. Pupillary Pain Index, Indeksowany źreniczny odruch na ból.*

5.8 Parametry hemodynamiczne

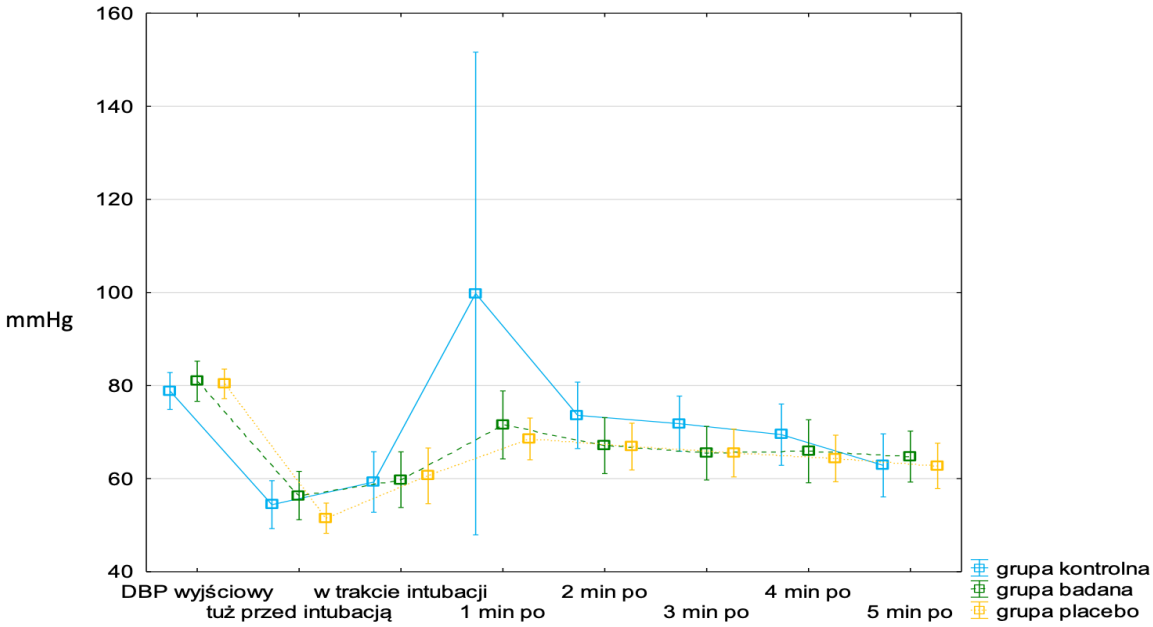
Zarówno w grupie placebo jak i w grupie badanej odnotowano wzrost wartości SBP jak i DBP w 2 i 3 minucie po intubacji dotchawiczej, aczkolwiek nie odnotowano istotnych statystycznie różnic wartości hemodynamicznych pomiędzy grupami. Ponadto, nie wykazano istotnych statystyczne różnic w pomiarach DBP, SBP i HR w poszczególnych etapach czasowych pomiędzy badanymi grupami: kontrolna vs. placebo vs. z lidokainą ($p>0,05$) [Wykres 10 A-C].



Wykres 10A. *Zestawienie wartości HR w poszczególnych grupach tuż przed, w trakcie, 1, 2, 3, 4 i 5 minut po intubacji. Cyfry na krzywej y reprezentują numeryczną wartość HR (ang. Heart rate, akcja serca)*



Wykres 10B. *Zestawienie wartości SBP w poszczególnych grupach tuż przed, w trakcie, 1, 2, 3, 4 i 5 minut po intubacji. Cyfry na krzywej y reprezentują numeryczną wartość SBP (ang. Systolic Blood Pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze) w mmHg.*



Wykres 10C. *Zestawienie wartości DBP w poszczególnych grupach tuż przed, w trakcie, 1, 2, 3, 4 i 5 minut po intubacji. Cyfry na krzywej y reprezentują numeryczną wartość DBP (ang. Diastolic Blood Pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze) w mmHg.*

6. Dyskusja

Określenie poziomu analgezji u pacjentów nieprzytomnych pozostaje dużym wyzwaniem dla lekarzy. Wybór metody pomiaru natężenia bólu jest uzależniony od klinicznego kontekstu. Aby określić poziom analgezji należy w sposób obiektywny określić ilościowo odczuwane dolegliwości bólowe, a w przypadku pacjenta nieprzytomnego jest to niezwykle trudne. Naukowcy i lekarze na całym świecie starają się ująć w sposób ilościowy odpowiedź organizmu człowieka na bodziec bólowy na podstawie wzrostu aktywności współczulnej i korespondujący spadek aktywności przywspółczulnej, posiłkując się zmiennymi stosunkowo prostymi do zmierzenia takimi jak HR czy NIBP. Bodziec bólowy przesuwa równowagę układu autonomicznego w kierunku odpowiedzi współczulnej, doprowadzając m.in. do zmian hemodynamicznych (wzrost HR, wzrost oporu naczyń obwodowych), rozszerzenia źrenic, wzrostu przewodnictwa skórnego, zmienności rytmu serca HRV (ang. Heart Rate Variability, zmienność akcji serca), zapisu elektroencefalograficznego i elektromiograficznego, zmiany wartości progowej bodźca aktywującego odruch obwodowy [65-67]. Dostępne metody pomiaru nocycepcji bazują na jednym (np. ANI, przewodnictwo skórne, pupilometria i NFR) lub dwóch (SPI, CONOX) z wyżej wspomnianych parametrów. W obecnej chwili brak jest wystarczających danych naukowych które pozwoliłyby stwierdzić czy pomiar jednego lub dwóch parametrów jest optymalnym rozwiązaniem. Aby dana metoda mogła być zaimplementowana na szeroką skalę w wielu ośrodkach, powinna być łatwo dostępna, a co za tym idzie tania, stosunkowo prosta w użytkowaniu, powtarzalna, z minimalnym wpływem czynników zewnętrznych mogących modyfikować uzyskany pomiar. Większość z wyżej wspomnianych metod wydaje się odzwierciedlać w bardziej adekwatny sposób poziom analgezji pacjentów pod wpływem znieczulenia ogólnego niż parametry tradycyjnie stosowane (takie jak HR i BP), natomiast wciąż brak jest dowodów medycznych wskazujących na korzyści z ich rutynowego stosowania.

Naukowcy już od ponad 300 lat badają odruch rozszerzenia źrenic w reakcji na bodziec bólowy. W latach 50-tych po raz pierwszy opisał to zjawisko Loewenfeld [33], i w kolejnych badaniach eksplorowano ten fenomen podczas trwającego znieczulenia ogólnego zarówno u dzieci jak i dorosłych [19], u przytomnych ochotników [25], dawców narządów [36], oraz w okresie pooperacyjnym [68, 69]. Wydaje się, iż stopień rozszerzenia źrenicy spowodowany standardowym bodźcem bólowym pozwala na indywidualne określenie równowagi pomiędzy czuciem nocycepcyjnym i antynocycepcyjnym. Monitorując

PRD w trakcie zabiegu operacyjnego, można zarówno dostosować i zoptymalizować podaż leków opioidowych [70,71], jak również określić efekt blokady przewodnictwa bólu po zastosowaniu obwodowych blokad okołonerwowych [58] oraz blokad centralnych, zarówno w populacji dorosłych [21] i u dzieci > 2 r.ż. [55].

Pomimo licznych badań, wciąż wiele kwestii pozostaje nierozstrzygniętych, wiele pytań dotyczących przydatności użytkowania PRD u pacjenta pod wpływem leków znieczulenia ogólnego, pozostaje bez odpowiedzi [72]. Jedna z ważniejszych to osiągnięcie stanu równowagi pomiędzy intensywnością bodźca bólowego a poziomem analgezji w trakcie intubacji, możliwość jej optymalizacji i monitorowania. Nieliczne badania dotyczą samego momentu laryngoskopii wraz z intubacją dotchawiczą za pomocą metod pomiaru poziomu analgezji, nie na podstawie parametrów hemodynamicznych. Shimoda wykazał korelację pomiędzy intensywnością odruchu naczynioruchowego wywołanego przez elektryczny standardowy bodziec bólowy a hemodynamiczną odpowiedzią organizmu na laryngoskopię u pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu [73]. Vinclair, badając populację krytycznie chorych pacjentów (bez śmierci mózgu) w oddziale intensywnej terapii stwierdził, iż reakcja organizmu na bodziec odsysania treści z tchawicy może być przewidziana dokładnie za pomocą reakcji rozszerzenia źrenic [61]. Ponadto, badano wpływ zastosowania różnego rodzaju laryngoskopów na reakcję organizmu pacjenta znieczulonego ogólnie [14]. Testowano podawanie klonidyny i dexmedotomidyny [74-76], esmololu [77-79], ketaminy [80] oraz lidokainy [81-83] w czasie znieczulenia celem próby optymalizacji poziomu analgezji w momencie laryngoskopii wraz z intubacją dotchawiczą.

Lidokaina jako lek znieczulenia miejscowego, hamuje centralne przekaźnictwo współczulne oraz podwyższa próg stymulacji dróg oddechowych [84], poprzez działanie na receptory związane z białkiem G [85], NMDA [86], i bramkowane napięciem kanały sodowe [87]. Mając powinowactwo do włókien nerwowych, zwłaszcza włókien współczulnych, może być stosowana u pacjentów w przypadku intubacji chorych przytomnych [88, 89] lub w połączeniu z innymi lekami [81]. Wciąż jednak brak jest rzetelnych danych dotyczących optymalnej dawki, czasu [13, 90-91] i drogi podania leku [91-94]. Pomimo, iż lidokainę stosujemy od ponad 30 lat, powyższe kwestie nadal pozostają niejasne [82]. W przeprowadzonym badaniu porównano amplitudę odruchu PRD pomiędzy grupą placebo a grupą badaną, natomiast uzyskane wyniki przedstawiają statystycznie istotną mniejszą amplitudę odruchu w grupie pacjentów, którym podano lidokainę. U chorych

w grupie badanej ilościowy zakres odruchu PRD wyniósł 0,01-1,91 mm, przy medianie odruchu równej 0,33 mm, i wartościach średnich 0.48±0.46mm. W przypadku grupy placebo zakres ten wyniósł 0,06 - 2,31mm, mediana 0,50mm, a wartości średnie 0.66±0.49mm. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie, przy p=0,02. Mediana amplitudy odruchu w % wyniosła w grupie z lidokainą 16%, w grupie placebo 26%, uzyskana różnica jest istotna statystycznie z p=0,04. Amplituda odruchu PRD powyżej 20% oznacza bardzo dużą wrażliwość pacjenta na ból, amplituda odruchu w przedziale 12-20% określa czułość na ból na poziomie dużym. Uzyskane wyniki obrazują większą amplitudę odruchu PRD w grupie placebo, co może sugerować pozytywny wpływ leku znieczulenia miejscowego - lidokainy podanej *i.v.* na poziom analgezji pacjentów w chwili zadziałania bodźca bólowego, w tym przypadku intubacji dotchawiczej. Zgodnie z uzyskanymi wynikami możemy sformułować teorię, iż lidokaina podana dodatkowo w bolusie przed intubacją jest czynnikiem sprzyjającym zmniejszeniu dolegliwości bólowych, lecz nie wystarczającym. W obydwu przypadkach (grupa placebo i grupa badana, gdzie podawano lidokainę) najliczniejszą grupę stanowią pacjenci z odruchem PRD na poziomie bardzo dużej czułości na bodziec bólowy (w grupie z lidokainą 45%, w grupie placebo 65,5%), liczba pacjentów z odruchem na poziomie niskiej czułości wyniosła w grupie z lidokainą 31%, w grupie placebo 7%.

Niestety nie udowodniono podobnych zależności, jeśli chodzi o grupę kontrolną a badaną. PDR w przypadku grupy pacjentów z podawaną lidokainy i grupy kontrolnej nie różni się w istotny sposób. W przeprowadzonym badaniu nie udokumentowano również wpływu lidokainy na wrażliwość pacjenta na ból za pomocą protokołu PPI. W 9-cio punktowej skali pacjenci z grupy z podawaną lidokainą wykazali się wrażliwością na poziomie 6, pacjenci z grupy placebo, czułością na poziomie 5, co w skali PPI kwalifikuje pacjentów do grupy o dużej czułości na bodziec bólowy. Nie udokumentowano zatem pozytywnego wpływu lidokainy na doznania bólowe w czasie intubacji. Kwestia pozytywnego wpływu na odczuwane dolegliwości bólowe w przypadku grupy z lidokainą w trakcie intubacji, niepotwierdzona protokołem PPI pozostaje zatem otwarta. Być może różnica związana jest z zastosowanym bodźcem stymulującym, bowiem w zastosowanym badaniu brak jest standaryzacji zastosowanego bodźca bólowego w trakcie intubacji. Intubacja była zawsze przeprowadzana przez tego samego lekarza, aczkolwiek istnieje możliwość, iż do pacjentów o większych rozmiarach, badacz był zmuszony użyć nieco większej siły celem uwidocznienia głośni. Przydatnym pomiarem w tym wypadku byłaby obiektywna metoda pomiaru siły nacisku łyżki laryngoskopu na tkanki celem uwidocznienia wejścia do krtani. W momencie pomiaru

PPI, bodziec bólowy był wystandaryzowany, tożsame było również położenie elektrod na lewym przedramieniu w pozycji pronacji oraz elektrody umieszczone w okolicy nadgarstka. Roquet stwierdził, iż to samo miejsce stymulacji może być stosowane śródoperacyjnie do prowadzenia odpowiedniego dawkowania leków opioidowych w trakcie znieczulenia ogólnego u tego samego pacjenta, niekoniecznie do porównania między innymi pacjentami [95]. To samo miejsce stymulacji u różnych pacjentów może różnić się stanem nawodnienia skóry, który wpływa na jej impedancję co z kolei może mieć wpływ na przewodzenie aplikowanego standardowego bodźca bólowego. Przewidywana trudność intubacji określona na podstawie skali Mallampati i Cormack-Lehane nie różniła się w sposób istotny statystycznie pomiędzy badanymi grupami ($p>0,05$). Jedyna różnica pomiędzy grupami dotyczy rodzaju zastosowanej rurki dotchawiczej. Istotnie częściej u pacjentów z grupy placebo w porównaniu do grupy kontrolnej użyto rurki zbrojonej ($p=0,03$). Stwierdzono, jednakże brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą kontrolną i grupą z lidokainą ($p=0,22$) oraz pomiędzy grupą z lidokainą i placebo ($p=0,31$). Natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w doborze rozmiaru rurki ($p>0,05$). Być może manewry rurką zbrojoną wymagały nieco większej siły nacisku laryngoskopu, aby umieścić ją w tchawicy, stąd okresowo pojawiające się różnice w pomiarach pomiędzy pacjentami z grupy placebo i kontrolnej. Ponadto, nie wykazano istotnej różnicy w doborze rurki pomiędzy grupą z lidokainą a grupą placebo. Dobór rodzaju rurki był podyktowany rodzajem zaplanowanego zabiegu operacyjnego oraz bezpieczeństwem pacjenta. Nie było to kryterium dyskwalifikacji pacjenta z danej grupy badawczej. Jak wspomniano w teoretycznej części rozprawy doktorskiej, impulsacja bólowa jest powiązana z manewrami łyżki laryngoskopu, aby więc definitywnie stwierdzić wpływ rodzaju i rozmiaru rurki dotchawiczej należy przeprowadzić dodatkowe badania.

W dostępnej literaturze naukowej istnieje ciągły niedosyt danych na temat PRD w momencie intubacji. Zastosowanie różnych leków było badane jedynie w oparciu o reakcję hemodynamiczną organizmu. Odpowiedź hemodynamiczna na skutek laryngoskopii i intubacji dotchawiczej została opisana m.in. przez Reid i Brace w 1940 r, kiedy to w trakcie badania obserwowano wzrost średniego ciśnienia tętniczego o około 25mmHg u pacjentów z normotensją po zastosowaniu tiopentalu, tlenku azotu i sukcynylocholiny [96]. Badano również odpowiedź humoralną w odpowiedzi na stres w trakcie intubacji, wykazując, że poziom norepinefryny w osoczu może być dwukrotnie wyższy niż przed intubacją

i utrzymywać się przez kolejne 4-8 minut. Natomiast poziom epinefryny może się zwiększyć nawet czterokrotnie, wpływając na obniżenie odcinka ST i zaburzenia rytmu serca. Pomimo iż wzrost parametrów hemodynamicznych takich jak HR czy NIBP na skutek odpowiedzi współczulnej jest krótkotrwały, może być tragiczny w skutkach zwłaszcza dla pacjentów z dodatnim wywiadem kardiologicznym, z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym lub z anomaliami naczyń mózgowych [97]. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano istotnych statystyczne różnic pomiędzy grupami w pomiarach hemodynamicznych (DBP, SBP i HR) na żadnym etapie badania, w tym po zadziałaniu bodźca bólowego (intubacji), co może sugerować większą czułość odruchu źrenicznego w stosunku do parametrów hemodynamicznych w momencie określania poziomu analgezji pacjentów. Co więcej, w przeprowadzonym badaniu przyrost HR w każdej z grup był największy w 2 min po intubacji, w grupie z lidokainą wyniósł 10,2, w grupie placebo 12, natomiast w grupie kontrolnej 11,2. Wykazano również, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Powyższe wyniki znajdują potwierdzenie w literaturze. Larson stwierdził, iż wskaźnik PDR wydaje się być solidnym wskaźnikiem poziomu analgezji podczas znieczulenia ogólnego [37]. Natomiast, Barvais dowodził, że PDR wywołany bolesnym bodźcem tężcowym (100Hz) był lepszym wskaźnikiem dawkowania remifentanylu w trakcie zabiegu operacyjnego niż odpowiedź hemodynamiczna czy pomiar BIS podczas podaży propofolu TCI (ang. Target Controlled Infusion, kontrolowana infuzja dożylna) u zdrowych ludzi [10]. Należy zaznaczyć, iż podczas przewlekłego leczenia lekami opioidowymi, może dojść do tolerancji leku pod względem efektu analgetycznego i depresji oddechowej, w przeciwieństwie do efektów na źrenicę. Propofol, lidokaina i leki zwiotczające mięśnie pozostają bez wpływu na reaktywność źrenicy, w przeciwieństwie do nowoczesnych anestetyków wziewnych, takich jak sewofluran i desfluran [24, 98]. Z kolei Ranjithkumar [99] porównał efekt wpływu fentanylu i lidokainy (w dodatkowym bolusie 3 min przed intubacją, fentanyl w dawce 2mcg/kg mc i.v. i lidokaina 1,5mg/kg mc bolus i.v.) na odpowiedź hemodynamiczną po wykonanej intubacji dotchawiczej, i wykazał iż obydwa leki zmniejszają HR, ale fentanyl w większym stopniu. Lidokaina zmniejszyła natomiast wzrost NIBP, natomiast fentanyl zahamował go. Z kolei Hassani porównał działanie fentanylu i fentanylu z lidokainą (zastosował takie same dawki jak i czas podaży jak w przypadku badania przeprowadzonego przez Ranjithkumara). W każdej z badanych grup uzyskano atenuację odpowiedzi hemodynamicznej, ale w żadnej z nich nie była ona całkowita. Nie odnotowano również wyższości połączenia fentanylu z lidokainą nad zastosowaniem samego fentanylu w aspekcie odpowiedzi hemodynamicznej w momencie intubacji

dotchawiczej [100]. w niniejszym badaniu zastosowano dawkę 1,5mg *i.v.* w bolusie 10 min przed intubacją, w literaturze zaś podawane dawki mieszczą się w zakresie 1 do 3 mg/kg aplikowane w czasie od 30 min przed do momentu tuż przed intubacją. W przeprowadzonym doświadczeniu zastosowano dawki i czas podaży po uśrednieniu wartości występujących w literaturze. w wyżej wymienionych badaniach stosowano zarówno fentanyl jak i lidokainę celem atenuacji bólu. Jednakże na podstawie powyższych wyników nie jesteśmy w stanie jednoznacznie stwierdzić, czy lidokaina pełni wystarczającą funkcję analgetyczną.

W trakcie przeprowadzonego badania u każdego z chorych określono stopień głębokości znieczulenia za pomocą BIS. Jak już wspominano, za głębokie zniesienie świadomości przyjmuje się BIS w przedziale 40-60. W trakcie intubacji dotchawiczej wartość BIS była istotnie wyższa w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy z lidokainą i placebo. Pacjenci w każdej z grup znajdowali się na poziomie głębokiej anestezji i głębokiego zniesienia świadomości. w wyniku przeprowadzonych badań wykazano zależność pomiędzy wartością BIS a wielkością amplitudy PRD w grupie pacjentów z podawaną lidokainą. Zauważono, że im większa wartość BIS (im płytsze znieczulenie), tym większa wartość PDR, czyli wyższa wrażliwość pacjenta na ból. Wyniki te wskazują jak duże znaczenie we wrażliwości na ból ma komponenta anestetyczna.

Podobne wnioski uzyskał Sabourdin, który w swojej pracy stwierdził zależność pomiędzy głębokością znieczulenia (określanego na podstawie BIS) a rozszerzeniem źrenic (rozszerzenie źrenicy wzrastało wraz ze wzrostem BIS), wyindukowanym standardowym bodźcem tężcowym. Grupa badana składała się z 12 pacjentów, u których określono stopień rozszerzenia źrenicy najpierw przy BIS 55, a następnie po pogłębieniu anestezji, przy BIS 25. Uzyskane wyniki wskazały że rozszerzenie źrenicy wzrastało wraz z ze wzrostem BIS [101]. Przeprowadzone w niniejszej pracy badania potwierdzają wnioski Sabourdina, odnośnie wyników uzyskanych w grupie badanych pacjentów z podawaną lidokainą. Natomiast, nie odnotowano wyżej opisanych zależności zarówno w grupie placebo jak i w grupie kontrolnej. Pacjenci w badaniu Sabourdina byli pod wpływem propofolu TCI i remifentanylu, natomiast w badaniu niniejszym, zarówno propofol jak i fentanyl były przeliczane na kg m.c. Ponadto, w przeprowadzonym badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy BIS a PPI, którą zauważono w przypadku PDR. W momencie oznaczania PPI wszyscy chorzy mieli odpowiednią głębokość znieczulenia, określaną w BIS. Guignard

w swojej pracy określił przydatność monitorowania zmian wartości BIS jako wskaźnika komponenty analgetycznej anestezji w trakcie intubacji. Ponadto w swojej pracy określał poziom BIS wraz z wartościami parametrów hemodynamicznych w trakcie intubacji dotchawiczej u pacjentów pod wpływem propofolu TCI i różnych stężeń remifentanylu. Udowodnił, iż BIS wzrastał do maksymalnych wartości przy niskich stężeniach remifentanylu (0 i 2 ng/ml) w 2 minucie po intubacji, co korelowało z maksymalnym wzrostem parametrów hemodynamicznych (HR i BP), również w pierwszych 2 minutach po intubacji. Wartości te były odwrotnie proporcjonalne do stężenia remifentanylu w osoczu. Natomiast, poziom BIS się nie zmieniał wraz ze wzrastającym stężeniem remifentanylu w przypadku braku impulsacji bólowej, przy stałym stężeniu propofolu. Na tej podstawie wywnioskował, iż u pacjentów ze stałą podażą propofolu, BIS może być tak czułym wskaźnikiem nieodpowiedniego poziomu analgezji jak zmiany hemodynamiczne [102]. Przypuszczenia Guingnarda nie zostały potwierdzone w badaniu Albertina, bowiem autor nie zaobserwował znaczących zmian w wartościach BIS w trakcie intubacji dotchawiczej. Określił on również że stężenie remifentanylu wymagane do zniesienia efektów hemodynamicznych powinno być równe 5 ng/ml w przypadku intubacji dotchawiczej, zaś 2 ng/ml w przypadku nacięcia skóry, potwierdzając tym samym, iż intubacja dotchawicza jest procedurą znacznie bardziej bolesną aniżeli stymulacja chirurgiczna pod postacią nacięcia skóry [103]. W obydwu badaniach nie mierzono stężenia remifentanylu i propofolu w osoczu, zaś wyliczano je na podstawie zastosowanych modelów Minto i Marsha.

7. Podsumowanie

Rozmiar źrenic jest uwarunkowany przeciwstawnym działaniem mięśni gładkich źrenicy unerwionej poprzez współczulne i przywspółczulne części układu autonomicznego. Układ przywspółczulny, poprzez receptory muskarynowe powoduje zwężenie źrenicy, zaś układ współczulny powoduje jej rozszerzenie poprzez receptory alfa-1 adrenergiczne. U pacjentów przytomnych, bodziec stymulujący rozszerzenie źrenicy działa głównie poprzez pobudzenie aktywności układu współczulnego. W przeciwieństwie do pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, PRD wydaje się być głównie rezultatem zmniejszenia aktywności części przywspółczulnej [19, 37]. Odruch rozszerzenia źrenic odzwierciedla indywidualną równowagę pomiędzy wrażliwością na zadziałanie bodźca bólowego a poziomem analgezji. U pacjentów przytomnych wielkość amplitudy PRD skorelowany został z intensywnością bodźca bólowego (przy stałym poziomie analgetycznym) [25] lub z ilością leków działających przeciwbólowo [10, 26]. Zdaniem autorki niniejszych badań parametr PRD powinien być interpretowany w ten sam sposób jak wzrost HR w przypadku zadziałania bodźca bólowego. Zarówno serce jak i źrenica są efektorami układu autonomicznego, których centra są zlokalizowane w podkorowych obszarach w mózgu. Różnica polega na tym, że do rozszerzenia źrenicy dochodzi szybciej niż do wzrostu HR, jej amplituda jest większa, zatem wydaje się być parametrem bardziej czułym [19, 22]. Większa amplituda rozszerzenia źrenicy w przypadku pacjentów grupy placebo w porównaniu, z pacjentami którym podawano lidokainę może sugerować słabszy poziom zabezpieczenia chorego pod względem analgetycznym po podaży leków do indukcji w standardowych dawkach. Przemawia to na korzyść stosowania lidokainy, aczkolwiek pomimo jej zastosowania, pacjenci z tej grupy wykazujący czułość na ból na poziomie silnym i bardzo silnym stanowią łącznie 62% (dla porównania pacjenci z grupy placebo wykazujący czułość na ból na poziomie silnym i bardzo silnym stanowią łącznie 89,5%). W efekcie możemy stwierdzić, iż u pacjentów z grupy 2 (badanej) doszło do zmniejszenia wrażliwości na ból u niecałych 30% pacjentów, a zmniejszenie to nie było na tyle silne, aby zakwalifikować ich do grupy o niskiej czułości odczuwania bólu lub jego zupełnego braku. Wniosek, iż lidokaina zmniejsza amplitudę PRD rodzi kolejne pytania, a mianowicie czy podana dawka lidokainy była niewystarczająca? Czy czas podaży lidokainy powinien być wcześniejszy lub bolus leku podany szybciej? Czy może tak, jak sugeruje Ranjithkumar (wykazując wyższość fentanylu nad lidokainą w przypadku atenuacji odpowiedzi hemodynamicznej), należałoby zastosować dodatkowy bolus fentanylu zamiast lidokainy [99]? Być może inne leki adjuwantowe mogą w silniejszym

stopniu zahamować aktywację układu współczulnego (rozszerzenie źrenicy), a co za tym idzie zahamować na wcześniejszym etapie aktywację współczulną, w tym jej odzwierciedlenie w parametrach hemodynamicznych pacjenta i jej negatywne konsekwencje. Kwestia ta pozostaje wciąż otwarta, wymagając przeprowadzenie dalszych bardziej szczegółowych badań.

Laryngoskopia bezpośrednia, bronchoskopia fiberoskopowa czy intubacja są wykonywane zarówno w celach diagnostycznych jak i terapeutycznych dla zapewnienia drożności dróg oddechowych i do prowadzenia wentylacji mechanicznej. Wielu pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu jest pacjentami wysokiego ryzyka lub krytycznie chorych. Wraz z nieustannym rozwojem medycyny liczba pacjentów wysokiego ryzyka stale wzrasta, a wraz z nią również potrzeba obiektywnej oceny poziomu analgezji. Istnieje nagląca potrzeba wynalezienia metody bardziej czułej aniżeli analiza parametrów hemodynamicznych, metody, która będzie w stanie wykryć nieadekwatny poziom zabezpieczenia przeciwbólowego pacjenta zanim dojdzie do być może tragicznej w skutkach aktywacji hemodynamicznej części współczulnej układu nerwowego. Miara ilościowa dolegliwości bólowych pozostaje „Świętym Graalem" w obszarze monitorowania anestezji, jest nie tylko obietnicą redukcji incydentów znacznych dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym, ale też redukcji działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków opioidowych [17] czy aktem samej intubacji. Intubacja jest krytycznym momentem każdego znieczulenia ogólnego, większość badań koncentruje swoją uwagę na okresie śródoperacyjnym, ekstubacji oraz okresie pooperacyjnym. Niewiele natomiast badań dotyczy samego momentu wprowadzenia rurki intubacyjnej do tchawicy. Porównanie pupilometrii do innych dostępnych metod pomiarowych jest trudne i wymaga niewątpliwie przeprowadzenia dalszych badań. Ciekawym pomysłem wydaje się określenie poziomu analgezji u pacjentów wysokiego ryzyka za pomocą protokołu PPI, a następnie po ewentualnym pogłębieniu analgezji przeprowadzenie intubacji dotchawiczej zgodnie z wynikiem PPI. Oczywiście dotyczy to znieczuleń planowych, niewymagających natychmiastowej interwencji ratującej życie. Powstaje pytanie, czy wyniki badań uzyskane na populacji pacjentów kwalifikowanych do znieczulenia ogólnego można przenieść na populację pacjentów w stanie krytycznym?

8. Wnioski

1. Pupilometria jest przydatną metodą do określenia poziomu analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej u pacjentów pod wpływem znieczulenia ogólnego.
2. Przy stałym poziomie głębokości anestezji, lidokaina podawana w bolusie wydaje się zmniejszać dolegliwości bólowe w trakcie intubacji dotchawiczej, natomiast nie znosi ich całkowicie.
3. Podaż lidokainy pozostaje bez wpływu na stabilność hemodynamiczną pacjenta w trakcie intubacji dotchawiczej pod wpływem znieczulenia ogólnego.
4. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej lidokainę, amplituda PRD wzrasta wraz z wartością BIS.
5. Stwierdzono brak zależności pomiędzy BIS a PPI.

9. Załączniki

9.1 Formularz świadomej zgody pacjenta

1. Jestem świadom/a, że mój stan wymaga leczenia operacyjnego, do przeprowadzenia, którego należy wykonać znieczulenie.
2. Zgadzam się uczestniczyć w badaniu, które ma na celu ocenę przydatności pupilometrii (pomiaru źrenicy) do oceny zasadności stosowania lidokainy w trakcie intubacji celem zoptymalizowania głębokości analgezji oraz utrzymania stabilności hemodynamicznej.
3. Rozumiem, że mój udział jest całkowicie dobrowolny i że ani sposób mojego leczenia, ani moje stosunki z lekarzem i pielęgniarkami zaangażowanymi w moje leczenie nie ulęgną zmianie, jeśli nie wyrażę zgody na udział w badaniu.
4. Wykonanie i przebieg znieczulenia wraz z metodą oceny reakcji źrenic zostało mi szczegółowo wyjaśnione przez lekarza, zostałem/am poinformowany/a o wszystkich możliwych powikłaniach, komplikacjach i korzyściach i akceptuję ten fakt.
5. Rozumiem, że wybór zastosowanych laków do znieczulenia zostanie dokonany na zasadzie randomizacji, akceptuję ten fakt.
6. Pozwalam na dostęp do moich danych medycznych, ale rozumiem, że zasady poufności będą ściśle przestrzegane.
7. Zgadzam się na opracowanie moich danych (bez imienia i nazwiska) w celu wymienionym w tytule badania.
8. Zostałem/am poinformowany/a, że w trakcie badania będę objęty standardowym ubezpieczeniem jakie posiada Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie i zgadzam się na takie warunki ubezpieczenia.
9. Rozumiem i akceptuję brak leków do premedykacji przed znieczuleniem mnie, gdyż mogłyby wpłynąć na pomiary w prowadzonym badaniu.
10. Rozumiem, że lidokaina nie jest lekiem standardowo stosowanym w trakcie wprowadzenia do znieczulenia ogólnego z użyciem silnych leków opioidowych, jest ona standardowym lekiem stosowanym dożylnie w przypadku znieczulenia ogólnego osób otyłych w przypadku tzw. analgezji bez opioidów.
11. Jestem świadomy/a możliwych działań niepożądanych lidokainy podanej dożylnie i akceptuję ten fakt.
    - Najczęściej: senność, uczucie zmęczenia, nudności, drętwienie warg, metaliczny smak w ustach i zawroty głowy.

- Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości (zwykle zmiany skórne, pokrzywka, obrzęki), brak czucia, zaburzenia czynności ruchowych lub porażenia (jeśli stosowana do znieczuleń w anestezji regionalnej, np. do znieczulenia podpajęczynówkowego)
- z nieznaną częstością: reakcje anafilaktoidalne, metaliczny smak w ustach, uczucie oszołomienia, pobudzenie, niepokój, euforia, drżenia mięśniowe, senność, zaburzenia świadomości, bóle i zawroty głowy, szumy uszne, parestezje, utrata świadomości, drgawki, zaburzenia widzenia, bradykardia, zatrzymanie czynności serca (w skrajnie ciężkich przypadkach przedawkowania leku), niedociśnienie, zaburzenia oddychania, w tym zatrzymanie oddechu, nudności, wymioty.

12. Wpływ lidokainy na mój organizm został mi szczegółowo przedstawiony przez lekarza, zostałem/am szczegółowo poinformowany/a o wszystkich możliwych powikłaniach, komplikacjach i akceptuję ten fakt.

Imię i Nazwisko pacjenta ……

Podpis pacjenta …….....

9.2 Informacja dla pacjenta i jego rodziny

1 Wprowadzenie:

Intubacja dotchawicza polega na umieszczeniu plastikowej rurki, zwanej rurką intubacyjną, w tchawicy pacjenta w celu zapewnienia drożności dróg oddechowych. Jest to niezbędny element znieczulenia ogólnego, które wyłącza oddech własny pacjenta, umożliwiają oddech kontrolowany za pomocą respiratora w trakcie zabiegu operacyjnego. Rurka wprowadzana jest najczęściej przez usta za pomocą laryngoskopu. Jest to procedura niezmiernie bolesna mająca wpływ nie tylko na doznania bólowe, lecz również na stabilność hemodynamiczną pacjenta (stabilność układu krążenia). Stosowane leki mają za zadanie zmniejszyć impulsację bólową w trakcie tej procedury.

Pomiar poziomu analgezji u pacjentów pod wpływem środków znieczulenia ogólnego stanowi obecnie największe wyzwanie dla lekarza anestezjologa. Celem tego pomiaru jest indywidualny dobór odpowiednich dawek leków. Niewystarczające mogą powodować

niestabilność hemodynamiczna oraz zwiększyć prawdopodobieństwo świadomości w trakcie znieczulenia, z drugiej strony zbyt duże dawki mogą być odpowiedzialne za ogólne objawy niepożądane związane z lekami opioidowymi oraz za tzw. hiperalgezję indukowaną opioidami.

Lekarz anestezjolog zazwyczaj polega na pomiarze parametrów właśnie układu krążenia, niestety mogą być one niespecyficzne lub ich pomiar zafałszowany, np. sepsa, hipowolemia czy przyjmowane leki. Niewiele metod jest w stanie określić w sposób obiektywny poziom znieczulenia pacjenta oraz stopień analgezji. Wśród nich pupilometria wydaje się być obiecująca. Bazuje na fizjologicznym odruchu związanym z poszerzeniem źrenicy w reakcji na bodziec bólowy, im większa impulsacja bólowa, tym większe poszerzenie źrenicy podczas pomiaru. Pomiar jest odwrotnie proporcjonalny do ilości podanych opioidów zarówno u pacjentów przytomnych jak i tych pod wpływem dożylnych lub wziewnych środków znieczulenia ogólnego. Pomiar źrenicy za pomocą pupilometrii może być przydatny do określania optymalnego balansu podaży ww. środków. Lidokaina jest lekiem znieczulenia miejscowego, który wg badań zmniejsza impulsacje bólową oraz wpływa pozytywnie na stabilność układu krążenia.

10. Cel badania:

Główny cel badania:

- ocena przydatności pupilometrii (protokół PRD – protokół zapisu zmian rozmiaru źrenicy) do oceny zasadności stosowania lignokainy w trakcie intubacji celem zoptymalizowania głębokości analgezji oraz utrzymania stabilności hemodynamicznej

Cele poboczne:

- ocena korelacji BIS z PDR i PPI (ocena poziomu wrażliwości pacjenta na ból)
- ocena wpływu lidokainy na impulsację bólową w trakcie intubacji
- ocena wpływu lidokainy na przygotowanie pacjenta do zabiegu operacyjnego standardowymi dawkami leków znieczulenia ogólnego za pomocą protokołu PPI

11. Sposób postępowania w badaniu

Pacjent zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym zostanie przydzielony na zasadzie randomizacji (losowania) do jednej z trzech grup.

Przed zabiegiem, w warunkach sali operacyjnej u każdego pacjenta zostanie wykonane znieczulenie ogólne. w zależności od wyników randomizacji (przydzielenia do jednej z grup badanych), pacjent otrzyma lub nie wlew dożylny lidokainy (środek znieczulenia miejscowego). w momencie intubacji dotchawiczej oraz przed rozpoczęciem zabiegu operacyjnego, lekarz anestezjolog czuwający nad bezpieczeństwem pacjenta wykona pomiar źrenicy oraz będzie monitorował parametry układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. Bardzo ważnym aspektem badania jest fakt, iż pacjent w trakcie pomiaru będzie pod wpływem leków znieczulenia ogólnego, czyli nie będzie nic czuł ani nie będzie nic pamiętał.

Wyniki zostaną poddane analizie statystycznej, opracowane i przygotowane do publikacji z zachowaniem zasad pełnej poufności.

Pacjenci w trakcie badania będą objęci standardowym ubezpieczeniem, jakie posiada Uniwersytecki Szpital Kliniczny.

12. Informacja o lidokainie

Lidokaina jest lekiem znieczulenia miejscowego oraz lekiem antyarytmicznym należącym do klasy IB wg klasyfikacji Vaough Williams. Ma zastosowanie zarówno jako lek przeciwbólowy w anestezji regionalnej (hamując powstawanie i przewodzenie bodźca bólowego) oraz w stabilizacji układu krążenia w przypadku zagrażających życiu arytmiach pochodzenia komorowego.

Nie jest ona lekiem standardowo stosowanym w trakcie wprowadzenia do znieczulenia ogólnego z użyciem silnych leków opioidowych, jest ona standardowym lekiem stosowanym dożylnie w przypadku znieczulenia ogólnego osób otyłych w przypadku tzw. analgezji bez opioidów. Po raz pierwszy została zastosowana dożylnie jako składowa znieczulenia ogólnego w 1954r i od tej pory jest stosowana z powodzeniem stabilizując układ krążenia oraz blokując negatywne skutki aktywacji układu współczulnego, takie jak tachykardia (bardzo szybkie bicie serca) czy wysokie ciśnienie. w przeciwnym wypadku mogłyby one prowadzić do katastrofalnych w skutkach konsekwencji w okresie okołooperacyjnym, takich jak zawał serca czy udar mózgu. Do tej pory w literaturze ukazało się wiele badań oceniających bezpieczeństwo stosowania lidokainy w okresie okołooperacyjnym, dowodzą one braku poważnych działań ubocznych i powikłań w przypadku podaży dożylnej.

Dobroczynne działanie lidokainy:

- przeciwdziała hiperalgezji (przeczulicy) w okresie pooperacyjnym
- działanie przeciwzapalne
- zmniejsza pooperacyjne zużycie leków opioidowych i ich niepożądanych działań
- ubocznych, takich jak pooperacyjna depresja oddechowa, nudności i wymioty

Przeciwwskazania do stosowania lidokainy:

- niewydolność wątroby i/lub nerek
- zaburzenia przewodzenia w układzie przewodzącym serca, np. ciężki blok zatokowo - przedsionkowy lub przedsionkowo - komorowy
- nagła niewydolność serca
- jednoczesne stosowanie leków antyarytmicznych
- ciąża, karmienie piersią
- nadwrażliwość na lek

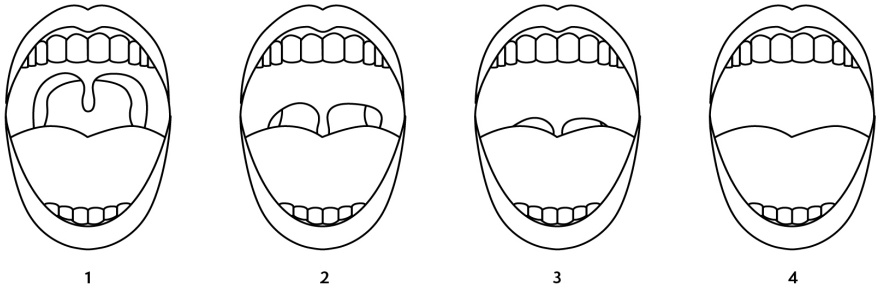
Działania niepożądane zastosowania dożylnego:

- Najczęściej: senność, uczucie zmęczenia, nudności, drętwienie warg, metaliczny smak
- w ustach i zawroty głowy.
- Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości (zwykle zmiany skórne, pokrzywka, obrzęki), brak czucia, zaburzenia czynności ruchowych lub porażenia (jeśli stosowana do znieczuleń w anestezji regionalnej, np. do znieczulenia podpajęczynówkowego)
- Z nieznaną częstością: reakcje anafilaktoidalne, metaliczny smak w ustach, uczucie oszołomienia, pobudzenie, niepokój, euforia, drżenia mięśniowe, senność, zaburzenia świadomości, bóle i zawroty głowy, szumy uszne, parestezje, utrata świadomości, drgawki, zaburzenia widzenia, bradykardia, zatrzymanie czynności serca (w skrajnie ciężkich przypadkach przedawkowania leku), niedociśnienie, zaburzenia oddychania, w tym zatrzymanie oddechu, nudności, wymioty.

9.3 Skala Mallampati

Stosowana w anestezjologii czterostopniowa skala określająca stopień trudności intubacji tchawicy uwarunkowanej budową anatomiczną jamy ustnej. Określane są wzajemne relacje języczka, gardzieli i miękkiego podniebienia. 1 i 2 stopień w skali Mallampatiego

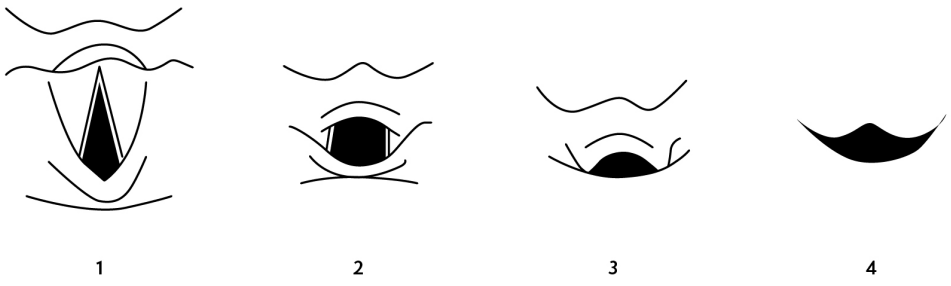
oznacza, że prawdopodobieństwo trudnej intubacji nie jest wysokie, natomiast, stopień 3 i 4 oznacza, że prawdopodobieństwo to znacząco wzrasta.



1. widoczne podniebienie miękkie, języczek, gardło i zarys migdałków
2. widoczne podniebienie miękkie i języczek
3. widoczne podniebienie miękkie i podstawa języczka
4. nie widać podniebienia miękkiego

9.4 Skala Cormack-Lehane

Skala oceniająca warunki do intubacji dotchawiczej w momencie laryngoskopii bezpośredniej, jeśli nie udaje się w pełni uwidocznić wejścia do krtani (stopień 3 i 4), intubację określa się jako trudną. Natomiast w przypadku stopnia 1 i 2, gdzie szpara głosi jest widoczna, intubacja nie powinna przebiegać problematycznie.



1. pełna ekspozycja szpary głośni
2. widoczne tylko spoidło tylne szpary głośni
3. widoczna nagłośnia, niewidoczna szpara głośni
4. nagłośnia i szpara głośni niewidoczne

13. Spis rycin, tabel i wykresów

10.1 Ryciny

- *Rycina 1. Budowa przedniego odcinka oka*
- *Rycina 2. Unerwienie autonomiczne oka*
- *Rycina 3. Prawidłowe przyłożenie pupilometru do twarzy pacjenta celem wykonania pomiaru*
- *Rycina 4. Wykrycie źrenicy przez pupilometr*
- *Rycina 5. Graficzna forma wyniku pomiaru PRD*
- *Rycina 6. Skala jakościowa PRD*
- *Rycina 7. Prawidłowe umieszczenie elektrod*
- *Rycina 8. Graficzny wynik pomiaru PPI*
- *Rycina 9. Tabela wyniku pomiaru PPI*

10.2 Tabele

- *Tabela 1A. Porównanie zużycia leków zastosowanych do indukcji znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej) a z grupy 2 (badanej)*
- *Tabela 1B. Porównanie zużycia leków zastosowanych do indukcji znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej) a z grupy 3 (placebo)*
- *Tabela 1C. Porównanie zużycia leków zastosowanych do indukcji znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 3 (placebo) a z grupy 2 (badanej)*
- *Tabela 2A. Porównanie jakościowej i ilościowej skali odruchu PRD pomiędzy grupą 2 (badaną) a grupą 3 (placebo)*
- *Tabela 2B. Porównanie jakościowej i ilościowej skali odruchu PRD pomiędzy grupą 1 (kontrolną) a grupą 3 (placebo)*
- *Tabela 2C. Porównanie jakościowej i ilościowej skali odruchu PRD pomiędzy grupą 2 (badaną) a grupą 1 (kontrolną)*

10.3 Wykresy

- *Wykres 1A. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem wieku*
- *Wykres 1B. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem masy ciała*
- *Wykres 1C. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem wzrostu*
- *Wykres 1D. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem BMI*
- *Wykres 1E. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem płci*
- *Wykres 1F. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem stopnia w skali ASA*
- *Wykres 2A. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem stopnia w skali Mallampati*
- *Wykres 2B. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem stopnia w skali Cormack-Lehane*
- *Wykres 3A. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem rozmiaru rurki intubacyjnej*
- *Wykres 3B. Porównanie grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i grupy 3 (placebo) pod względem rodzaju rurki intubacyjnej*
- *Wykres 4. Porównanie czasu osiągnięcia zamierzonej głębokości znieczulenia, zwiotczenia mięśni oraz intubacji pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), z grupy 2 (badanej) i z grupy 3 (placebo)*
- *Wykres 5. Porównanie głębokości znieczulenia pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) i z grupy 3 (placebo) w momencie intubacji i PPI*
- *Wykres 6A. Porównanie ilościowej amplitudy (%) skali odruchu PRD pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), z grupy 2 (badanej) i z grupy 3 (placebo)*
- *Wykres 6B. Porównanie skali jakościowej odruchu PRD pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) a z grupy 3 (placebo)*
- *Wykres 6C. Porównanie ilościowe odruchu PRD pomiędzy pacjentami z grupy 1 (kontrolnej), grupy 2 (badanej) a z grupy 3 (placebo)*
- *Wykres 7. Zależność pomiędzy BIS a PDR u pacjentów w grupie 2 (badanej)*

- *Wykres 8. Zależność pomiędzy PPI a BIS w grupie 2 (badanej)*
- *Wykres 9. Porównanie mediany PPI w % pomiędzy grupą 1 (kontrolną), grupą 2 (badaną) a grupą 3 (placebo)*
- *Wykres 10A. Zestawienie wartości HR w poszczególnych grupach tuż przed, w trakcie, 1, 2, 3, 4 i 5 minut po intubacji*
- *Wykres 10B. Zestawienie wartości SBP w poszczególnych grupach tuż przed, w trakcie, 1, 2, 3, 4 i 5 minut po intubacji*
- *Wykres 10C. Zestawienie wartości DBP w poszczególnych grupach tuż przed, w trakcie, 1, 2, 3, 4 i 5 minut po intubacji*

14. Bibliografia

[1] R. Sabatowski, D. Schäfer, S. M. Kasper, H. Brunsch, i L. Radbruch, „Pain treatment: a historical overview.”, *Curr. Pharm. Des.*, t. 10, nr 7, ss. 701–16, mar. 2004, doi: 10.2174/1381612043452974.

[2] Michael J. Brownstein, „A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, t. 90, nr 12, ss. 5391–5393, 1993, [Online]. Dostępne na: https://www.mendeley.com/viewer/?fileId=2748b363-305f-4311-6a3c 171b74a43332&documentId=6b4dc5ca-8403-3307-9265-ceb50db3e6ec.

[3] G. B. Stefano, N. Pilonis, R. Ptacek, i R. M. Kream, „Reciprocal Evolution of Opiate Science from Medical and Cultural Perspectives.”, *Med. Sci. Monit.*, t. 23, ss. 2890–2896, cze. 2017, doi: 10.12659/msm.905167.

[4] R. J. Huxtable i S. K. Schwarz, „The isolation of morphine--first principles in science and ethics.”, *Mol. Interv.*, t. 1, nr 4, ss. 189–91, paź. 2001, [Online]. Dostępne na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993340.

[5] Q. H. Yang i T. A. Alston, „Charles T. Jackson and William T.G. Morton Patented the «Ethereal Solution of Opium» of Elton Romeo Smilie.”, *J. Anesth. Hist.*, t. 4, nr 2, ss. 128–129, kwi. 2018, doi: 10.1016/j.janh.2018.01.004.

[6] R. W. Gryglewski, „Ludwik Bierkowski and the early days of general anaesthesia in the Polish soil in February 1847.”, *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, t. 49, nr 1, ss. 1–5, mar. 2017, doi: 10.5603/AIT.2017.0004.

[7] D. W. Buxton, „Joseph Thomas Clover, 1825–1882: a pioneer in anaesthesia”, *Br. J. Anaesth.*, t. 1, nr 2, ss. 55–61, paź. 1923, doi: 10.1093/bja/1.2.55.

[8] B. Guignard, „Monitoring analgesia.”, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, t. 20, nr 1, ss. 161– 80, mar. 2006, doi: 10.1016/j.bpa.2005.09.002.

[9] M. Gruenewald i C. Ilies, „Monitoring the nociception-anti-nociception balance.”, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, t. 27, nr 2, ss. 235–47, cze. 2013, doi: 10.1016/j.bpa.2013.06.007.

[10] L. Barvais, E. Engelman, J. M. Eba, E. Coussaert, F. Cantraine, i G. N. Kenny, „Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation.”, *Br. J. Anaesth.*, t. 91, nr 3, ss. 347–52, wrz. 2003, doi: 10.1093/bja/aeg178.

[11] A. J. Shribman, G. Smith, i K. J. Achola, „Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation.”, *Br. J. Anaesth.*, t. 59, nr 3, ss. 295–9, mar. 1987, doi: 10.1093/bja/59.3.295.

[12] J. Bullington i *in.*, „The Effect of Advancing Age on the Sympathetic Response

to Laryngoscopy and Tracheal Intubation", *Anesth. Analg.*, t. 68, nr 5, s. 603???608, maj 1989, doi: 10.1213/00000539-198905000-00010.

[13] C. K. Feng, K. H. Chan, K. N. Liu, C. H. Or, i T. Y. Lee, „A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation.", *Acta Anaesthesiol. Sin.*, t. 34, nr 2, ss. 61–7, cze. 1996, doi: 10.6955/AAS.199606.0061.

[14] H. Hoshijima, K. Maruyama, T. Mihara, T. Mieda, T. Shiga, i H. Nagasaka, „Airtraq® reduces the hemodynamic response to tracheal intubation using single-lumen tubes in adults compared with the Macintosh laryngoscope: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials", *J. Clin. Anesth.*, t. 47, nr March, ss. 86–94, cze. 2018, doi: 10.1016/j.jclinane.2018.03.022.

[15] I. Matot, Y. Kuras, i M. R. Kramer, „Effect of clonidine premedication on haemodynamic responses to fibreoptic bronchoscopy", *Anaesthesia*, t. 55, nr 3, ss. 269–274, mar. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01215.x.

[16] S. Banerjee i D. MacDougall, „Nociception Monitoring for General Anesthesia: a Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines", ss. 1–23, 2018.

[17] T. Ledowski, „Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions.", *Br. J. Anaesth.*, t. 123, nr 2, ss. e312–e321, sie. 2019, doi: 10.1016/j.bja.2019.03.024.

[18] Y. Jiao, B. He, X. Tong, R. Xia, C. Zhang, i X. Shi, „Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials.", *Minerva Anestesiol.*, t. 85, nr 5, ss. 522–530, maj 2019, doi: 10.23736/S0375-9393.19.13151-3.

[19] M. D. Larson, D. I. Sessler, D. E. Washington, B. R. Merrifield, J. A. Hynson, i J. McGuire, „Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia.", *Anesth. Analg.*, t. 76, nr 5, ss. 1072–8, maj 1993, doi: 10.1213/00000539-199305000-00028.

[20] I. Constant i *in.*, „Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables.", *Br. J. Anaesth.*, t. 96, nr 5, ss. 614–9, maj 2006, doi: 10.1093/bja/ael073.

[21] M. D. Larson, P. D. Berry, J. May, A. Bjorksten, i D. I. Sessler, „Autonomic effects of epidural and intravenous fentanyl.", *Br. J. Anaesth.*, t. 98, nr 2, ss. 263–9, luty 2007, doi: 10.1093/bja/ael335.

[22] E. Bourgeois, N. Sabourdin, N. Louvet, F. X. Donette, M. L. Guye, i I. Constant, „Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious

stimulation in children and young adults", *Br. J. Anaesth.*, t. 108, nr 4, ss. 648–654, kwi. 2012, doi: 10.1093/bja/aer459.

[23] N. Sabourdin, T. Giral, R. Wolk, N. Louvet, i I. Constant, „Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine.", *J. Clin. Monit. Comput.*, t. 32, nr 5, ss. 921–928, paź. 2018, doi: 10.1007/s10877-017-0072-5.

[24] A. T. Gray, S. T. Krejci, i M. D. Larson, „Neuromuscular Blocking Drugs Do Not Alter the Pupillary Light Reflex of Anesthetized Humans", *Arch. Neurol.*, t. 54, nr 5, ss. 579–584, maj 1997, doi: 10.1001/archneur.1997.00550170055014.

[25] C. R. Chapman, S. Oka, D. H. Bradshaw, R. C. Jacobson, G. W. Donaldson, „Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: Relationship to brain evoked potentials and pain report", *Psychophysiology*, t. 36, nr 1, s. S0048577299970373, sty. 1999, doi: 10.1017/S0048577299970373.

[26] M. D. Larson, A. Kurz, D. I. Sessler, M. Dechert, A. R. Bjorksten, i F. Tayefeh, „Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex.", *Anesthesiology*, t. 87, nr 4, ss. 849–55, paź. 1997, doi: 10.1097/00000542 - 199710000-00019.

[27] C. Klein i U. Ettinger, „Eye Movement Research: An Introduction to its Scientific Foundations and Applications", w *Springer Science & Business Media*, 2019, s. 452.

[28] C. Rosow, „Portable infrared pupillometry: ready for prime time?", *Anesth. Analg.*, t. 120, nr 6, ss. 1184–5, cze. 2015, doi: 10.1213/ANE.0000000000000724.

[29] M. Naito i S. Ishikawa, „[Infrared videopupillography (iriscorder). a new apparatus for measuring pupillary movement].", *Nihon. Ganka Gakkai Zasshi*, t. 72, nr 3, ss. 331–6, mar. 1968, Udostępniono: cze. 04, 2021. [Online]. Dostępne na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5691736/.

[30] B. Beatty, J. i Lucero-Wagoner, „Beatty_Pupillary_System_.pdf", w *Handbook of Psychophysiology*, 2nd wyd., L. T Cacioppo, G. Tassinary, i G. Berntson, Red. Nowy Jork, NY: Cambridge University Press, 2000, ss. 142–162.

[31] C. A. Hall i R. P. Chilcott, „Eyeing up the Future of the Pupillary Light Reflex in Neurodiagnostics", *Diagnostics*, t. 8, nr 1, s. 19, mar. 2018, doi: 10.3390/diagnostics8010019.

[32] H. Bouma i L. C. J. Baghuis, „Hippus of the pupil: Periods of slow oscillations of unknown origin", *Vision Res.*, t. 11, nr 11, ss. 1345–1351, lis. 1971, doi: 10.1016/0042- 6989(71)90016- 2.

[33] I. E. Loewenfeld, „Mechanisms of reflex dilatation of the pupil; historical review

and experimental analysis.", *Doc. Ophthalmol.*, t. 12, nr 1, ss. 185–448, grudz. 1958, doi: 10.1007/BF00913471.

[34] M. D. Larson i M. Behrends, „Portable infrared pupillometry: a review.", *Anesth. Analg.*, t. 120, nr 6, ss. 1242–53, cze. 2015, doi: 10.1213/ANE.0000000000000314.

[35] S. Packiasabapathy, V. Rangasamy, i S. Sadhasivam, „Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review.", *Can. J. Anaesth.*, t. 68, nr 4, ss. 566–578, kwi. 2021, doi: 10.1007/s12630- 020-01905-z.

[36] L. L. Yang, C. U. Niemann, i M. D. Larson, „Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors.", *Anesthesiology*, t. 99, nr 6, ss. 1281–6, grudz. 2003, doi: 10.1097/00000542-200312000-00008.

[37] M. D. Larson, F. Tayefeh, D. I. Sessler, M. Daniel, i M. Noorani, „Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia.", *Anesthesiology*, t. 85, nr 4, ss. 748–54, paź. 1996, doi: 10.1097/00000542-199610000-00009.

[38] K. A. Jellinger, „Plum and Posner's - Diagnosis of Stupor and Coma, Fourth Edition", *Eur. J. Neurol.*, t. 16, nr 2, ss. e29–e29, luty 2009, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02454.x.

[39] P. Tauzin-Fin, G. Hilbert, M. Krol-Houdek, P. Gosse, i P. Maurette, „Case Reports Mydriasis and Acute Pulmonary Oedema Complicating Laparoscopic Removal of Phaechromocytoma", 1999.

[40] P. E. Cryer, „Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system.", *N. Engl. J. Med.*, t. 303, nr 8, ss. 436–44, sie. 1980, doi: 10.1056/NEJM198008213030806.

[41] M. D. Larson, W. C. Herman, „Bilateral Dilated Nonreactive Pupils during Surgery in a Patient with Undiagnosed Pheochromocytoma", *Anesthesiology*, t. 77, nr 1, ss. 200–201, lip. 1992, doi: 10.1097/00000542-199207000-00026.

[42] R. K. Mirakhur i J. W. Dundee, „Glycopyrrolate: pharmacology and clinical use.", *Anaesthesia*, t. 38, nr 12, ss. 1195–204, grudz. 1983, doi: 10.1111/j.1365-2044.1983.tb12525.x.

[43] F. Bremner, „Pupil evaluation as a test for autonomic disorders.", *Clin. Auton. Res.*, t. 19, nr 2, ss. 88–101, kwi. 2009, doi: 10.1007/s10286-009-0515-2.

[44] B. A. Drew, „Arthur Guedel and the Ascendance of Anesthesia: a Teacher, Tinkerer, and Transformer", *J. Anesth. Hist.*, t. 5, nr 3, ss. 85–92, lip. 2019, doi: 10.1016/j.janh.2018.08.002.

[45] D. J. Cullen i *in.*, „Clinical signs of anesthesia.", *Anesthesiology*, t. 36, nr 1, ss. 21–36, sty. 1972, doi: 10.1097/00000542-197201000-00005.

[46] J. Guglielminotti i *in.*, „Prediction of Movement to Surgical Stimulation by the Pupillary

Dilatation Reflex Amplitude Evoked by a Standardized Noxious Test", *Anesthesiology*, t. 122, nr 5, ss. 985–993, maj 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000624.

[47] K. Leslie i *in.*, „Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators.", *Anesthesiology*, t. 84, nr 1, ss. 52–63, sty. 1996, doi: 10.1097/00000542-199601000-00006.

[48] M. Behrends, M. D. Larson, A. E. Neice, i M. P. Bokoch, „Suppression of pupillary unrest by general anesthesia and propofol sedation", *J. Clin. Monit. Comput.*, t. 33, nr 2, ss. 317–323, 2019, doi: 10.1007/s10877-018-0147-y.

[49] M. D. Larson, „Mechanism of opioid-induced pupillary effects.", *Clin. Neurophysiol.*, t. 119, nr 6, ss. 1358–64, cze. 2008, doi: 10.1016/j.clinph.2008.01.106.

[50] M. D. Rollins, J. R. Feiner, J. M. Lee, S. Shah, i M. Larson, „Pupillary effects of high-dose opioid quantified with infrared pupillometry.", *Anesthesiology*, t. 121, nr 5, ss. 1037–44, lis. 2014, doi: 10.1097/ALN.0000000000000384.

[51] M. D. Larson, „The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia.", *Anesth. Analg.*, t. 97, nr 6, ss. 1652–6, grudz. 2003, doi: 10.1213/01.ane.0000090011.19809.93.

[52] N. G. Balamoutsos, F. Drossou, F. Alevizou, E. Tjovairi, C. Papastephanou, i A. Marios, „Pupil size during reversal of muscle relaxants.", *Anesth. Analg.*, t. 59, nr 8, ss. 615–6, sie. 1980, doi: 10.1213/00000539-198008000-00007.

[53] H. Schwartz i L. Apt, „Mydriatic effect of anticholinergic drugs used during reversal of nondepolarizing muscle relaxants.", *Am. J. Ophthalmol.*, t. 88, nr 3 Pt 2, ss. 609–12, wrz. 1979, doi: 10.1016/0002-9394(79)90523-3.

[54] S. Oka, C. R. Chapman, B. Kim, I. Nakajima, O. Shimizu, i Y. Oi, „Pupil dilation response to noxious stimulation: effect of varying nitrous oxide concentration.", *Clin. Neurophysiol.*, t. 118, nr 9, ss. 2016–24, wrz. 2007, doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.023.

[55] J. Emery, D. Ho, L. MacKeen, E. Héon, i B. Bissonnette, „Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children.", *Paediatr. Anaesth.*, t. 14, nr 9, ss. 768–73, wrz. 2004, doi: 10.1111/j.1460- 9592.2004.01308.x.

[56] I. Huybrechts, L. Barvais, A. Ducart, E. Engelman, D. Schmartz, i M. Koch, „Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilation: a preliminary study.", *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, t. 20, nr 5, ss. 664–7, paź. 2006, doi: 10.1053/j.jvca.2006.04.004.

[57] A. Migeon i *in.*, „Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring

to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane", *Paediatr. Anaesth.*, t. 23, nr 12, ss. 1160–1165, 2013, doi: 10.1111/pan.12243.

[58] S. Isnardon, M. Vinclair, C. Genty, A. Hebrard, P. Albaladejo, i J. F. Payen, „Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study", *Eur. J. Anaesthesiol.*, t. 30, nr 7, ss. 429–434, 2013, doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f0030.

[59] J. Guglielminotti, F. Mentré, J. Gaillard, M. Ghalayini, P. Montravers, i D. Longrois, „Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study.", *Anesth. Analg.*, t. 116, nr 5, ss. 1057–62, maj 2013, doi: 10.1213/ANE.0b013e31828a7218.

[60] D. Ly-Liu i F. Reinoso-Barbero, „Immediate postoperative pain can also be predicted by pupillary pain index in children.", *Br. J. Anaesth.*, t. 114, nr 2, ss. 345–6, luty 2015, doi: 10.1093/bja/aeu473.

[61] M. Vinclair i *in.*, „Using Pupillary Pain Index to Assess Nociception in Sedated Critically Ill Patients", *Anesth. Analg.*, t. 129, nr 6, ss. 1540–1546, grudz. 2019, doi: 10.1213/ANE.0000000000004173.

[62] M. McNett, C. Moran, C. Janki, i A. Gianakis, „Correlations Between Hourly Pupillometer Readings and Intracranial Pressure Values.", *J. Neurosci. Nurs.*, t. 49, nr 4, ss. 229–234, sie. 2017, doi: 10.1097/JNN.0000000000000290.

[63] B. L. Lussier i *in.*, „Distributions and Reference Ranges for Automated Pupillometer Values in Neurocritical Care Patients.", *J. Neurosci. Nurs.*, t. 51, nr 6, ss. 335–340, grudz. 2019, doi: 10.1097/JNN.0000000000000478.

[64] D. M. Olson, S. Stutzman, C. Saju, M. Wilson, W. Zhao, i V. Aiyagari, „Interrater Reliability of Pupillary Assessments.", *Neurocrit. Care*, t. 24, nr 2, ss. 251–7, kwi. 2016, doi: 10.1007/s12028-015-0182-1.

[65] J. De Jonckheere i *in.*, „Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review.", *Yearb. Med. Inform.*, t. 10, nr 1, ss. 95– 101, sie. 2015, doi: 10.15265/IY-2015-004.

[66] T. Ledowski, B. Ang, T. Schmarbeck, i J. Rhodes, „Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index.", *Anaesthesia*, t. 64, nr 7, ss. 727– 31, lip. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05834.x.

[67] A. Jakuscheit, J. Weth, G. Lichtner, C. Jurth, B. Rehberg, i F. von Dincklage, „Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: a prospective observational study.", *Eur. J. Anaesthesiol.*, t. 34, nr 5, ss. 297–305, maj 2017, doi: 10.1097/EJA.0000000000000597.

[68] M. Aissou, A. Snauwaert, C. Dupuis, A. Atchabahian, F. Aubrun, i M. Beaussier, „Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study.”, *Anesthesiology*, t. 116, nr 5, ss. 1006–12, maj 2012, doi: 10.1097/ALN.0b013e318251d1fb.

[69] D. Charier i *in.*, „Assessing pain in the postoperative period: Analgesia Nociception IndexTM versus pupillometry”, *Br. J. Anaesth.*, t. 123, nr 2, ss. e322–e327, sie. 2019, doi: 10.1016/j.bja.2018.09.031.

[70] D. Wildemeersch, N. Peeters, V. Saldien, M. Vercauteren, i G. Hans, „Pain assessment by pupil dilation reflex in response to noxious stimulation in anaesthetized adults”, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, t. 62, nr 8, ss. 1050–1056, 2018, doi: 10.1111/aas.13129.

[71] N. Sabourdin i *in.*, „Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration”, *Anesthesiology*, t. 127, nr 2, ss. 284–292, 2017.

[72] H. C. Laycock i C. Bantel, „The value of pupillary dilation in pre-emptive analgesia: is there more to this than meets the eye?”, *Crit. Care*, t. 17, nr 5, s. 178, wrz. 2013, doi: 10.1186/cc12871.

[73] O. Shimoda, Y. Ikuta, M. Sakamoto, i H. Terasaki, „Skin Vasomotor Reflex Predicts Circulatory Responses to Laryngoscopy and Intubation”, *Anesthesiology*, t. 88, nr 2, ss. 297– 304, luty 1998, doi: 10.1097/00000542-199802000-00005.

[74] J. W. Flacke, „Alpha2-adrenergic agonists in cardiovascular anesthesia”, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, t. 6, nr 3. J Cardiothorac Vasc Anesth, ss. 344– 359, cze. 1992, doi: 10.1016/1053-0770(92)90156-2.

[75] M. D. Larson i P. O. Talke, „Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia.”, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, t. 51, nr 1, ss. 27–33, sty. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x.

[76] A. Kakkar, A. Tyagi, N. Nabi, A. K. Sethi, i U. C. Verma, „Comparision of clonidine and dexmedetomidine for attenuation of laryngoscopy and intubation response – a randomized controlled trial”, *J. Clin. Anesth.*, t. 33, ss. 283–288, wrz. 2016, doi: 10.1016/j.jclinane.2016.04.026.

[77] B. Ugur, M. Ogurlu, E. Gezer, O. Nuri Aydin, i F. G??rsoy, „Effects of Esmolol, Lidocaine and Fentanyl on Haemodynamic Responses to Endotracheal Intubation”, *Clin. Drug Investig.*, t. 27, nr 4, ss. 269–277, 2007, doi: 10.2165/00044011-200727040-00006.

[78] S. Mulimani, D. Talikoti, V. Vastrad, i V. Sorganvi, „Efficacy of a bolus dose of esmolol and bolus dose of lignocaine for attenuating the pressor response to laryngoscopy and endotracheal intubation in general anesthesia: a comparative study”, *Anesth. Essays Res.*,

t. 13, nr 2, s. 292, 2019, doi: 10.4103/aer.AER_31_19.

[79] S. Sharma, O. Suthar, M. Tak, A. Thanvi, N. Paliwal, i R. Karnawat, „Comparison of esmolol and dexmedetomidine for suppression of hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation in adult patients undergoing elective general surgery: a prospective, randomized controlled double-blinded study", *Anesth. Essays Res.*, t. 12, nr 1, s. 262, 2018, doi: 10.4103/aer.AER_226_17.

[80] A. Ongewe, V. Mung'Ayi, i R. Bal, „Effect of low-dose ketamine versus fentanyl on attenuating the haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation in patients undergoing general anaesthesia: a prospective, double-blinded, randomised controlled trial", *Afr. Health Sci.*, t. 19, nr 3, ss. 2752–2763, 2019, doi: 10.4314/ahs.v19i3.51.

[81] A. M. Hashemian i *in.*, „Effects of intravenous administration of fentanyl and lidocaine on hemodynamic responses following endotracheal intubation.", *Am. J. Emerg. Med.*, t. 36, nr 2, ss. 197–201, luty 2018, doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.069.

[82] W.-Y. Kim i *in.*, „Lidocaine Does Not Prevent Bispectral Index Increases in Response to Endotracheal Intubation", *Anesth. Analg.*, t. 102, nr 1, ss. 156–159, sty. 2006, doi: 10.1213/01.ANE.0000184040.85956.98.

[83] S. S. Mohammadi, A. Maziar, i A. Saliminia, „Comparing clonidine and lidocaine on attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in controlled hypertensive patients: a randomized, double-blinded clinical trial", *Anesthesiol. Pain Med.*, t. 6, nr 2, ss. 4–9, 2016, doi: 10.5812/aapm.34271.

[84] M. Durrani, J. A. Barwise, R. F. Johnson, J. R. Kambam, i P. K. Janicki, „Intravenous Chloroprocaine Attenuates Hemodynamic Changes Associated with Direct Laryngoscopy and Tracheal Intubation", *Anesth. Analg.*, t. 90, nr 5, ss. 1208–1212, maj 2000, doi: 10.1097/00000539-200005000-00039.

[85] M. W. Hollmann, D. Strumper, S. Herroeder, i M. E. Durieux, „Receptors, G proteins, and their interactions.", *Anesthesiology*, t. 103, nr 5, ss. 1066–78, lis. 2005, doi: 10.1097/00000542- 200511000-00022.

[86] M. Sugimoto, I. Uchida, i T. Mashimo, „Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors.", *Br. J. Pharmacol.*, t. 138, nr 5, ss. 876–82, mar. 2003, doi: 10.1038/sj.bjp.0705107.

[87] B. Rehberg, Y. H. Xiao, i D. S. Duch, „Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics.", *Anesthesiology*, t. 84, nr 5, ss. 1223–33; discussion 27A, maj 1996, doi: 10.1097/00000542-199605000-00025.

[88] R. K. Stoelting, „Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation:

influence of duration of laryngoscopy with or without prior lidocaine.”, *Anesthesiology*, t. 47, nr 4, ss. 381–4, paź. 1977, doi: 10.1097/00000542-197710000-00012.

[89] K. Takita, Y. Morimoto, i O. Kemmotsu, „Tracheal lidocaine attenuates the cardiovascular response to endotracheal intubation”, *Can. J. Anesth. Can. d’anesthésie*, t. 48, nr 8, ss. 732– 736, wrz. 2001, doi: 10.1007/BF03016686.

[90] S. Tam, F. Chung, i M. Campbell, „Intravenous lidocaine: optimal time of injection before tracheal intubation.”, *Anesth. Analg.*, t. 66, nr 10, ss. 1036–8, paź. 1987, doi: 10.1213/00000539-198710000-00026.

[91] C. D. Miller, S. J. Warren, „I.V. Lignocaine fails to attenuate the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation”, *Br. J. Anaesth.*, t. 65, nr 2, ss. 216–219, sie. 1990, doi: 10.1093/bja/65.2.216.

[92] A. Jalali, E. Nasiri, M. Khoramian, M. Saghafinia, i H. Siamian, „Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation in Elderly Patients: Intravenous or Spray of Lidocaine versus Fentanyl.”, *Med. Arch. (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*, t. 71, nr 6, ss. 424–429, grudz. 2017, doi: 10.5455/medarh.2017.71.424-429.

[93] I. G. Wilson, B. H. Meiklejohn, i G. Smith, „Intravenous lignocaine and sympathoadrenal responses to laryngoscopy and intubation. The effect of varying time of injection.”, *Anaesthesia*, t. 46, nr 3, ss. 177–80, mar. 1991, doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb09403.x.

[94] S. J. McKenna, „Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia: a double-blind controlled clinical trial”, *J. Oral Maxillofac. Surg.*, t. 45, nr 3, s. 291, mar. 1987, doi: 10.1016/0278-2391(87)90137-6.

[95] F. Roquet i *in.*, „Comparison of three stimulation sites on the pupillary dilation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test”, *Anaesth. Crit. Care Pain Med.*, t. 36, nr 6, ss. 365–369, 2017, doi: 10.1016/j.accpm.2017.06.007.

[96] A. M. Forbes i F. G. Dally, „Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man.”, *Br. J. Anaesth.*, t. 42, nr 7, ss. 618–24, lip. 1970, doi: 10.1093/bja/42.7.618.

[97] Collins VJ, „Principles of Anesthesiology”, w *Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia.*, 3rd ed. 1, Lea and Febiger, Red. Philadelphia, 1993, ss. 124–26.

[98] T. J. Ebert, M. Muzi, R. Berens, D. Goff, i J. P. Kampine, „Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate.”, *Anesthesiology*, t. 76, nr 5, ss. 725–33, maj 1992, doi: 10.1097/00000542-199205000-00010.

[99] R. R. Thippeswamy i S. R. Shetty, „Intravenous Low Dose Fentanyl versus Lignocaine in Attenuating the Hemodynamic Responses during Endotracheal Intubation: a Randomized

Double-Blind Study.”, *Anesth. essays Res.*, t. 12, nr 4, ss. 778–785, 2018, doi: 10.4103/aer.AER_111_18.

[100] V. Hassani, G. Movassaghi, V. Goodarzi, i S. Safari, „Comparison of Fentanyl and Fentanyl Plus Lidocaine on Attenuation of Hemodynamic Responses to Tracheal Intubation in Controlled Hypertensive Patients Undergoing General Anesthesia”, *Anesthesiol. Pain Med.*, t. 2, nr 3, ss. 115–8, lis. 2012, doi: 10.5812/aapm.6442.

[101] N. Sabourdin, J.-B. Peretout, E. Khalil, M.-L. Guye, N. Louvet, i I. Constant, „Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: a Crossover Randomized Pilot Study.”, *Anesth. Analg.*, t. 126, nr 1, ss. 70–77, sty. 2018, doi: 10.1213/ANE.0000000000001802.

[102] B. Guignard, C. Menigaux, X. Dupont, D. Fletcher, i M. Chauvin, „The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation.”, *Anesth. Analg.*, t. 90, nr 1, ss. 161–7, sty. 2000, doi: 10.1097/00000539-200001000-00034.

[103] A. Albertin i *in.*, „The effect-site concentration of remifentanil blunting cardiovascular responses to tracheal intubation and skin incision during bispectral index-guided propofol anesthesia.”, *Anesth. Analg.*, t. 101, nr 1, ss. 125–30, table of contents, lip. 2005, doi: 10.1213/01.ANE.0000153012.35120.FE.

15. Streszczenie

Pupilometria przyszłością obiektywnej oceny reakcji bólowej u pacjenta nieprzytomnego?

Wstęp: Intubacja dotchawicza pozostaje na czele procedur anestezjologicznych powodujących największe dolegliwości bólowe. Poprzez mechaniczną stymulację receptorów górnego odcinka układu oddechowego, aktywuje układ adrenergiczny, wpływając na stabilność hemodynamiczną pacjenta. Uwolnienie katecholamin skutkuje hipertensją, tachykardią i arytmią a to istotne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.
U chorego pod wpływem leków znieczulenia ogólnego określenie poziomu analgezji pozostaje dużym wyzwaniem. Istotą znieczulenia jest zachowanie równowagi pomiędzy doznaniami bólowymi pacjenta, podażą środków przeciwbólowych i ich działaniami niepożądanymi. Niewystarczające dawki leków mogą powodować niestabilność hemodynamiczną oraz zwiększyć prawdopodobieństwo wybudzenia śródoperacyjnego. Z kolei zbyt duże, mogą być odpowiedzialne za ogólne objawy niepożądane związane głównie z lekami opioidowymi.

Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy, istnieje konieczność opracowania obiektywnej i wymiernej metody monitorowania bólu u chorych nieprzytomnych, będących pod wpływem znieczulenia ogólnego. Anestezjolog zazwyczaj opiera się na analizie parametrów układu krążenia oraz reakcjach autonomicznych pacjenta. Niestety mogą być one niespecyficzne, fałszywie wskazując niewłaściwy poziom analgezji z uwagi na stan pacjenta czy przyjmowane leki. Niewiele metod jest w stanie określić w sposób obiektywny poziom znieczulenia pacjenta, w tym głębokość analgezji. Wśród nich pupilometria wydaje się być jedną z najbardziej obiecujących. Bazuje ona na fizjologicznym odruchu związanym z poszerzeniem źrenicy w reakcji na bodziec bólowy. Średnica źrenicy jest skorelowana z intensywnością bodźca bólowego oraz z ilością podanych leków analgetycznych. Pomiar jest odwrotnie proporcjonalny do ilości podanych leków przeciwbólowych, co może wskazywać na zależność wyniku pomiaru pupilometrii od komponenty analgetycznej znieczulenia.
Z kolei lignokaina jest lekiem znieczulenia miejscowego, który według badań zmniejsza impulsację bólową oraz wpływa pozytywnie na stabilność układu krążenia, jest zatem często stosowana w czasie indukcji znieczulenia.

Temat: Celem pracy była ocena przydatności pupilometrii do oceny poziomu analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej oraz zasadność stosowania lignokainy przed intubacją.

Materiał i metoda: 90 chorych zakwalifikowanych do znieczulenia ogólnego w trybie planowym zostało podzielonych na 3 grupy: grupę kontrolną, (wprowadzenie do znieczulenia lekami w standardowych dawkach), grupę badaną (dodatkowy wlew lignokainy 1,5 mg/kg m.c. przed intubacją) oraz grupę placebo (wlew 0,9% NaCl przed intubacją).Od momentu podaży środków znieczulenia ogólnego co minutę odnotowywano standardowe parametry życiowe, TOF (ang. Train of Four, seria czterech impulsów) oraz BIS (ang. Bispectral Index, Indeks Bispektralny). Po uzyskaniu TOF = 0 odnotowano BIS i przystępowano do intubacji dotchawiczej, w trakcie której oznaczono PRD (ang. Pupillary Reflex Dilation, odruch rozszerzenia źrenicy), a w 5 minucie po intubacji oznaczano PPI (ang. Pupillary Pain Index, Indeksowany źreniczny odruch na ból).

Wyniki: Populacja badanych chorych nie różniła się między sobą w zakresie danych demograficznych, ryzyka znieczulenia, warunków intubacji oraz podaży leków do indukcji znieczulenia. Pacjenci w każdej z grup mieli osiągnięty adekwatny poziom znieczulenia przed i w trakcie intubacji. Odnotowano większą wartość amplitudy PRD w grupie placebo w porównaniu z grupą badaną i grupą kontrolną. W każdej z grup, pacjenci z czułością odruchu PDR na poziomie bardzo dużym stanowili najliczniejszą grupę. Zaobserwowano zależność pomiędzy odruchem PDR a BIS w trakcie intubacji u pacjentów z grupy badanej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w pomiarach DBP, SBP i HR w poszczególnych etapach czasowych pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski: Pupilometria jest przydatną metodą do określenia poziomu analgezji w trakcie intubacji dotchawiczej u pacjentów pod wpływem znieczulenia ogólnego. Przy stałym poziomie głębokości znieczulenia, lignokaina podawana w bolusie wydaje się zmniejszać dolegliwości bólowe w trakcie intubacji, natomiast nie znosi ich całkowicie. Podaż lignokainy pozostaje bez wpływu na stabilność hemodynamiczną w trakcie intubacji dotchawiczej.

Słowa kluczowe: znieczulenie, intubacja dotchawicza, pupilometria, poziom analgezji, lignokaina

16. Summary

Pupillometry - future objective pain reaction measurement while unconsciuos?

Introduction: Endotracheal intubation remains at the forefront of anaesthetic procedures causing the most pain. By mechanical stimulation of the upper respiratory tract receptors, it causes the sympathetic discharge, affecting the haemodynamic stability of the patient. The catecholamines release results in hypertension, tachycardia and arrhythmia, important risk factors for cardiovascular complications.

In a patient under the influence of general anaesthetic drugs, determining the level of analgesia remains a major challenge. The essence of anaesthesia is to maintain a balance between the patient's pain sensations, analgesic supply and their adverse effects. Insufficient drug doses may cause haemodynamic instability and increase the likelihood of intraoperative awakening. Too high, on the other hand, may be responsible for general side effects mainly associated with opioid drugs.

Given the current state of knowledge, there is a need to develop an objective and measurable method of pain monitoring in unconscious patients under general anaesthesia. The anaesthetist usually relies on the analysis of cardiovascular parameters and autonomic reactions of the patient. Unfortunately, these may be non-specific, falsely indicating inappropriate levels of analgesia due to the patient's condition or the drugs taken. Few methods are able to determine objectively the level of patient anaesthesia, including the depth of analgesia. Among them, pupillometry seems to be one of the most promising. It is based on the physiological reflex associated with pupil dilation in response to a pain stimulus. The pupil diameter is correlated with the intensity of the pain stimulus and with the amount of analgesic medication administered. The measurement is inversely proportional to the amount of analgesics administered, which may indicate the dependence of pupillometry measurement on the analgesic component of anaesthesia.

On the other hand, lignocaine, a local anaesthetic, which, according to the studies, decreases pain impulsation and has a positive effect on cardiovascular stability; thus, it is often used during anaesthesia induction.

Subject: The aim of the study was to evaluate the usefulness of pupillometry for assessing

the level of analgesia during endotracheal intubation and the appropriateness of using lignocaine before intubation.

Material and method: 90 patients qualified for elective surgery under general anaesthesia were divided into 3 groups: the control group (induction of anaesthesia with drugs in standard doses), the study group (additional lignocaine 1.5 mg/kg infusion before intubation) and placebo group (0.9% NaCl infusion before intubation). Standard vital signs, TOF (Train of Four) and BIS (Bispectral Index) were recorded every minute from the time of general anaesthetic drugs administration. When TOF = 0 was achieved, BIS was recorded and endotracheal intubation was performed, PRD (Pupillary Reflex Dilation) during intubation and PPI (Pupillary Pain Index) at 5 minutes after were determed.

Results: The study population did not differ in demographics, risk of anaesthesia, intubation conditions and anaesthetic induction drug requirements. Patients in each group had adequate levels of anaesthesia achieved before and during intubation. There was a higher value of PRD amplitude in the placebo group compared with the study group and the control group. In each group, patients with a PRD reflex sensitivity of very high were the most numerous group. A correlation was observed between PRD reflex and BIS during intubation in the study group. There were no statistically significant differences in DBP, SBP and HR measurements at different time steps between the study groups.

Conclusions: Pupillometry is a useful method to determine the level of analgesia during endotracheal intubation in anaesthetised patients. At a constant level of the depth of anaesthesia, lignocaine administered as a bolus appears to reduce pain during intubation yet does not completely abolish it. Lignocaine administration does not affect haemodynamic stability during endotracheal intubation.

Key words: anaesthesia, endotracheal intubation, pupillometry, level of analgesia, lignocaine