

تاثیر سن بالا بر روی شاخص دو طیفی (Bispectral Index) قبل و بعد از تزریق آرام‌بخش: یک مطالعه آینده‌نگر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۳/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: شاخص دو طیفی Bispectral Index (BIS) مقیاسی مشتق از الکتروانسفالوگرافی است که جزء آرام‌بخشی و هوشبری را در هنگام بیهوشی عمومی ارزیابی می‌کند. تاثیر سن بر روی شاخص BIS هنوز به خوبی بررسی و مشخص نشده است. هدف این مطالعه تعیین تاثیر سن بالا بر روی نیاز به داروهای بیهوشی و شاخص BIS در بیماران بیدار و بیمارانی است که تحت آرام‌بخشی با استفاده از داروی میدازولام وریدی قرار گرفته‌اند. **روش بررسی:** در این مطالعه آینده‌نگر تحلیلی ۸۰ بیمار مطالعه شدند. بیماران گروه مطالعه در محدوده سنی بالای ۷۰ سال و گروه کنترل (مشاهده) در محدوده سنی بین ۴۰-۲۰ سال قرار داشتند. میزان BIS پایه در هر دو گروه در حالت هوشیاری، و پنج دقیقه بعد از دریافت میدازولام (۰/۰۲mg) داخل وریدی اندازه‌گیری و ثبت شد. **یافته‌ها:** میانگین BIS پایه در گروه مطالعه 94 ± 3 و در گروه شاهد $97/3 \pm 1$ بود ($p=0/0001$). میانگین BIS پنج دقیقه بعد از تجویز میدازولام به $80/9 \pm 6$ در گروه مطالعه و $90/4 \pm 3$ در گروه کنترل رسید ($p=0/0001$). **نتیجه‌گیری:** توصیه می‌گردد در موارد استفاده از این شاخص در افراد مسن، میزان پایه آن قبل از القاء بیهوشی اندازه‌گیری گردد تا بیهوشی‌دهنده در صورت پایین بودن BIS پایه، از این امر آگاهی یابد. جهت تایید این نکته که محدوده ۶۰-۵۰ در طی بیهوشی بالینی افراد مسن با میزان BIS پایه پایین کافی است و این‌که آیا این محدوده در این افراد نیاز به بازنگری دارد یا نه، مطالعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد.

کلمات کلیدی: شاخص دو طیفی، کهولت، بیداری، آرام‌بخشی.

علیرضا ماهوری^۱
حیدر نوروزی‌نیا^{۱*}
ابراهیم حسینی^۱
قادر مترجمی‌زاده^۲
آنالی صادقی^۳

۱- گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

۲- گروه چشم

دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- پزشک عمومی

* نویسنده مسئول: ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره)،
گروه بیهوشی
تلفن: ۰۹۱۴-۱۴۱۵۹۸۷
email: hnoroozinia@yahoo.com

مقدمه

اندازه‌گیری امواج الکتریکی عصبی تقویت‌شده شنوایی Brain stem Auditory Evoked Potentials (BAEP) و بینایی Visual Evoked Potentials (VEP) شده است. در طی سال‌های اخیر روش جدیدی به نام پایش Bispectral index (BIS) یا به اختصار BIS توسط آقای Sigl معرفی و به علت دقت و سهولت کارایی از مقبولیت عمومی برخوردار شده است.^۱ در اکتبر سال ۱۹۹۶ سازمان دارو و غذا (FDA) مونیتورینگ دو طیفی را برای اندازه‌گیری اثرات بیهوشی و تخدیری داروهای هوشبر تایید کرد و بعد از این اقدامات مونیتورینگ فوق در بیهوشی امروز جایگاه ویژه‌ای پیدا کرد. این تکنیک بر مبنای آنالیز و پردازش امواج الکتریکی مغزی در حین بیهوشی ابداع گردیده است و درجه هوشیاری را به صورت کمی از عدد صفر الی ۱۰۰ نشان می‌دهد درجه ۷۰ الی ۸۰ نشان‌دهنده حالت آرام‌بخشی (Sedation)، ۷۰-۴۰ نشان‌دهنده حالت بیهوشی و درجات پایین‌تر از آن نشان‌دهنده

ارزیابی عمق بیهوشی (Depth of anesthesia) در حین اعمال جراحی همواره یکی از دغدغه‌های متخصصین بیهوشی بوده است. تکیه بر آثار و علائم بالینی ناشی از بیداری در پاره‌ای از موارد غیر قابل اعتماد بوده و کاهش عمق بیهوشی ممکن است موجب بروز آگاهی (Awareness) و یادآوری وقایع دردناک و ناخوشایند حین بیهوشی گردد. در حالی که افزایش بیش از حد عمق بیهوشی علاوه بر مصرف شدن بی‌مورد داروهای بیهوشی و آلودگی اتاق عمل، می‌تواند موجب عوارض جدی به‌ویژه در کودکان، سالمندان و بیماران ضعیف و بدحال گردد.^۱ کوشش‌هایی که در دو دهه اخیر برای اندازه‌گیری کمی عمق بیهوشی در حین عمل جراحی انجام گردید منجر به ابداع روش‌هایی مانند اندازه‌گیری امواج الکتریکی عصبی تقویت شده حس حسی حرکتی Somatosensory Evoked Potentials (SSEP) و یا

بخش هیچ‌گونه پره مدیکاسیون دارویی دریافت نکرده بودند. بیماران با سابقهٔ دمانس، مصرف داروهای روان‌گردان، داروهای وازواکتیو و آسم از مطالعه کنار گذاشته شدند. پس از انتخاب بیماران، با استفاده از یک مدل الکترورد BIS (BIS sensor, aspect medical system) و دستگاه BIS (A-2000 BIS monitoring system- USA)، مقادیر BIS در دو گروه در زمان بیداری کامل اندازه‌گیری و ثبت شد. پس از آن بیماران به‌عنوان پره مدیکاسیون ۰/۰۲mg/Kg میدازولام (میداماکس ساخت شرکت داروسازی تهران شیمی) دریافت کرده و مقادیر BIS پنج دقیقه پس از دریافت میدازولام (در زمان حداکثر اثر دارو) مجدداً ثبت شد. مقادیر به‌دست آمده در دو گروه در حالت بیداری کامل و در حالت آرام‌بخشی با میدازولام پس از جمع‌آوری به‌صورت میانگین و انحراف معیار در آمده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ و آزمون آماری Independent sample T-test تحت آنالیز آماری قرار گرفته و مقادیر $p < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

داده‌های دموگرافیک و مقادیر BIS پایه و پس از دریافت میدازولام، در جدول ۱ لیست شده‌اند. از کل ۸۰ نفر، ۳۸ نفر (۴۷/۵٪) زن و ۴۲ نفر (۵۲/۵٪) مرد بودند. برحسب تصادف جالب، تعداد مردان در هر دو گروه ۲۱ نفر و تعداد زنان ۱۹ نفر بودند. میانگین سن بیماران در گروه A (۲۰-۴۰ سال) $28/7 \pm 6$ و در گروه B (> 70 سال) $77/6 \pm 5$ بود. میانگین BIS پایه در گروه A، $97/3 \pm 1$ و در گروه B 94 ± 3 بوده و با $p = 0/001$ اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود. همچنین میانگین BIS، پنج دقیقه پس از دریافت میدازولام نیز در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($90/4 \pm 3$)، در گروه A در مقابل $80/9 \pm 6$ در گروه B) و $p = 0/001$ (نمودار ۱). در کل مقایسهٔ BIS پایه و BIS پنج

کاهش پیش‌رونده فعالیت الکتریکی مغز می‌باشد.^۳ با توجه به این‌که این شاخص مشتقی از الکتروانسفالوگرام Electroencephalogram (EEG) است، برای درک و آنالیز آن نیاز به شناخت امواج EEG می‌باشد. در حالت بیداری امواج α و β که امواج با فرکانس بالا می‌باشند، غالب هستند و به‌تدریج با افزایش عمق بیهوشی، فعالیت این امواج کاهش یافته و فعالیت امواج آهسته یعنی δ و θ افزایش می‌یابد. در هنگام بازگشت هوشیاری عکس موارد فوق اتفاق می‌افتد.^۴ همان‌گونه که پیش‌تر اشاره گردید، یادآوری وقایع حین عمل تجربه ناخوشایند بوده و ممکن است عواقب نامطلوبی به‌دنبال داشته باشد. تحقیقات انجام شده در مورد دقت و کارایی BIS نشان می‌دهد که هر چند اندازه‌گیری عمق بیهوشی با این روش در مورد بسیاری از داروهای بیهوشی از جمله پروپوفول قابل اعتماد می‌باشد ولی در مورد کتامین و نیتروس اکساید چنین نیست. بعضی از مقالات اثرات معکوس و شرایط مختلفی را که ممکن است باعث عدم دقت این مونیتورینگ گردد منتشر کرده‌اند.^{۵-۷} برخی پیشنهاد می‌کنند که برای تامین عمق مناسب بیهوشی علاوه بر مونیتورینگ BIS توجه به معیارهای بالینی نیز باید در نظر گرفته شود. در بیماری‌های مختلف ممکن است مقادیر BIS پایین و یا بالا باشد و این مسئله تفسیر عمق بیهوشی را با مشکل مواجه سازد. نشان داده شده است که بیماری‌های نورولوژیک که EEG را تحت تاثیر قرار می‌دهند می‌توانند BIS را نیز تغییر دهند. این مسئله در خصوص دمانس ناشی از آلزایمر و فلج مغزی مطالعه شده است.^{۸-۱۰} در بعضی از مطالعات نشان داده شده است که BIS یک مونیتورینگ مطلوب برای ارزیابی آرام‌بخشی در افراد پیر است^{۱۱،۱۲} ولی یافته‌های قابل اعتمادی برای تایید این مسئله وجود ندارد. با توجه به این مسایل تصمیم گرفتیم در این مطالعه به بررسی تاثیر سن بالا بر روی مقادیر کمی شاخص دو طیفی پردازیم.

روش بررسی

در یک مطالعه آینده‌نگر مشاهده‌ای حدود ۸۰ بیمار در طول سال ۱۳۸۸ در بیمارستان امام‌خیمینی (ره) ارومیه در دو گروه سنی بالای ۷۰ سال (حدود ۴۰ بیمار) و ۲۰-۴۰ سال (۴۰ بیمار) مطالعه شدند. بیماران مسن عمدتاً از بین بیمارانی که کاندید عمل جراحی کاتاراکت بوده و بیماری خاصی نداشتند انتخاب شده و بیماران جوان‌تر، بیماران کاندید عمل جراحی انتخابی فتق ناحیه کشاله ران بودند. بیماران در

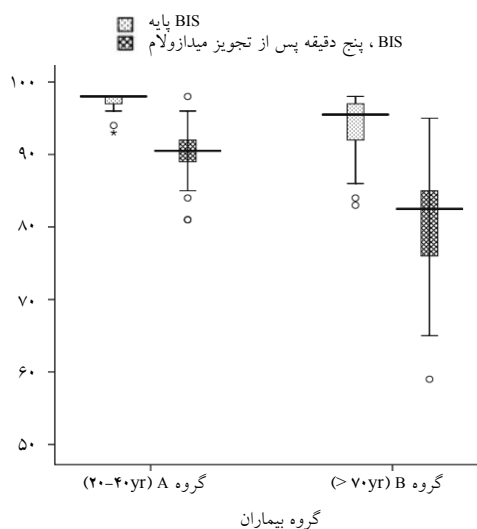
جدول ۱- داده‌های دموگرافیک و مقادیر BIS پایه و پس از تجویز میدازولام

| متغیرها | گروه A (۲۰-۴۰ سال) | گروه B (۷۰ > سال) | p** |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| مرد / زن | ۱۹/۲۱ | ۱۹/۲۱ | - |
| سن* | $28/7 \pm 6$ | $77/6 \pm 5$ | - |
| پایه BIS* | $97/3 \pm 1$ | 94 ± 3 | ۰/۰۰۰۱ |
| پس از دریافت BIS میدازولام* | $90/4 \pm 3$ | $80/9 \pm 6$ | ۰/۰۰۰۱ |

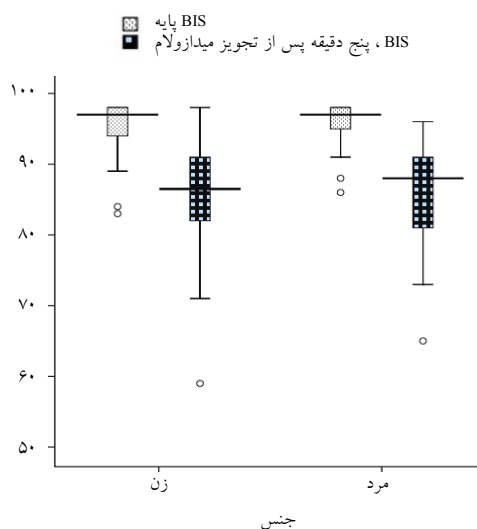
* Mean \pm SD, BIS: Bispectral Index

** آزمون آماری مورد استفاده t-test و مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار بود.

رزرو ارگان‌ها، کاهش ظرفیت عملی، افزایش اختلال در مکانیسم‌های هموستاتیک و افزایش شیوع پروسه‌های پاتولوژیک خودنمایی می‌کند.^{۱۳} اگر چه تغییرات بیوشیمیایی و آناتومیک وابسته به کهولت توضیح داده شده‌اند ولی مکانیسم‌هایی که تغییرات رزرو عملی را موجب می‌شوند، ناشناخته باقی مانده است. کاهش رزرو مغز با حساسیت بیشتر به داروهای هوشبر، افزایش ریسک دلیریوم پیرامون عمل و افزایش خطر اختلالات شناختی پس از عمل تظاهر می‌یابد. هدف از این مطالعه تعیین تاثیر سن بر روی BIS در حالت بیداری و آرام‌بخشی با میدازولام بود. نتایج نشان داد که BIS در حالت بیداری و آرام‌بخشی در افراد پیر به صورت معنی‌داری نسبت به افراد با میانگین سنی ۲۰-۴۰ سال کمتر است. در این مورد تفاوتی بین زنان و مردان مشاهده نشد. با توجه به مسایل فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، افراد مسن ممکن است تحت تاثیر عوارض سوء داروهای قرار گیرند که در بیهوشی به صورت شایع استفاده می‌شوند. به همین منظور BIS می‌تواند به عنوان راهنما در تعیین میزان نیاز به داروهای بیهوشی در این افراد مورد استفاده قرار گیرد. ولی مسئله مهم این است که ممکن است پایین بودن BIS پایه در این افراد باعث پایین آوردن دوز داروهای هوشبر از طرف فرد بیهوشی‌دهنده شده و تاثیراتی را در یادآوری وقایع حین عمل موجب شود. هنوز توصیه خاصی در این خصوص با توجه به کمبود یافته‌ها و مطالعات معتبر نمی‌توان ارائه کرد. شاید منطقی‌ترین برخورد این باشد که در حین القاء بیهوشی و یا نگهداری آن در افراد مسن، تغییرات نسبت به سطح پایه، مد نظر قرار گرفته و به واسطه پایین بودن BIS، تجویز داروها از حد توصیه شده برای افراد پیر، کمتر نشود. بنابراین قبل از القاء بیهوشی در افراد مسن، بایستی مونیتورینگ BIS برقرار و حد پایه مشخص گردد. در یک مطالعه با وجود تفاوت EEG در افراد مسن نسبت به افراد جوان، گزارش گردید که این تغییرات با میزان BIS در افراد پیر ارتباطی ندارد و BIS غیر وابسته به سن است.^{۱۲} از طرفی دیگر katoh گزارش کرد که کاهش پاسخ به دستورات زبانی پس از تجویز سوفلوران به افراد مسن در سطح BIS مشابه بیماران جوان‌تر اتفاق می‌افتد و پیشنهاد نمود که BIS با سطوح آرام‌بخشی و نه با سن ارتباط دارد.^{۱۱} با این حال آنان اطلاعاتی در مورد BIS پایه در بیماران مسن مورد مطالعه ارائه نداده‌اند و بنابراین، این مسئله که آیا این یافته در مورد افراد پیر با BIS پایه پایین نیز صدق می‌کند، مشخص نشده است. در



نمودار ۱: میانگین BIS پایه و پس از تجویز میدازولام در دو گروه
BIS: Bispectral Index



نمودار ۲: میانگین BIS پایه و پس از تجویز میدازولام برحسب جنس
BIS: Bispectral Index

دقیقه پس از تجویز میدازولام در زنان و مردان اختلاف آماری نداشت. بدین صورت که میانگین BIS پایه در مردان $95/5 \pm 3$ و در زنان $95/7 \pm 2$ بوده و $p=0/701$ و میانگین BIS پنج دقیقه پس از دریافت میدازولام در مردان $85/4 \pm 7$ و در زنان $85/9 \pm 6$ بود (نمودار ۲).

بحث

کهولت یک پروسه فیزیولوژیک غیر قابل برگشت است که با کاهش

منسجمی که به درستی بتواند تحت شرایط مختلف تاثیر سن را بر روی اندکس BIS مورد ارزیابی قرار دهد کم می باشد و مطالعات موجود بیشتر به تاثیر داروهای بیهوشی و غلظت های مختلف داروهای هوشبر در افراد پیر و ارتباط آن با شاخص دو طیفی پرداخته اند. ما بر این باوریم که با توجه به پایین بودن BIS در افراد مسن، بایستی در تفسیر BIS در این بیماران دقت زیادی گردد. مطالعات بیشتری برای تأیید محدوده توصیه شده BIS (۵۰-۶۰) در طی بیهوشی بالینی در افراد مسن با BIS پایه پایین مورد نیاز است. در مطالعه Renna که BIS زمان بیداری را برای ارزیابی تاثیر دمانس پیری در مقایسه با افراد پیر سالم اندازه گیری می کرد، در ۲۲٪ موارد در افراد مسن سالم BIS پایه کمتر از مقادیر نرمال بود که این یافته در مطالعه ما نیز به دست آمد. در مطالعات دیگری نیز تاثیر دمانس پیری و آلزایمر بر روی BIS بررسی شده و در مقایسه با افراد سالم محدوده پایین تری گزارش شده است. به نظر می رسد این مسئله به واسطه افزایش امواج آهسته و کاهش امواج سریع در EEG این افراد باشد.^{۱۷} ما توصیه می کنیم در صورتی که برای مونیتورینگ هوشبری در افراد پیر از BIS استفاده می شود، BIS پایه قبل از القاء بیهوشی ثبت گردد.

مقابل به نظر می رسد بهتر است در بیماران مسن، که داروهای خاص روانگردان مصرف نمی کنند، BIS پایه قبل از القاء بیهوشی انجام گیرد تا در صورت پایین بودن BIS پزشک در جریان قرار گیرد. این یافته در مطالعات دیگر نیز در حین انفوزیون پروپوفول و ایزوفلوران نیز بررسی و نتایج مشابه در خصوص تاثیر سن بالا بر میزان تجویز این داروها به دست آمد.^{۱۶-۱۴} اختلاف میانگین BIS پایه در دو گروه حدود سه و اختلاف میانگین BIS، پنج دقیقه پس از دریافت میدازولام نیز در دو گروه حدود ۱۰ می باشد. افزایش سن با کاهش پیشرونده فعالیت سیستم عصبی مرکزی و نورون ها خصوصاً در کورتکس مغز همراه است. همچنین به تدریج با افزایش سن سرعت هدایت عصبی در اعصاب محیطی نیز کاهش می یابد. این مسایل باعث کاهش نیاز به داروهای بیهوشی داخل وریدی و هوشبرهای تبخیری می شود. از سویی دیگر همان گونه که در مطالعه حاضر نیز مشخص گردید تغییرات فوق موجب کاهش فعالیت الکتروفیزیولوژیک مغزی و کاهش BIS نسبت به افراد جوان تر می شود. همچنین این تغییرات توجیه کننده کاهش بیشتر این اندکس در افراد مسن نسبت به جوان ترها پس از دریافت دوز متناسب میدازولام می باشد. مطالعات

References

1. Stansky RD, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller R D, editor. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1227-58.
2. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10(6):392-404.
3. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93(5):1336-44.
4. Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001;87(3):421-8.
5. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998;89(3):671-7.
6. Puri GD. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *Br J Anaesth* 2001;86(1):141-2.
7. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(11):779-83.
8. Holschneider DP, Leuchter AF, Uijtdehaage SH, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Loss of high-frequency brain electrical response to thiopental administration in Alzheimer's-type dementia. *Neuropsychopharmacology* 1997;16(4):269-75.
9. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg* 2003;96(5):1380-5, table of contents.
10. Choudhry DK, Brenn BR. Bispectral index monitoring: a comparison between normal children and children with quadriplegic cerebral palsy. *Anesth Analg* 2002;95(6):1582-5, table of contents.
11. Katoh T, Bito H, Sato S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000;92(1):55-61.
12. Renna M, Venturi R. Bispectral index and anaesthesia in the elderly. *Minerva Anesthesiol* 2000;66(5):398-402.
13. Weinert BT, Timiras PS. Invited review: Theories of aging. *J Appl Physiol* 2003;95(4):1706-16.
14. Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, Dumont L, Haller G, Combescure C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 2009;103(3):387-93.
15. Matsuura T, Oda Y, Tanaka K, Mori T, Nishikawa K, Asada A. Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50. *Br J Anaesth* 2009;102(3):331-5.
16. Cortínez LI, Trocóniz IF, Fuentes R, Gambús P, Hsu YW, Altermatt F, et al. The influence of age on the dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations and bispectral index. *Anesth Analg* 2008;107(5):1566-72.
17. Brenner RP, Ulrich RF, Spiker DG, Scabassi RJ, Reynolds CF 3rd, Marin RS, et al. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64(6):483-92.

The effect of aging on bispectral index before and after sedation: a prospective study

Received: March 13, 2010 Accepted: June 19, 2010

Abstract

Alireza Mahoori MD.¹
Heydar Noroozinia MD.^{1*}
Ebrahim Hassani MD.¹
Gader Motargemzadeh MD.²
Anali Sadeghi MD.³

1- Department of Anesthesiology
2- Department of Eye Surgery

Urmia University of Medical
Sciences, Urmia, Iran

3- General Physician

Background: The Bispectral Index (BIS) is an EEG-derived value that measures the sedative and hypnotic component of the anesthetic state. The effects of age on the bispectral index have not been well documented. The objective of the present study was to determine the influence of age on hypnotic requirement and bispectral index in awake and in patients with sedation induced by midazolam.

Methods: Eighty patients were enrolled in this prospective observational study. The patients in study group were aged more than 70 years, and the age in control group ranged 20-40 years. Baseline recording of BIS was taken in awake patients in two groups for few minutes. Five minutes after administration of 0.02 mg/kg IV midazolam the BIS value also was taken and recorded.

Results: In the study group, patients had a mean base BIS 94 ± 3 compared with 97.3 ± 1 in the control group ($p < 0.0001$). Five minutes after administration of 0.02 mg/kg midazolam the value were 80.9 ± 6 and 90.4 ± 3 respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion: When BIS is used as a monitor of hypnosis in the elderly, we recommend that a baseline recording be taken before induction for a few minutes to alert the anesthesia provider to the possibility of low initial values. Further studies are needed to verify if the recommended range of 50-60 of BIS during clinical anesthesia is also adequate in the elderly with low initial baseline BIS or if this range needs adjusting in view of reduced initial BIS value.

Keywords: Bispectral index, aging, awake, sedation.

* Corresponding author: Imam Khomeini
Hospital, Urmia, Iran.
Tel: +98-914-1415987
email: hnoroozinia@yahoo.com