



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Är Bispectral Index användbart för att skatta anestesidjup på djur?

Malin Kellgren



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 29

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Är Bispectral index användbart för att skatta anestesi djup på djur?

Can Bispectral Index be used to measure depth of anesthesia in animals?

Malin Kellgren

Handledare:

Patricia Hedenqvist, SLU, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Bispectral index monitor av DiverDave (2010). Licens: CC BY 3.0. Tillgänglig:
www.commons.wikimedia.org/wiki/File:BIS_Monitor-Burst_Supression.JPG?uselang=sv [2014-04-02]

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:29
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: BIS, Bispectral Index, anestesi djup, anestesi, hypnos, hypnosdjup
veterinärmedicin, djur

Key words: BIS, Bispectral Index, depth of anesthesia, anesthesia, hypnosis, hypnotic depth,
veterinary medicine, animals

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Ordlista	4
Litteraturstudie	4
Bispectral Index.....	4
Utrustning.....	5
Hypnosdjup	5
Läkemedel och anestesidjup.....	6
Vakenhet/ medvetslöshet.....	6
Djup anestesi	6
BIS-skala	7
Smärtstimuli och rörelsereaktion	7
Intraoperativt medvetande och återhämtningstid	8
Felkällor	11
Diskussion	11
Slutsats	14
Referenslista	15

SAMMANFATTNING

Eftersom anestesi påverkar homeostasen är det alltid förenat med risker. Mätning av anestesidjup, en term som kan delas upp i hypnosgrad och analgesigrad, har diskuterats sedan anestesis födelse. Trots det saknas fortfarande en objektiv mätmetod för detta och de parametrar som används idag tycks inte reflektera inte graden av medvetande direkt.

Bispectral Index (BIS) är en mätmetod baserad på en algoritm framtagen genom att studera elektroencefalogram (EEG) hos hundratals människor i vaket tillstånd och under anestesi. Metoden omvandlar EEG-aktivitet i hjärnan till en siffra som speglar hypnosdjupet mellan 0-100, där 100 representerar en helt vaken patient och 0 EEG-tystnad. BIS-värden mellan 40-60 indikerar på människa ett kirurgiskt anestesidjup. Inom humanmedicin har användandet av BIS bland annat lett till minskning av överdrivet anestesidjup, läkemedelsanvändning, återhämtningstid och incidensen av intraoperativt medvetande. Processer för det primära medvetandet i hjärnan fungerar antagligen på liknande sätt hos alla däggdjur och BIS borde därför kunna extrapoleras till veterinärmedicin.

Syftet med denna litteraturstudie var att sammanställa ett antal vetenskapliga studier om BIS användning för mätning av anestesidjup på djur med frågeställningen: Är BIS användbart för att skatta anestesidjup på djur? och i samband med detta undersöka om de fördelar man sett inom humanmedicin även skulle kunna ses inom veterinärmedicin.

Största svårigheten i att utvärdera BIS tycks vara avsaknaden på en golden standard att jämföra med samt att metoden ännu inte är standardiserad för djur. I denna studie har BIS hos flera djurslag visats kunna skilja mellan medvetande och medvetslöshet vid olika anestesi protokoll, trots ett begränsat antal granskade studier med skillnader i försöksupplägg. Korrekt titrering av anestetika är essentiellt för att kunna möta olika individers behov vid olika typer av kirurgi. BIS har dock visat dålig korrelation med kliniskt uppmätt anestesidjup vid olika läkemedelsdoser hos vissa djurslag och det tycks vara svårt att detektera små skillnader i hypnosgrad vid kirurgisk anestesi med hjälp av BIS. Endast i få studier har BIS testats i samband med kirurgi, men indikationer finns på att den skala som används på människa för att definiera olika nivåer av anestesidjup inte överensstämmer med BIS-värden för alla djurslag. Antagligen eftersom olika typer av EEG-mönster och tidpunkten när de uppkommer under anestesi liksom känslighet för olika läkemedel tycks variera mellan djurslag. Vidare tycks BIS inte korrelera med återhämtningstid efter anestesi och de faktorer som påverkar mätningen av BIS har varierat mellan djurslag.

Sammanfattningsvis har BIS framtagit för humanmedicinskt bruk endast visat lovande resultat vid användning på en del djurslag. Då BIS endast speglar cerebrala processer kan det aldrig användas som enda mätmetod vid anestesidjupsbedömning. Som mått på hypnosdjup är BIS fortfarande i utprovningsfasen och ytterligare forskning, framförallt kliniska försök, krävs för att möjliggöra användandet av BIS inom veterinärmedicin. En algoritm och standardiserad elektrodplacering utprovad för varje djurslag skulle antagligen göra BIS till ett bra komplement i bedömning av anestesidjup och därmed bidra till en säkrare anestesi eftersom en objektiv mätmetod i dagsläget saknas.

SUMMARY

Since anesthetics to different extents effect homeostasis, anesthesia must always be considered a risk. Today, there is no objective method for measuring depth of anesthesia, a term which can be divided into level of hypnosis and level of analgesia. The traditional signs monitored do not directly reflect a patient's level of consciousness.

Bispectral Index (BIS) is a method of measuring hypnotic depth based on an algorithm developed from the electroencephalograms (brain activity) specific EEG-patterns in hundreds of human patients, awake and during anesthesia. It turns raw EEG into a number from 0-100 where 100 represent a patient fully awake and 0 represents EEG silence. A level of surgical anesthesia is considered having a BIS value in the range of 40-60. The use of BIS in human medicine has reduced excessive depth of anesthesia, drug use, time to recovery and has also shown a decrease in the incidence of intraoperative awareness. Since the neurological processes affecting primary consciousness are likely to function in a similar way in all mammals, BIS could also be useful in veterinary medicine.

The aim of this study has been to assess whether BIS can be used to monitor depth of anesthesia in animals and to investigate if the same positive outcomes seen in human medicine can be expected also in veterinary medicine

Difficulties in evaluating BIS seem to originate from the fact that a golden standard for objective measuring of depth of anesthesia still is lacking. BIS is also yet to be validated for use in animals. Although reports evaluated in this study differ in their design, it has been possible to use BIS in several of them to differentiate between conscious and unconscious states. Despite this, a poor correlation has been seen in several studies between BIS and the clinically assessed depth of anesthesia at increasing anesthetic concentrations. The ability to detect small changes in surgical levels of anesthesia is essential for drug titration to achieve the appropriate hypnotic depth for each patient during different types of surgery.

Although the use of BIS during surgery only has been studied in few studies, there are several reports indicating the scale used for assessing anesthetic depth in humans, to be invalid when used in different animal species. Furthermore, BIS does not seem to correspond with the time of recovery and the sources of error for BIS seem to vary between species.

In conclusion, the use of BIS developed for human medicine has shown promising results for use in some animal species. Since BIS only measure the hypnotic level of anesthesia it can never be used as sole method for monitoring anesthetic depth. As a method for measuring hypnotic depth in animals, BIS is still under evaluation. Further research is needed, especially clinical testing in animals. An algorithm and standardized placement of electrodes developed for each species would probably make the use of BIS a good complement in assessing depth of anesthesia and thereby increasing patient safety considering the current lack of objective methods for this purpose.

INLEDNING

John Snow skrev redan 1847: ”The point requiring the most skill and care in the administration of the vapour of ether is, undoubtedly, to determine when it has been carried far enough” (Snow 1847, s. 1). Vidare var Arthur Guedel en av de första som definierade anestesidjup när han 1937 publicerade ett schema för ändringar i pupillutseende och respiration vid ökande anestesidjup i samband med eteranestesi (Guedel 1937, s. 25). Då anestesi kan ha oväntade effekter på homeostasen är momentet alltid förenat med risker. I takt med forskningens upptäckter har diskussioner om anestesidjup rört sig från dåtidens fokus på patientöverlevnad till nutidens svårighet i att hitta den optimala dosen läkemedel för varje individ och ingrepp. Detta för att minska påverkan av anestetika på exempelvis hemodynamiska parametrar och övrig homeostas (Smith & Danneman 2008, s 171).

För djur finns ännu ingen objektiv metod för att mäta anestesidjup. Många av de indikatorer som i nuläget används är subjektiva och inte direkt kopplade till de kortikala processerna frontalt i hjärnan, det område där medvetandet antagligen uppstår (March & Muir, 2005).

Inom humanmedicin har forskare länge undersökt olika metoder för att mäta olika anestesimedels påverkan på CNS (Smith & Danneman 2008, s. 179). En av metoderna, Bispectral Index (BIS) analyserar hjärnans elektriska aktivitet, så kallat elektroencefalogram (EEG). BIS godkändes 1996 av FDA (Food and Drug Administration, livsmedel- och läkemedelsmyndigheten i USA) som komplement vid anestesidjupsbedömning för att mäta anestesimedelseffekter inom humanmedicin (Covidien 2010, s. 4). Detta har möjliggjort objektiv läkemedelstitrering, minskat återhämtningstider och incidens för intraoperativt medvetande, samt reducerat kostnader förknippade med anestesi (March & Muir, 2005; Covidien 2010, s. 24).

Processerna som påverkar graden av medvetande är ej helt klarlagda, men mekanismerna för primärt medvetande och anestesi hos människa är antagligen liknande för alla däggdjur. Därför bör användning av BIS kunna appliceras på djur, där samma problematik finns gällande anestesiövervakning.

Syftet med denna litteraturstudie är att sammanställa och kritiskt granska ett antal vetenskapliga studier om BIS och dess användning inom veterinärmedicin med frågeställningen: Kan Bispectral Index användas för att skatta anestesidjup på djur? och i samband med detta undersöka om de fördelar man sett inom humanmedicin även kommer kunna ses inom veterinärmedicin.

MATERIAL OCH METODER

För översiktlig kunskap om Bispectral Index och anestesidjup har användarmanualen *BIS VISTA™ Monitoring System OPERATING MANUAL* och handboken *Monitoring Consciousness Using the Bispectral index™ during anesthesia - A Pocket Guide for Clinicians* samt boken *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals* använts. För att ge en

bättre översikt är vissa parametrar relevanta för de olika studierna redovisade i tabellform. (Tabell 2).

Insamlande av artiklar har gjorts via databaserna Webb Of Science samt SLUs egna sökmotor Primo. Studier har även hittats via referenser hos artiklar relevanta för ämnet. Sökbegrepp som använts är: ((BIS OR bispectral) AND ("depth of anesthesia" OR "depth of anaesthesia")) AND (horse* OR stallion* OR mare* OR equine* OR foal*)/ (pig * OR swine* OR hog*)/ (dog* OR bitch* OR pupp* OR canine*)/ (cat* OR feline*)/ (rabbit*)/ (human* OR man)/ (animal*). Använd avgränsning var: "search language: English".

Ordlista

BIS	Bispectral Index. Indikerar hypnosdjup med en siffra mellan 0-100.
EEG	Electroencefalogram. Mätning av hjärnans elektriska aktivitet.
MAC	Minimum alveolar concentration. Läkemedelskoncentrationen som ger reaktionsbortfall vid smärtstimulering hos 50 % av patienterna.
MIR	Minimum infusion rate. Infusionshastigheten som ger reaktionsbortfall hos 50 % av patienterna.
VAS	Visual analogue scale.
ET	Endtidalkoncentration. Koncentrationen av ett volatilt ämne i utandningsluft.

LITTERATURSTUDIE

Bispectral Index

Bispectral Index som mätmetod utvecklades för humanmedicin med syfte att övervaka patienters hypnosdjup. Systemet bygger på en algoritm framtagen genom att studera elektroencefalogram (EEG) hos hundratals patienter i olika tillstånd - vakna, under sedering och narkos. Algoritmen omvandlar svårtolkade EEG-vågor genom att registrera hur väl de är i fas, den totala elektriska aktiviteten och hur stor del av EEG som är isoelektriskt (dvs. frånvaro av elektrisk aktivitet). Sammanställningen visas med jämna tidsintervall som en siffra mellan 0-100, så kallat Bispectral Index (BIS). 100 speglar en helt vaken patient och 0 frånvaro av elektrisk aktivitet. För att säkerställa god signalkvalitet och kontakt utför systemet egenkontroll och beroende på användarinställningar visas olika signalkvalitetsparametrar på monitorn, se Tabell 1 (Aspect Medical Systems 2008, s.5-10).

Tabell 1. Indikatorer för signalkvalitet hos BIS. Från Aspect Medical Systems 2008, s.5-10.

Indikator	Förkortning	Betydelse
Signal quality index	<i>SQI</i>	Beräknar EEG-signalkvalitet baserat på artefakter, elektriskt motstånd etc. Optimalt är 100.
Elektromyografi	<i>EMG</i>	Styrkan i decibel vid 70-110Hz, vilket omfattar området för artefakter exempelvis från muskelaktivitet. Optimalt är 0.
Suppression ratio	<i>SR</i>	Tid i procent de senaste 63s då EEG bedömts vara isoelektriskt. Optimalt är 0.
Total power		Total elektrisk aktivitet.

Utrustning

Inom humanmedicin används en remsa med fyra klisterelektroder för att minska skillnader i elektrodplacering. Via en BISx-dosa där EEG processas och filtreras skickas EEG-signaler till BIS monitorn (Aspect Medical Systems 2008, s. 10). På människa placeras elektrodremsan enligt tillverkarens rekommendationer över pannan till tinningen, se Figur 1. Användandet av BIS inom veterinärmedicinsk forskning har i flera fall krävt elektrodmodifiering. Detta på grund av anatomiska skillnader och avsaknad av en utprövad standardplacering för olika djurslag. Nålelektroder har istället använts, exempelvis hos get (Antognini et al., 2000), katt (March & Muir, 2003) och hund (Bleijenberg et al., 2011). Vid en studie på hund av Campagnol et al. (2007) användes de för människa framtagna klisterremsorna, med överlag dålig signalkvalitet (SQI) som resultat. Dock sågs ingen signifikant skillnad mellan olika placeringar av remsan.



Figur 1. Elektrodplacering på människa.

Foto: BIS Monitor by Aspect Medical Systems av ignis (2006). Licens: CC-BY-SA 3.0. Tillgänglig: www.commons.wikimedia.org/wiki/File:BIS_JPN.jpg?uselang=sv [2014-04-02]

Hypnosdjup

Vid anestesi önskar man i regel framkalla analgesi, immobilisering och hypnos. Under optimal anestesi vaknar inte den medvetlösa patienten vid smärtstimulering. Begreppet anestesidjup speglar graden av anestesi som enligt flera forskare kan delas upp i analgesi och hypnos, vilka påverkas i olika grad av olika läkemedel (March & Muir, 2005).

Traditionellt har anestesidjup inom veterinärmedicin skattats genom en samlad bedömning av fysiologiska parametrar. Dessa omfattar hjärtfrekvens, blodtryck, respirationsfrekvens, reflexbortfall, tårflöde, salivering, muskelavslappning och smärtreaktion. Bedömningen kombineras med mätningar av läkemedlens endtidalkoncentrationer och kunskap om värden för minimum alveolar concentration (MAC, se ordlista) vilka tagits fram för flertalet läkemedel (Smith & Danneman 2008, s.173). Dock tros inte fysiologiska parametrar, reflexer och endtidalkoncentrationer direkt spegla graden av medvetande vilken är resultatet av en kortikal process i CNS (March & Muir 2005; Martin Cancho et al., 2006; Lamont et al., 2004).

Vid studier på hundvalpar sågs en korrelation under basala förhållanden mellan BIS och blodtryck. BIS ändrades dock inte efter smärtstimulering trots att blodtrycket hos valparna ökade (Morgaz et al., 2008). I en studie på kyckling sågs vid smärtstimulering en ändring i

den kliniska anestesi djupsbedömningen visual analogue scale (VAS), medan BIS förblev oförändrad (Martin-Jurado et al., 2008). Dessa resultat indikerar att BIS inte mäter fysiologisk aktivitet utan processer i kortikalt i centrala nervsystemet.

Läkemedel och anestesi djup

Enligt March och Muir (2005) kan BIS påverkas av individens känslighet för olika anestesika och intensiteten hos eventuellt smärtstimuli. Kissin föreslog år 2000 att BIS måste revalideras för nya läkemedel och patientpopulationer. Detta på grund av att algoritmen är framtagen från EEG-vågor under påverkan av ett begränsat antal läkemedel.

Studier på kanin tyder på att BIS påverkas av vilket läkemedel som används. BIS var signifikant högre vid kliniskt bedömd kirurgisk anestesi med propofol jämfört med sevofluran (Martin-Cancho et al., 2006). Dock har BIS vid studier på hund visat god negativ korrelation med endtidalkoncentrationer både vid anestesi med sevofluran (Mattos-Junior et al., 2011) och isofluran (Campagnol et al., 2007). I en annan studie på hund korrelerade BIS negativt med dosen propofol, men inte med endtidalkoncentrationen av isofluran (Bleijenberget et al., 2011). En studie på hundvalpar visade däremot negativ korrelation mellan endtidalt isofluran och BIS (Morgaz et al., 2009). På katt har BIS visats sjunka korrelerat med ökande koncentrationer av både sevofluran (Lamont et al., 2004) och isofluran (March & Muir, 2003).

Ytterligare indikatorer på att BIS är läkemedelsspecifikt och att olika läkemedel påverkar anestesi djupets olika delar (hypnos och analgesi) i olika utsträckning sågs vid opioidanvändning i humanmedicinska studier (Sebel et al., 1997), studier på hund (Mattos-Junior et al., 2011; Bleijenberget et al., 2011) och kanin (Martin-Cancho et al., 2006). I dessa studier möjliggjorde opioidanvändning i mindre doser, vilket har primärt analgetisk verkan, ett kliniskt uppmät kirurgiskt anestesi djup vid ett högre BIS-värde ändå man inte använde opioider. Opioider kan alltså möjliggöra kirurgi vid lägre hypnosdjup. Rapporter inom humanmedicin där ketamin ej korrelerat med BIS indikerar enligt Kissin (2000) också att BIS till en viss nivå är läkemedelsspecifikt.

Vakenhet/ medvetslöshet

BIS har i flera fall visats sjunka signifikant från medvetet till medvetlös tillstånd hos exempelvis kanin (Martin-Cancho et al., 2006), gris (Haga et al., 1999), häst (Creighton et al., 2012) och katt (March & Muir, 2003), se Tabell 2. När anestesi inducerades med isofluran på stående get, sågs ingen signifikant minskning i BIS när geten la sig ner utan först när kornealreflex och nociceptiva skyddsreflexer försvann (Antognini et al., 2000). Hos häst ökade BIS vid en studie signifikant vid återkomst av sväljreflex och spontan andning, men visade ingen signifikant skillnad mellan olika MIR-multiplar av propofol (Yamashita et al., 2009).

Djup anestesi

Signifikanta skillnader i BIS har observerats mellan olika nivåer av djup anestesi i en studie på gris, men kunde ej detektera mindre förändringar i kirurgiskt anestesi djup utan tycktes nå

en plåtå (Haga et al., 1999). Propofol och isofluran gav på kanin ett stabilt BIS-värde vid kirurgiskt anestesidjup, men ökade paradoxalt när läkemedelskoncentrationerna ökade för att sedan sjunka till noll vid avlivning av djuren (Romanov et al., 2014). Paradoxala ökningar i BIS vid höga isoflurankoncentrationer har även setts på hund (Campagnol et al., 2007).

BIS-skala

För människa har en BIS-skala för olika anestesidjup fastställts. BIS nära 100 indikerar en fullt vaken patient, 60-80: lätt till måttlig sedering; 40-60: kirurgisk anestesi och BIS <40: djup hypnos. Ett BIS-värde på noll ses vid avsaknad av elektrisk aktivitet, så kallad EEG-tystnad (Kelley, 2010, s 7). På kanin (Romanov et al., 2014) var BIS vid kirurgisk anestesi liknande det på människa; mellan 40-60. Studier indikerar dock att BIS ligger lägre på katt än på människa vid kirurgiskt anestesidjup (Lamont et al., 2004; March & Muir, 2003). Katterna i studien av Lamont et al. (2004) visade signifikant lägre BIS-värde under hela narkosförloppet och hade vid 0,8 MAC ett BIS-värde på endast 30. Hund uppvisar enligt Mattos-Junior et al. (2011) ett tillräckligt anestesidjup för kirurgi vid ett BIS-värde mellan 60-70, vilket överensstämmer med resultat i studier gjorda på hund av Bleijenberg et al. (2011). BIS är dock aningen lägre för valpar än för vuxna hundar, enligt Morgaz et al. (2009), antagligen pga. skillnader i EEG-vågor vid olika åldrar.

Gris tycktes i en studie av Haga et al. (1999) ha ett kirurgiskt anestesidjup något högre än det för människa, dock sågs liten korrelation mellan VAS och BIS (se ordlista). Isofluranestesi på häst visade kliniskt ett kirurgiskt anestesidjup vid BIS-värden runt 50 (Creighton et al., 2012). Vid propofolanestesi sågs hos häst ett relativt högt BIS-värde (>60) vid medvetlöshet jämfört med människa. Detta kan enligt Yamashita et al. (2009) ha berott på katekolaminfrisättning, vilket kan öka BIS, då hästarna i studien även visade takykardi och hypertension.

I en studie av Martin-Jurado et al. (2008) var det svårt att fastställa en BIS-skala för kyckling pga. kliniskt diffusa tecken på anestesidjup. Detta i kombination med att kycklingarna visade stora individuella variationer, gav på BIS-skalan ett större spann för kirurgisk anestesi jämfört med människa.

Smärtstimuli och rörelsereaktion

Kortikocerebral aktivering beror enligt March & Muir (2003) både på graden av hypnos och på aktiviteten hos nociceptiva signalvägar. Rörelsereaktioner vid incision har inom humanmedicin använts som tyngsta indikatorn på otillräcklig anestesi eftersom den är väldefinierad och har klinisk relevans. En dosering som sänker BIS under anestesi har visat sig ge en lägre risk för rörelsereaktion vid smärtstimuli på människor (Sebel et al., 1997).

Ökning i BIS-värde efter smärtstimuli har observerats hos flera djurslag. och då främst vid lägre läkemedelskoncentrationer. Vid analys av BIS-värden var skillnaden i de BIS-värden som uppmättes innan och efter smärtstimulering i en studie på valpar (Morgaz et al., 2009) och katter (March & Muir, 2003) en bättre indikator på rörelsereaktioner än det värde som mättes

innan smärtstimuli. Vid den studie på get där isoflurananestesi användes, bedömdes BIS inte kunna förutspå rörelsesvar eftersom rörelse-reflexer initieras i ryggmärgen och påverkas av isofluran, medan BIS mäter medvetandet i hjärnan (Antognini et al., 2000). Studier på kyckling visade, att den kliniska bedömningen av anestesidjupet påverkades av reflexreaktioner vid smärtstimulering, medan BIS förblev oförändrat. Det indikerar att BIS hos kyckling inte kan förutspå reflexrörelser utan endast speglar aktiviteter i hjärnan (Martin-Jurado et al., 2008). Vid kliniskt adekvat anestesidjup på hund sågs däremot ingen ändring i BIS vid kirurgi (Mattos-Junior et al., 2011).

Intraoperativt medvetande och återhämtningstid

Inom humanmedicin har användandet av BIS minskat incidensen av intraoperativt medvetande och lett till förkortad återhämtningstid efter anestesi (Ekberg et al., 2004). Incidensen för intraoperativt medvetande hos djur har ej kunnat undersökas då verbal kommunikation inte är möjlig (Bleijenberg et al., 2011). Att motorreflexen på katt tycks försvinna vid ett högre BIS-värde än när djuren förlorar kortikal aktivitet bevisar dock att intraoperativt medvetande kan existera hos djur (March & Muir, 2003). Vad gäller återhämtningstid efter anestesi kunde den ej förkortas genom ett högre BIS-värde vid anesthesiavslut. i en studie på kaniner sövda med propofol eller isofluran.(Martin-Cancho et al., 2006).

Tabell 2. Översiktlig sammanställning av upplägg och slutsats gällande BIS. I samtliga studier utan uppgift användes nålelektroder.

Studie	Anestesi	Kirurgi	Klinisk bedömning av anestesidjup	Studiens slutsats angående BIS användbarhet
Gris				
Haga et al. (1999) N= 8	Isofluran (i stigande koncentration.)	-	VAS (reflexerbortfall, fysiologiska variabler, endtidalkoncentrationer etc.).	Ej användbart för att mäta anestesidjup vid kliniskt användbara läkemedelskoncentrationer. Kan dock skilja mellan vaken och medvetslös samt detektera djup anestesi.
Hund				
Campagnol et al. (2007) N= 6	Isofluran (i stigande konc.)	-	Fysiologiska parametrar och reflexbortfall.	Ej användbart för att detektera ändringar i anestesidjup. Korrelerade dåligt med kliniskt bedömt anestesidjup vid ökande endtidalkoncentrationer Klisterelektrodsremsa.
Bleijenberg et al. (2011) N= 65	Isofluran/ propofol	Olika typer av kirurgi	Skala framtagen för reflexbortfall, muskelrelaxering, ögonposition och andningsfrekvens.	Ej användbart ensamt. Överlappande värden mellan anestesinivåer, varierande mellan individer. Låg specificitet, sensitivitet och prediktivitet. Tycks kunna skilja mellan lätt och kirurgisk anestesi.
Mattos-Junior et al. (2011) N= 48	Halotan/ isofluran/ sevofluran (konstantkonc.)	Ovariehyst erektomi	Fysiologiska parametrar, reflexbortfall, muskeltonus, ögonrörelser.	Användbar indikator för hypnosgrad. Korrelerade väl med dos, anestesidjup och smärtstimulering.
Morgaz et al.(2009) N= 5 (valpar)	Sevofluran (i stigande konc.)	-	Fysiologiska parametrar, rörelsebortfall	Användbar parameter för anestesidjup. Korrelerade väl med endtidalkoncentrationer. Minimala EMG- och SQI-störningar.
Häst				
Creighton et al, (2012) N= 10	Isofluran (konstant konc.)	-	Endtidalkoncentrationer, nystagmus, bortdragningsreflex, tårflöde och rörelse.	Användbart för att mäta bakgrundsanestesi och uppvaknande. Korrelerade väl med kliniska indikatorer för anestesidjup.
Yamashita et al, 2009 N= 5	Propofol (i stigande konc.)	-	MIR-multipler.	Ej användbart. Detekterar uppvaknande och medvetslöshet, men skiljer ej mellan olika nivåer av hypnos.

Tabell 2. Fortsättning

Studie	Anestesi	Kirurgi	Klinisk bedömning av anestesidjup	Studiens slutsats angående BIS användbarhet
Get				
Antognini et al, (2000) N= 17	Isofluran (induktion med 5 %)	-	Hållpunkter under induktion exempelvis då djuren lade sig ner, förlorade medvetande och visade reflexbortfall	Användbart då BIS kunde skilja mellan vakenhet och medvetslös. Korrelerade väl med kliniska parametrar för ökande anestesidjup samt ökade signifikant vid smärtstimuli (mindre vid högre isoflurankoncentrationer).
Kanin				
Romanov et al, (2014) N= 8	Propofol/ etomidat/ isofluran (i stigande konc.)	Blottlagt skallben	Reaktionsbortfall på smärtstimuli	Ej användbart vid djup anestesi innan avlivning. Visade paradoxala ökningar. Kan dock mäta bakgrundsanestesi Skallbenselektroder.
Martin-Cancho, et al. (2006) N= 20	Propofol/ Sevofluran (konstant konc.)	Laparotomi	Rörelsebortfall och fysiologiska parametrar	Användbart komplement för bedömning av anestesidjup. Skiljer oftast mellan medvetande och medvetslöshet. God korrelation med kliniskt anestesidjup. Liten variabilitet. Förutspår ej återhämtningstid. Klisterelektroder.
Katt				
March & Muir (2003) N= 17	Isofluran (i stigande konc.)	-	Rörelser, reflexer och vitala parametrar, innan, under och efter somatiskt och visceralt stimuli.	Ändring i BIS efter smärtstimuli - användbart för att skatta anestesidjup eftersom de korrelerade med ET-koncentrationer.. BIS-värde prestimulering kunde ej förutspå rörelsereaktioner eller BIS-värde poststimuli.
Lamont et al. (2004) N= 8	Sevofluran (i stigande konc.)	-	Rörelsebortfall, reflexer och fysiologiska parametrar.	Användbart för att förutspå grad av hypnos. God korrelation med endtidalkoncentrationer.
Kyckling				
Martin-Jurado et al. (2008) N =10	Isofluran (i stigande konc.)	-	Smärtstimulering och bedömning av reflexer och muskelavslappning (VAS).	Användbart för att mäta elektrisk aktivitet i hjärnan, skilja medvetande från medvetslös och bestämma grövre hypnosgrad. Detekterar ej små ändringar i hypnosgrad. Korrelerar inte med ökande läkemedelskoncentrationer.

Felkällor

Suppression ratio

Ökning i suppression ratio (SR), se Tabell 1, innebär ofta en djupare anestesi nivå (Romanov et al., 2014). Enligt Martin-Jurado et al. (2008) påverkar SR värdet på BIS, framförallt vid BIS-värden < 30. Vid en studie på gris sågs de högsta SR-värdena hos de djur som hade lägst BIS-värden vid höga läkemedelskoncentrationer. Det indikerar enligt Haga et al. (1999) att algoritmen för BIS är känslig för SR, vilket stärks av en studie på hund (Campagnol et al., 2007) där ökning i SR alltid sammanföll med en minskning i BIS. I en studie av Romanov et al. (2014) på kanin var dock SR opåverkat av olika läkemedelskoncentrationer och ökade endast under avlivning. Katt visade ökning i suppression ratio då isoflurankoncentrationer ökades (March & Muir, 2003).

Elektromyografi

Elektromyografi (EMG), se Tabell 1, kan vid frekvenser <70Hz (normal nedre gräns för bortfiltrering) ge oupptäckta artefakter på BIS då dessa frekvenser beroende på filterinställningar ibland inte sorteras bort. Detta kan ha påverkat BIS hos kanin i en studie av Martin-Cancho et al. (2006). EMG-artefakter omöjliggjorde även korrekt BIS-mätning vid induktion på get eftersom isofluran gav kraftiga muskelskakningar (Antognini et al., 2000).

Burst suppression

Burst suppression innebär en plötslig ökning i amplitud hos EEG-vågor under en episod av isoelektriskt EEG. Detta ger en ökning i BIS som kan bidra till feltolkning av anestesi djupet, framförallt vid höga endtidalkoncentrationer. Hos katt (March & Muir, 2003; Lamont et al., 2004) och kyckling (Martin-Jurado et al., 2008) förekom burst suppression förutom vid höga koncentrationer, även vid koncentrationer lägre än 1 MAC.

Övriga felkällor

På katt kunde BIS-värden ej registreras vid 0,5 MAC eftersom kraftiga rörelser hos katterna gjorde att nålelektroden ej hölls på plats (Lamont et al., 2004). Vid samma studie sågs indikationer på att BIS hos katt ökar av ljud- och taktila stimuli. Vid en studie på kanin av Romanov et al. (2014) där elektroderna placerades i skallbenet visade BIS paradoxala ökning vid ökande läkemedelskoncentrationer. Detta berodde eventuellt på att BIS registrerade hjärtats elektriska aktivitet när EEG-aktiviteten minskade. Eventuellt tror författaren att detta beror på kaninens i allmänhet svaga EEG-signaler och ringa storlek. Studier på häst indikerar som tidigare nämnts att BIS även kan öka vid autonom frisättning av endogena katekolaminer (Yamashita et al., 2008).

DISKUSSION

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka huruvida BIS som används för att skatta anestesi djupets hypnosdel inom humanmedicin, kan appliceras på djur. De parametrar som används för att skatta anestesi djup på djur idag, som rörelsereaktioner, reflexbortfall och hemodynamiska förändringar reflekterar nämligen inte direkt graden av medvetande, är

subjektiva och blir oanvändbara vid samtidig användning av muskelrelaxantia. Behov finns därmed för en metod som mäter kortikocerebral aktivitet objektivt.

En optimal indikator för hypnos bör teoretiskt kunna följa ändringar i hypnosgrad, från vaken till död, vara objektiv och lätt att använda i kliniska situationer. Vidare bör den kunna förutspå ett otillräckligt anestesidjup intraoperativt, och korrelera till återhämtningstiden efter anestesi med hög specificitet och sensitivitet vid användning av olika anestetika.

Flera resultat i denna studie indikerar att BIS endast speglar den kortikala aktiviteten och därmed anestesidjupets hypnosdel. Önskvärt vore självklart en mätmetod som även speglar anestesidjupets analgesidel och därmed gör en samlad bedömning av hela anestesidjupet. Att ändringar i traditionellt skattade parametrar så som hemodynamiska parametrar och reflexbetingade rörelser kan bero på otillräcklig analgesi och inte behöver involvera hjärnan stärker dock teorin om anestesidjupets uppdelning och belyser samtidigt det faktum att BIS aldrig kan användas som enda mätmetod. BIS bidrar dock i och med detta till en ny dimension vad gäller skattning av anestesidjup då den reflekterar läkemedels effekter på hjärnan, något andra parametrar ej förmår men skulle ha ökad användbarhet om den även kunde mäta anestesidjupets analgesidel.

Svårigheten i att utvärdera och validera BIS ligger till stor del i avsaknaden av en golden standard att jämföra med. Att de i olika studier använt olika metoder och parametrar för att kliniskt skatta anestesidjup, se Tabell 2, kan därför ha lett till skillnader i bedömning vad gäller BIS användbarhet då dessa parametrar är subjektiva och har bedömts olika av olika anestesorer i de olika studierna.

Eftersom studiernas upplägg varierar kan få slutsatser dras om BIS lämplighet tillsammans med olika läkemedel. Att isofluran och sevofluran hos flera djurslag visat liknande goda resultat indikerar dock att BIS fungerar väl med dessa, se Tabell 2. Dock är kunskap om olika läkemedels påverkan på BIS, tillsammans med andra parametrar för att bedöma anestesidjup, essentiellt vid användande av BIS, för att undvika feltolkning och kräver ytterligare forskning. Resultaten i de olika studierna skiljer sig i huruvida man sett god korrelation mellan BIS och läkemedelskoncentrationerna. Det förefaller troligt att olika djurslag är olika känsliga för anestetika eftersom samma läkemedel visat olika korrelation till BIS på olika djurslag, se Tabell 2. Egenskaperna hos läkemedlet kommer att avgöra dess eventuella effekt på BIS vilket gör att varje ny läkemedelskombination bör valideras tillsammans med BIS.

Resultaten skiljer sig mellan studier om huruvida den anestesidjupsskala som är framtagen för människor överensstämmer med de BIS-värden som setts på djurslaget. Detta kan bero på att specifika EEG-mönster tycks uppkomma vid olika tillfällen under anestesi hos olika djurslag, exempelvis ses genomgående burst suppression hos katt (March & Muir, 2003; Lamont et al., 2004) och kyckling (Martin-Jurado et al., 2008). Hypnosgraden tycks för vissa djurslag, exempelvis katt, variera mer mellan individer p.g.a. skillnader i känslighet för anestetika (Lamont et al., 2004). Detta indikerar att den algoritm som tagits fram genom att studera

humant EEG eventuellt inte är möjlig att använda på vissa djurslag utan att dessa kräver en för dem specifikt framtagen algoritm.

BIS tycks enligt ett antal studier kunna skilja väl mellan vakenhet och medvetlöshet. En metod som indikerar vakenhet skulle vara till stor nytta då det på djur liksom på människor måste kunna förekomma intraoperativ medvetenhet. Utvärdering med intervju är som tidigare nämnts omöjligt, men om BIS-metoden valideras för mätning av medvetandegrad skulle den vara ett välkommet komplement till den traditionella skattningen och därmed förhoppningsvis minska risken för förekomst av intraoperativ medvetenhet. Att BIS inte visas i realtid utan räknar ut ett index från de senaste sekunderna-minuterna, beroende på användarinställningar, borde dock teoretiskt innebära att eventuellt intraoperativt medvetande kan pågå en kort tid innan det avspeglas i BIS. BIS har i de flesta studierna ej kunnat följa ändringar i kirurgiskt anestesidjup vilket är essentiellt framförallt för att kunna titrera läkemedel korrekt. få studier har dock utvärderat BIS i samband med kirurgi.

Djup anestesi bör pga. ökade risker för patienten undvikas i kliniska situationer. BIS har kunnat detektera djup anestesi hos exempelvis gris (Haga et al., 1999), medan andra rapporter sett paradoxala ökning i BIS vid ökande läkemedelskoncentrationer, se Tabell 2. Med möjligheten att övervaka medvetandegraden skulle patientsäkerhet kunna öka, framförallt vid ingrepp som kräver användning av muskelrelaxantia, då BIS adderar en extra dimension till skattningen samt för djur som är extra känsliga för överdrivet anestesidjup.

Att återhämtningstiden ej förkortades med ett högre BIS-värde vid anestesiens avslut på kanin (Martin-Cancho et al., 2006) sänker, tillsammans med det faktum att BIS prestimulus inte har visat sig kunna förutspå rörelsereaktioner, användbarheten hos BIS men kräver mer forskning för att utredas helt.

Skillnaderna i studiernas resultat kan som sagt bero på de olika studieuppläggen med läkemedel, doser, djurslag och utvärderingsmetod för BIS, men även på olika förekomst av felkällor eftersom BIS-mätning hos vissa djurslag tycks mer känsligt för olika typer av yttre påverkan och fysiologiska processer. Signalindikatorerna för BIS förefaller inte kunna säkerställa artefaktfria mätningar då flera studier sett oförklarliga värden. Olika användarinställningar tycks kunna ge oupptäckta EMG-artefakter och miljöer i form av andra elektriska källor (Romanov et al., 2014), ljud och taktila stimuli (Lamont et al., 2004) tycks ibland påverka BIS.

Det bör hållas i åtanke att processerna kortikalt i hjärnan ej är helt kartlagda och att antagandet i inledningen av denna studie om att medvetandeprocesser (hypnospåverkan) antagligen fungerar på liknande sätt hos alla däggdjur, eventuellt inte stämmer. Detta blir tydligt när man i vissa studier sett avvikande EEG-mönster hos de olika djurslagen. Huruvida detta endast gäller vissa djurslag vid vissa specifika läkemedelsprotokoll kräver som sagt ytterligare forskning. Förståelsen för olika anestetikas effekter på EEG-aktiviteten är dock något som skulle kunna utökas vid användning av en BIS-monitor.

Det blir tydligt att BIS-algoritmen och hänsyn till artefakter är anpassade för användning på människa när BIS används t ex vid induktion av anestesi på stående get (Antognini et al. 2000) vilket gav avvikelser i BIS-registreringen antagligen för att mätning på människor är utprovad då patienten ligger på rygg från början. Dessa felkällor påverkar även BIS användbarhet som självklart sjunker om det i framtida forskning skulle visa sig krävas exempelvis ett tyst och mörkt rum för att utföra mätningar samt att vi inte kan be de flesta djur ligga stilla om vi nu vill registrera BIS från helt vaket tillstånd till medvetslöshet.

Eftersom BIS-tekniken uppdateras kontinuerligt och att standardiserade elektroder för användning på djur saknas har olika utrustning använts i studierna. I flera studier har elektroderna behövt modifieras och istället för den humanmedicinska klisterelektrodsremsan har nålelektroder använts. Trots att inga skillnader observerades mellan olika placering av klisterelektrodsremsan på hund var signalkvaliteten vid BIS-mätningen överlag dålig (SQI, se Tabell 1). (Campagnol et al., 2007). Kombinationen av anatomiska skillnader mellan och inom djurslag, tillsammans med det faktum att elektroderna placerades en och en, kan ha gett skillnader i mätresultat i djurstudierna. Klisterremsan är framtagen för att öka användbarhet inom humanmedicin och en klisterelektrodsremsa framtagen för varje djurslag (och olika storlekar inom djurslag) skulle antagligen öka användbarheten för BIS även för djur, trots att det kräver rakning.

Slutsats

BIS kan ej ensamt användas för att skatta anestesi djup. Som mått för hypnosdjup på djur tycks BIS, trots vissa lovande resultat, ännu vara i utprovningsstadiet. I och med detta varierar försöksdesign och resultat i studier gällande BIS lämplighet som mätmetod, mellan och inom utvärderade djurslag. Fördelar vid användande inom humanmedicin motiverar dock till ytterligare forskning för användande inom veterinärmedicin, framförallt kliniska försök med kirurgi. En algoritm och standardiserad elektrodplacering utprovad för varje djurslag tillsammans med rekommendationer för användning med olika läkemedel skulle antagligen öka BIS användbarhet som komplement för att skatta anestesi djupet inom veterinärmedicin och därmed bidra till en säkrare anestesi med ökad djurvälstånd eftersom objektiva mätmetoder för detta idag saknas.

REFERENSLISTA

- Antognini, J.F., Wang, X.W. & Carstens, E. (2000). Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Veterinary Research Communications* 24(6), 361-370.
- Aspect Medical Systems. (2008). *BIS VISTA™ Monitoring System: OPERATING MANUAL*. Norwood: Aspect Medical Systems. Tillgänglig: http://www.covidien.com/rms/imageServer.aspx?contentID=24263&contenttype=application/pdf&originalFileName=1_2_2_1_BIS%20%20channel%20monitor%20manual_070-0069%203.00.pdf [2014-04-03].
- Bleijenberg, E.H., van Oostrom, H., Akkerdaas, L.C., Doornenbal, A. & Hellebrekers, L.J. (2011). Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38(6), 536-543.
- Campagnol, D., Teixeira Neto, F.J., Monteiro, E.R., Beier, S.L. & Aguiar, A.J.A. (2007). Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 68(12), 1300-1307.
- Creighton, C.M., Lemke, K.A., Lamont, L.A., Horney, B.S. & Riley, C.B. (2012). Comparison of the effects of xylazine bolus versus medetomidine constant rate infusion on cardiopulmonary function and depth of anesthesia in horses anesthetized with isoflurane. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* 240(8), 991-997.
- Ekman, A., Lindholm, M.L., Lennmarken, C. & Sandin, R. (2004). Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 48(1), 20-26.
- Guedel, AE. (1937). *Inhalation anaesthesia: a fundamental guide*. New York: Macmillan.
- Haga, H.A., Tevik, A. & Moersch, H. (1999). Bispectral index as an indicator of anaesthetic depth during isoflurane anaesthesia in the pig. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 26, 3-7.
- Kelley, S.D. (2010). *Monitoring Consciousness Using the Bispectral index™ during anesthesia - A Pocket Guide for Clinicians*. 2. Uppl. Boulder: Covidien. Tillgänglig: <http://www.covidien.com/imageServer.aspx/doc252087.pdf?contentID=32980&contenttype=application/pdf> [2014-04-02].
- Kissin, I. (2000). Depth of anesthesia and bispectral index monitoring. *Anesthesia and Analgesia* 90(5), 1114-1117.
- Lamont, L.A., Greene, S.A., Grimm, K.A. & Tranquilli, W.J. (2004). Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research* 65(1), 93-98.
- March, P.A. & Muir, W.W. (2003). Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 64(12), 1534-1541.
- March, P.A. & Muir, W.W. (2005). Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32(5), 241-255.
- Martin-Cancho, M.F., Lima, J.R., Luis, L., Crisostomo, V., Carrasco-Jimenez, M.S. & Uson-Gargallo, J. (2006). Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits. *Laboratory Animals* 40(1), 28-42.
- Martin-Jurado, O., Vogt, R., Kutter, A.P.N., Bettschart-Wolfensberger, R. & Hatt, J.-M. (2008). Effect of inhalation of isoflurane at end-tidal concentrations greater than, equal to, and less than the

- minimum anesthetic concentration on bispectral index in chickens. *American Journal of Veterinary Research* 69(10), 1254-1261.
- Mattos-Junior, E., Ito, K.C., Conti-Patara, A., de Carvalho, H.d.S., Reinoldes, A., Caldeira, J.d.A. & Cortopassi, S.R.G. (2011). Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38(5), 475-483.
- Morgaz, J., Granados, M.M., Dominguez, J.M., Navarrete, R., Galan, A., Fernandez, J.A. & Gomez-Villamandos, R.J. (2009). Relationship of bispectral index to hemodynamic variables and alveolar concentration multiples of sevoflurane in puppies. *Research in Veterinary Science* 86(3), 508-513.
- Romanov, A., Moon, R.-S., Wang, M. & Joshi, S. (2014). Paradoxical Increase in the Bispectral Index during Deep Anesthesia in New Zealand White Rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 53(1), 74-80.
- Sebel, P.S., Lang, E., Rampil, I.J., White, P.F., Cork, R., Jopling, M., Smith, N.T., Glass, P.S.A. & Manberg, P. (1997). A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesthesia and Analgesia* 84(4), 891-899.
- Smith, J. & Danneman, P.J. (2008). Monitoring of anesthesia. I: Fish, R.E., Brown, M.J., Danneman, P.J., Karas, A.Z. (red.) *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. 2.uppl. London: Academic press, 171-182.
- Snow, J. (1847). *On the inhalation of the vapour of ether in surgical operations*. London: John Churchill.
- Yamashita, K., Akashi, N., Katayama, Y., Uchida, Y., Umar, M.A., Itami, T., Inoue, H., Sams, R.A. & Muir, W.W., III (2009). Evaluation of Bispectral Index (BIS) as an Indicator of Central Nervous System Depression in Horses Anesthetized with Propofol. *Journal of Veterinary Medical Science* 71(11), 1465-1471.