

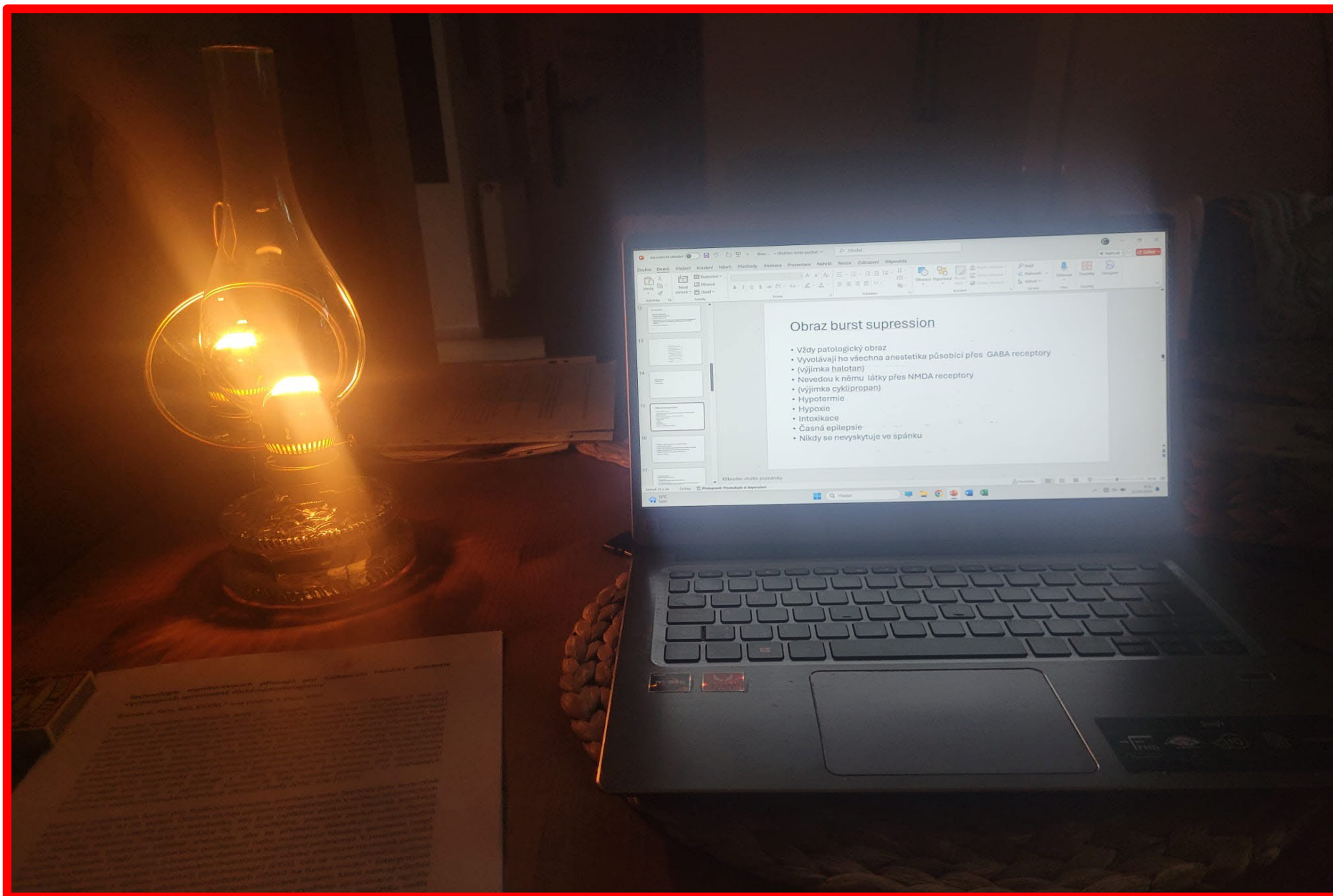


Novinky v monitorování nocicepce během celkové anestezie

J.Divák(KARIM FNO,LF OU)

20.9.2024





Obraz burst supression

- Vždy patologický obraz
- Vyvolávají ho všechna anestetika působící přes GABA receptory
- (výjimka halotan)
- Nevedou k němu látky přes NMDA receptory
- (výjimka cyklopropan)
- Hypotermie
- Hypoxie
- Intoxikace
- Časná epilepsie
- Nikdy se nevyskytuje ve spánku

Osnova přednášky

- ☐ Nocicepce
- ☐ Možnosti monitorování nocicepce
- ☐ Výhled do roku 2050

Nocicepce x Bolest

❑ **Bolest:** vysoce individuální rozdíly ve vnímání bolesti jsou závislé na **subjektivním** zpracování a abstrakci aferentních vstupů v CNS

❑ **Nocicepce:**

• **objektivně** rozpoznatelné elektrochemické děje mezi podnětem a vjemem bolesti

- vnější podnět vyvolá vznik bolestivé signalizace prostřednictvím specializovaných neuronů- **nociceptorů/nocicesenzorů**

Monitorování nocicepce

Monitorování:

relaxace > hloubky CA > nocicepce

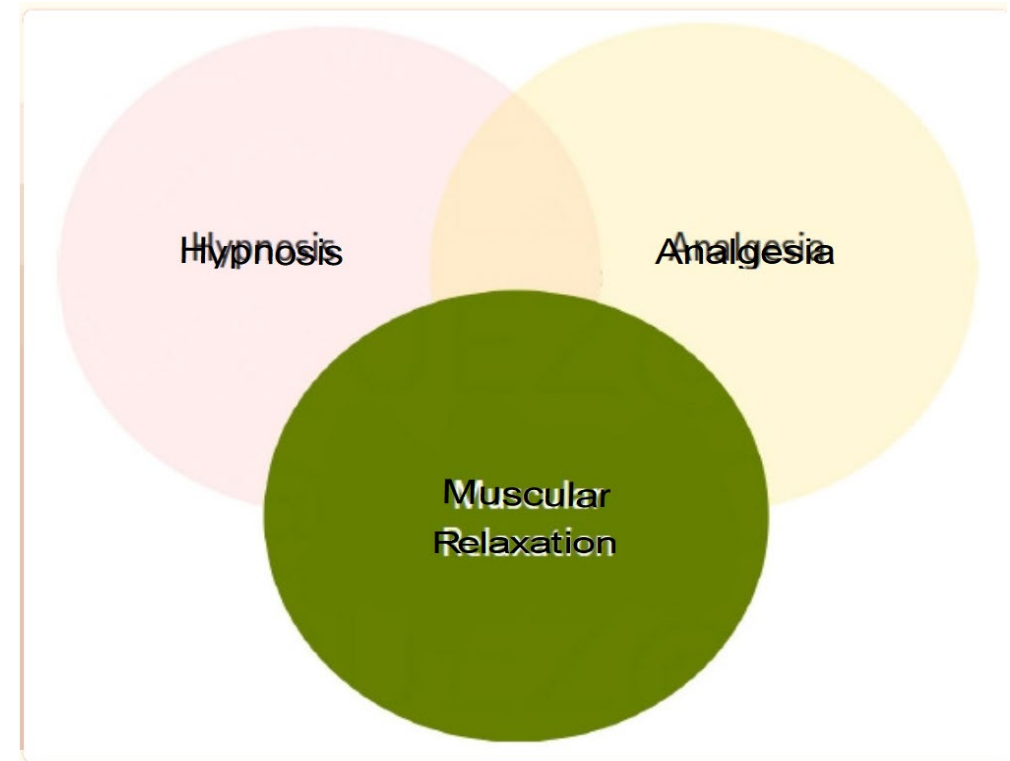
Problém standardizace a interpretace u monitorování nocicepce se zvyšuje:

1. „systém nocicepce,, obsahuje více navzájem se překrývajících systémů:

- CNS
- ANS

Schéma vztahu složek CA

2.úzký vztah mezi hypnózou a analgezií,
která je běžně **synergická**,
je symbolizována **průsvitným průsečíkem**
3.**nežádoucí efekt svalové relaxace**
maskující a ztěžující hodnocení hypnózy a
nocicepce je symbolizován
neprůhlednou barvou
zakrývající kompletní pozorování
(posouzení) dalších dvou složek CA.



Monitorování- nocicepce

Nocicepce:

- ❑ není subjektivní pocit
- ❑ jedná se o fyziologický způsob kódování a zpracování nociceptivních stimulů
- ❑ podklad senzorického vjemu bolesti
- ❑ veškeré procesy vyvolané podráždění **nociceptorů**(receptorů zprostředkující vnímání bolesti) např.: zánětem, nádorem, poraněním tkáně....

V průběhu CA: potlačení nocicepce →→ **perioperační aplikace opioidů :**

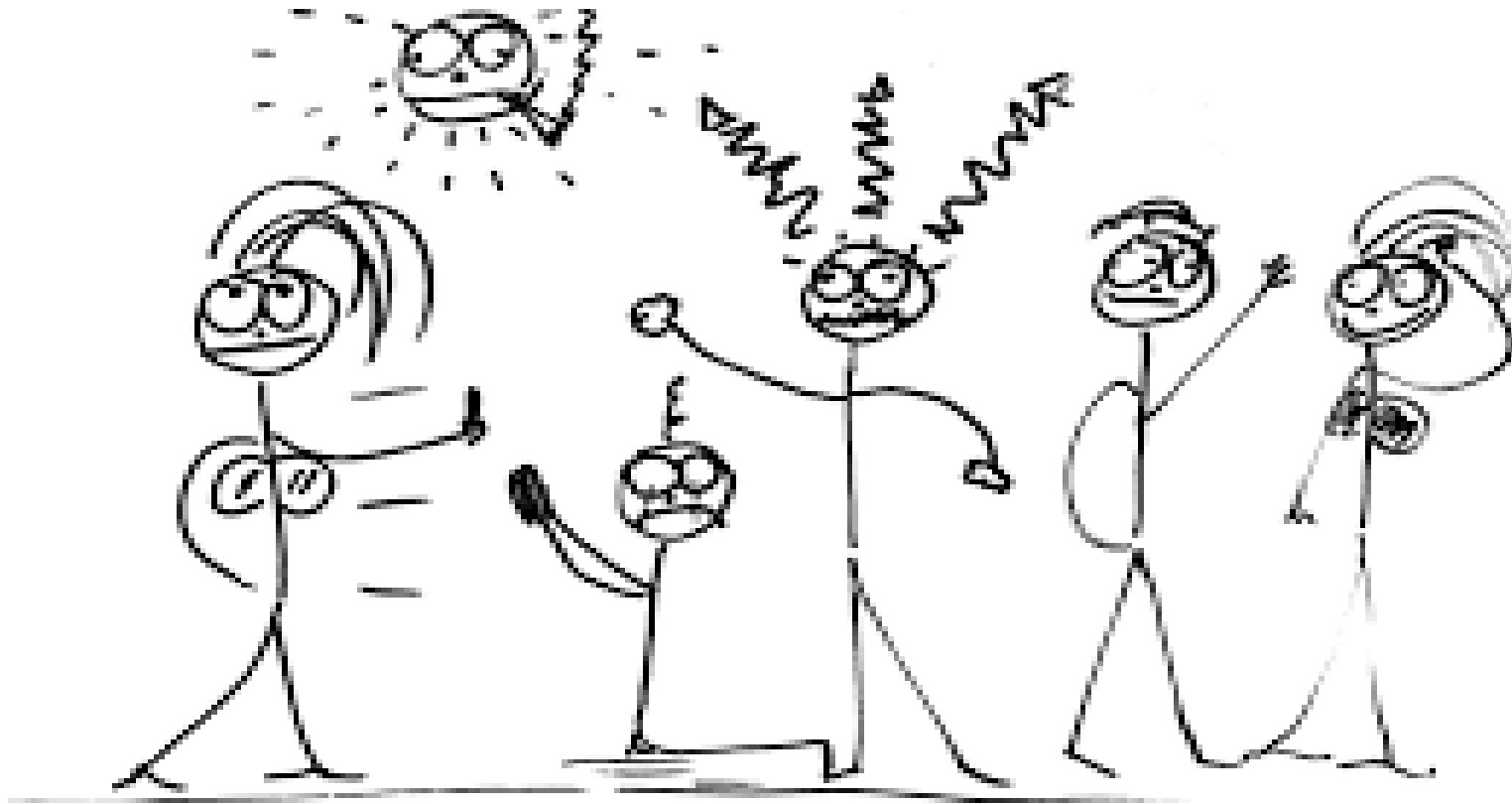
antinocicepce (úroveň analgezie) ↔ **nocicepce** (intenzita nociceptivní stimulace):

- (poddávkování opiáty x **euanalgesie** x předávkování opiáty)

[7,10]

Monitorování nocicepce

Dosud neexistuje žádný zlatý standard pro měření nocicepce



Review Article

Assessing pain objectively: the use of physiological markers

R. Cowen,¹ M. K. Stasiowska,² H. Laycock³ and C. Bantel⁴

1 Advanced Pain Trainee, 3 Welcome Trust Clinical Fellow, 4 Senior Clinical Lecturer, Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust, Faculty of Medicine, Imperial College London, Chelsea and Westminster Hospital Campus, London, UK

2 Advanced Pain Trainee, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK

Fyziologické markery pro hodnocení bolesti (podle cílového efektoru)

I. Využití změn v autonomním nervovém systému

- **Variabilita srdeční frekvence:**
 - Fourierův poměr nízkých/vysokých frekvencí
 - ANI
 - Kardiorespirační koherentní algoritmus
- **Index kardiovaskulární hloubky analgesie(CARDEAN)**
- **Chirurgický pletysmografický index**
- **Vodivost kůže**
- **Pupilometrie**

Fyziologické markery pro hodnocení bolesti (podle cílového efektoru)

II. Biopotenciály

➤ Spinální polysynaptický reflex:

- reflex nocicepční flexe

➤ Neuronální signalizace:

- laserem-evokované potenciály v ustáleném stavu
- single-trial laserem evokované potenciály
- oscilace v pásmu GAMA

Fyziologické markery pro hodnocení bolesti (podle cílového efektoru)

II. Biopotenciály:

➤ Zpracovaná EEG a fEMG:

- EEG
- Magnetoencephalografie
- BIS
- Entropy
- CVI

Fyziologické markery pro hodnocení bolesti (podle cílového efektoru)

III. Neurozobrazování

- pozitronová emisní tomografie (PET)
- BOLD fMRI
- funkční ASL(arterial spin labelling) MRI
- funkční spektroskopie v blízké infračervené oblasti

Fyziologické markery pro hodnocení bolesti (podle cílového efektoru)

IV. Biomarkery:

- změny hormonů a metabolismu
- koncentrace léků v místě účinku
- biochemické analyty
- mediátory zánětu

CNS: EEG-opioidy

- působí především na **subkortikální úrovni synergicky** s celkovými anestetiky, a proto EEG příliš neovlivňují: **monitorování nocicepce vyžaduje hodnocení subkortikální aktivity**
- při monitorování EEG: opioidy snižují hodnoty indexů hloubky anestezie, nebo při týchž hodnotách snižují pravděpodobnost probuzení.
- vyšší dávky opioidů oscilace EEG zpomalují, na **spektrogramu** snižují hodnotu SEF (Spectral edge frequency) a její kolísání
- ani ve vysokých dávkách však dostatečně nebrání somatickým reakcím na chirurgickou stimulaci, a proto je možná přesnější opačný názor, že **celková anestetika potencují účinek opioidů**

[6,7,13,14]

Závěr: monitory nocicepce:současnost

1.význam:

- ❑ snížení **peroperační stresové odpovědi** nad rámec pouhé kontroly hemodynamických parametrů
- ❑ možnost integrovat do uzavřených systémů pro podávání analgetik.....cílená preventivní analgezie(**pooperační péče**)

2.nocicepční monitory mohou být založeny na parametrech: ANS a CNS

3.metody založené na **CNS se však zaměřují na kůru a subkortex mozku, což je cílové místo pro analgetika.**→→ **monitorování CNS bude proto v budoucnu pravděpodobně nejrozšířenější metodou monitorování analgezie a nocicepce během CA**



Cite



Share



Favorites



Permissions

FEATURED ARTICLES: NARRATIVE REVIEW ARTICLE

Depth of Anesthesia and Nociception Monitoring: Current State and Vision For 2050

Laferrière-Langlois, Pascal MD, MSc, FRCPC^{*,†}; Morisson, Louis MD, MSc, DESAR[†]; Jeffries, Sean MSc[‡]; Duclos, Catherine PhD[†]; Espitalier, Fabien MD, PhD, DESAR[§]; Richebê, Philippe MD, PhD, DESAR^{*,†}

Author Information

Anesthesia & Analgesia 138(2):p 295-307, February 2024. | DOI: 10.1213/ANE.0000000000006860

BUY

CORRESPONDING ARTICLE

INFOGRAPHIC

Metrics

[23]

Co může přinést budoucnost?



"Vždy přeceňujeme změny,
které nastanou v příštích 2 letech,
a podceňujeme změny, které nastanou v příštích 10.,,

Co může přinést budoucnost?

❑ **software a hardware monitorů:** pomohou **individualizovat indexy monitorů podle konkrétních podmínek pacienta:**

- věk
- příslušné komorbidity
- chronické užívání psychoaktivních léků (antidepresiva, léky na spaní)
- použité strategie anestezie.

Co může přinést budoucnost?

□ díky znalosti:

- věku pacienta
 - extrakci signatury DSA z EEG
 - znalost anestetika
- vyberou vhodný algoritmus spojený a s tím související **anestetickou strategií** (TCI pumpy)

Monitory by neměly být „slepé“ vůči charakteristikám pacienta

Monitor indexu NOL

- ❑ by například mohl sám navrhnout vynechat **variabilitu intervalu RR**, pokud má pacient kardiostimulátor, detekovanou jako nepřítomnost jakékoli variability po delší dobu
- ❑ použít alternativní integrovaný algoritmus

Co může přinést budoucnost?

❑ Systémy s uzavřenou smyčkou budou kontinuálně modulovat rychlost podávání anestetické medikace na základě:

- DoA
- monitorů nocicepce.

❑ Optimální rozsah určí:

- lékař
- integrovaný systém podpory rozhodování (DSS), který preventivně extrahuje digitální podpis z elektronického zdravotního záznamu pacienta

-

Co může přinést budoucnost?

❑ Nesrovnalosti mezi očekávaným vývojem stavu pacienta a stavem monitorovaným spustí novou sadu alarmů naznačujících **kontextualizované komplikace**:

- od situace **tak jednoduché**: ztráta nitrožilního přístupu
- až po něco **tak složitého**: podezření na nedignostikovanou stenózu karotidy. s mozkovou anoxií **[23]**

❑ **POZ: pojem kontextualizace**:

- Proces aktivního vytváření ↗ kontextu. Zatímco pojem kontextu je v zásadě statický, pojem k. vystihuje to, jak se něco stává kontextem pro něco jiného, přesněji řečeno, jak sociální aktéři (např. mluvčí) toto stávání se kontextem v komunikaci uskutečňují.

Co může přinést budoucnost?

❑ Hardwarové komponenty:

- miniaturizace monitorů
- eliminace či redukce počtu drátů
- ❑ integrace v současné době odlišných hardwarových systémů, které umožňují monitorování více parametrů s menším počtem zařízení aplikovaných na pacienty
- příklad ze současnosti: qNOX i qCON: poskytují simultánní informace o nocicepci i o DoA
- ❑ kombinace monitoru periferního autonomního systému se saturací kyslíkem a potenciálně nějakou analýzou srdečního výdeje
- ❑ integrací neuromuskulárního monitorování s frontálními elektrodami pro DoA

Co může přinést budoucnost?

❑ Poskytování anestezie budou i nadále ovlivňovány modifikací chirurgických technik, které progresivně upřednostňují **minimálně invazivní přístupy**:

- transapikální náhradě chlopně v kardiochirurgii
- endovaskulární protéze aorty namísto otevřené břišní operace
- kryogenní obliteraci renální neoplazie

❑ **snižují naše požadavky na celkovou anestezii**

❑ **zkrácená doba rekonvalescence**

→ → **zaznameneáme u mnoha operací odklon od CA:**

- **požití monitorů DoA a nocicepce:** bude nutné přizpůsobit stavu analgosedace:
např. index BIS mezi 60 a 80

[23]

- .

Model Generative Pretrained Transformers 4 (GPT4)

- ❑ rozhraní založené na chatu, které je schopné odpovídat **na jakékoli otázky koncových uživatelů**: psaní básně, shrnutí článku nebo řešení abstraktnějších koncepčních otázek.
- ❑ GPT4 nyní dosahuje u některých zkoušek než 90. percentil nebo více,
- ❑ konkurenceschopný v matematických soutěžích a dokonce získal úctyhodnou pověst jako správce vína, když složil úvodní zkoušku Sommelier.
- ❑ podobný výkon lze pozorovat u zkoušek z biologie, ekonomie a historie.
- ❑ i když tento algoritmus **stále ve 20 % případů vytváří chyby** vymyšlením faktů, což je chování zvané „halucinace“, jeho **síla spočívá v jeho schopnosti učit se z obrovského množství informací a zhušťovat je do krátkých relevantních odpovědí.** [23]

Model Generative Pretrained Transformers 4 (GPT4)

- ❑ do roku 2050 předpokládáme, že tyto technologie budou vystaveny:
 - vědecké lékařské novým poznatkům
 - nezpracovaným datům elektronických zdravotních záznamů pacientů po celém světě.
- ❑ **Etické překážky** týkající se dostupnosti těchto citlivých dat budou řešeny různými strategiemi
- ❑ **standardizace způsobu**, jakým jsou medicínská data hlášena po celém světě:
- ❑ rychlé křížové trénování četných algoritmy, které umožní **vývoj nových biotechnologií a vývoj nových léků.**

Personalizace anesteziologické péče-do roku 2050(nebo dříve?)

□monitorování **genomu**

pacientů nebo jejich **konektomu**

□mapování **mozkových synapsí**

(Konektom lidského mozku :

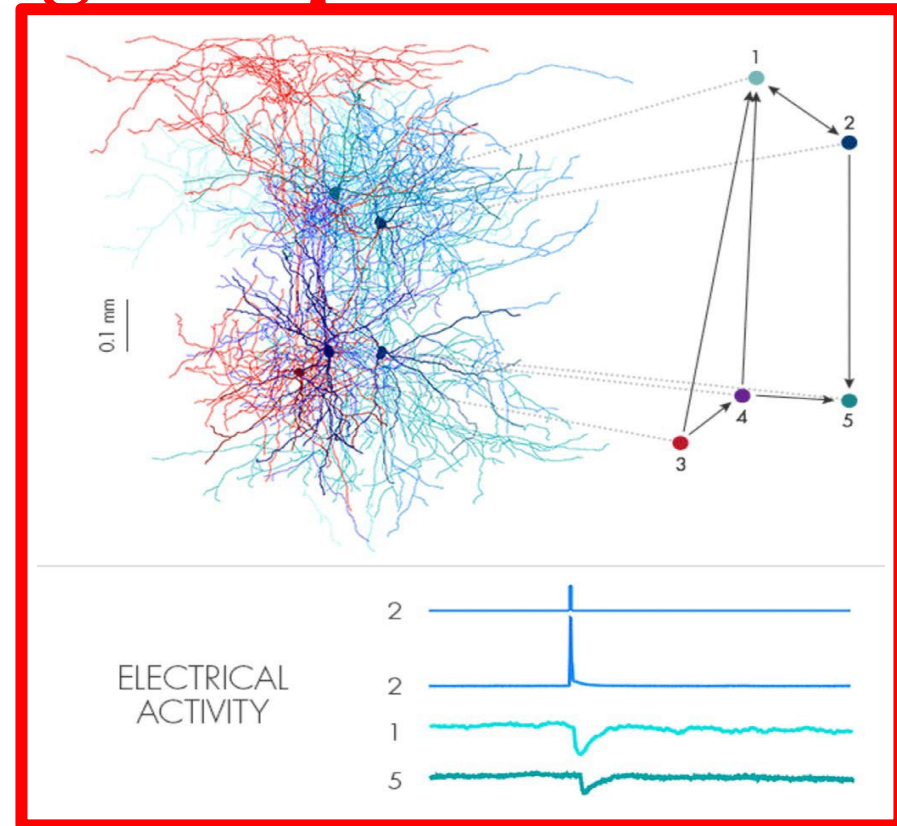
má vlastnosti takzvané sítě malého světa,

neboli small world network,

což je 12 let starý, velice plodný pojem.

Medical tribune 2010-F.Koukolík))

Vizuální zobrazení konektomu mapující spojení centrálního nervového systému a elektrické interakce



[23]

Monitorování DoA a nocicepce

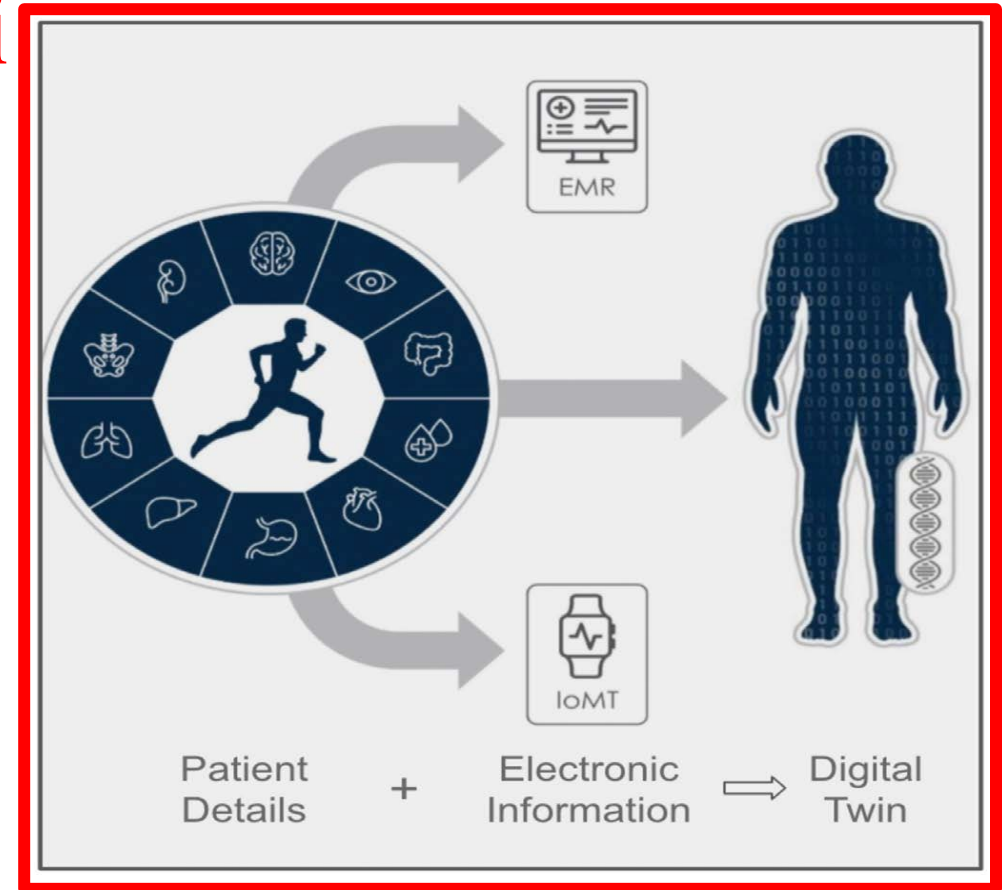
❑ S využitím instalace EEG s vysokou hustotou na pacienty pomocí rychlého rozhraní:

- helma
- průběžným hodnocením skutečných reakcí/skutečného jeho chování mozku

❑ **algoritmy umělé inteligence**, dříve vystavené konektomu milionů pacientů po celém světě, schopny monitorovat a křížově kontrolovat reaktivitu mozku na léky

Koncept digitálního dvojčete pro nepřetržitou personalizovanou simulaci

❑ Předchirurgické posouzení pacienta, ve kterém by bylo vytvořeno **digitální dvojče**, které by testovalo virtuální události před jejich výskytem.



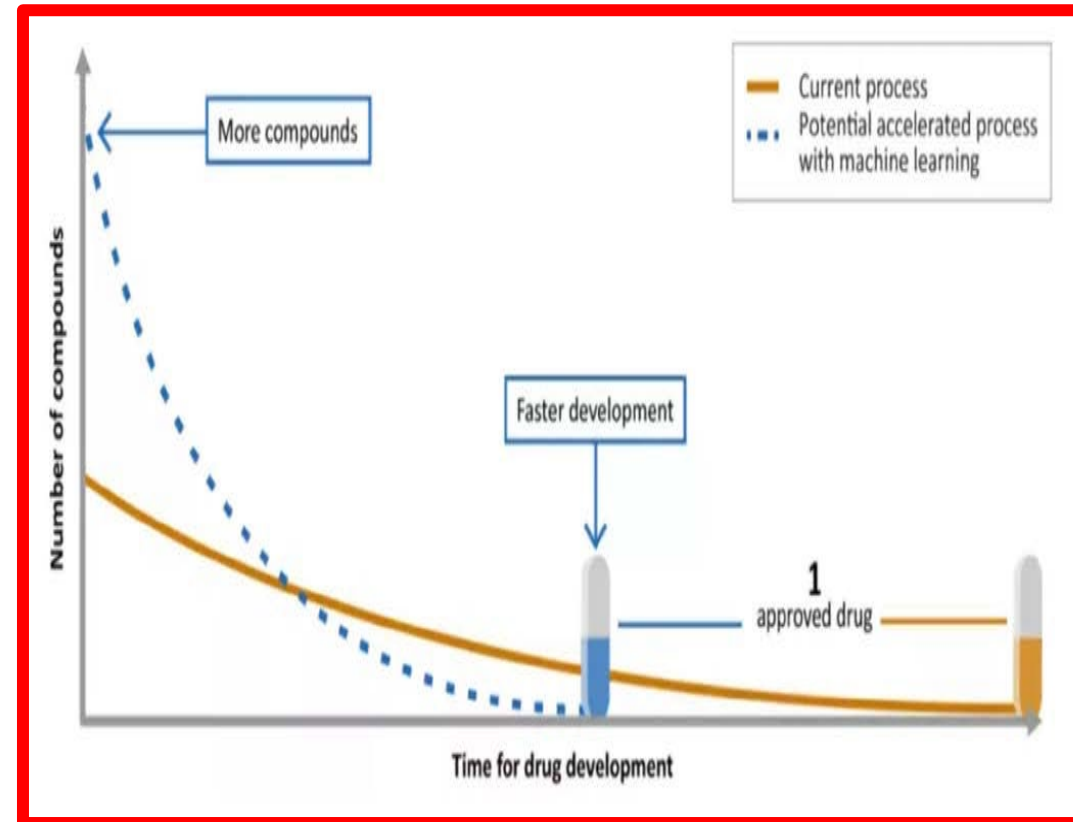
- **EMR:** elektronické lékařské záznamy; **IoMT:** internet lékařských věcí [23]

-

I.Průkopnická-nová analgetika

❑ s využitím:

- pokrok ve znalostech dráhy bolesti →
→ přesnější monitorování nocicepce
- molekulárního inženýrství
- zvýšeného výpočetního výkonu počítačů
- vývoje rozhraní mezi živými buňkami a elektronikou



- Grafické znázornění dopadu strojového učení na lékové inženýrství a čas na vývoj.
Zdroj: <https://www.gao.gov/blog/could-ai-help-create-new-medicines>. [23]

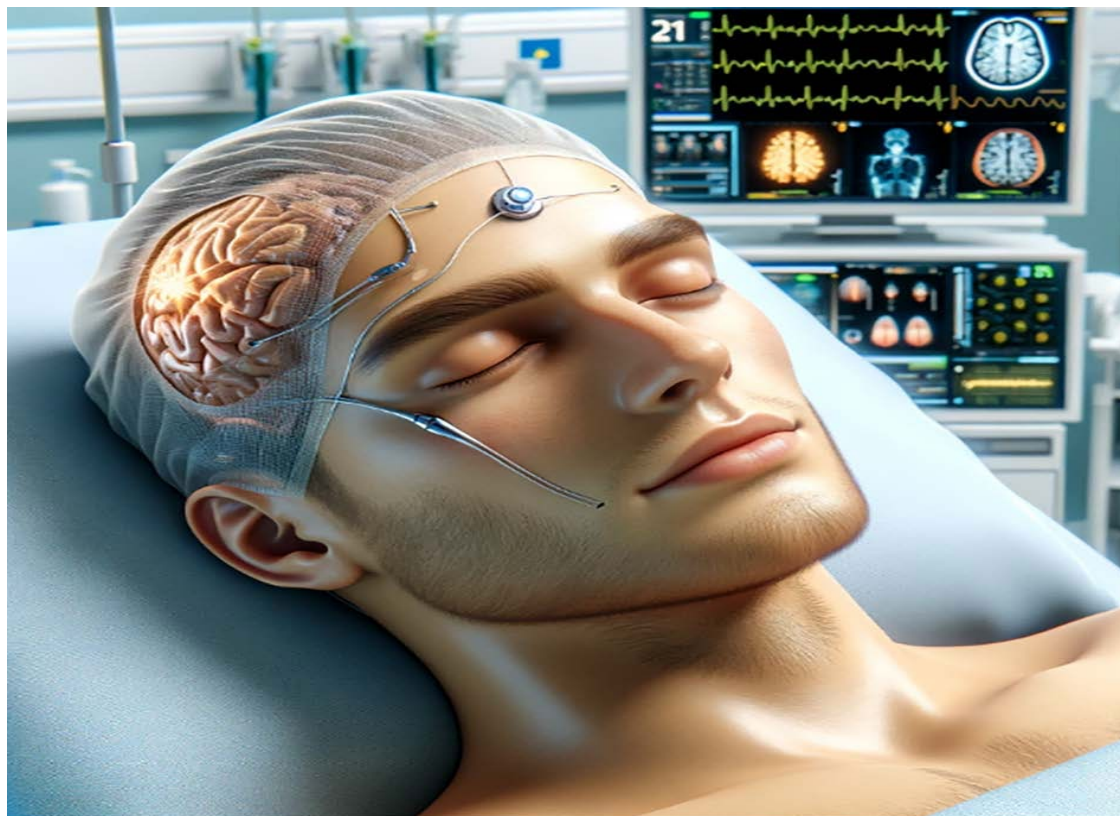
I. Ideální analgetikum

- ❑ předvídatelná kontrola bolesti
- ❑ bez vedlejších účinků: útlum dýchání, změny vědomí, nevolnost, svědění atd.
- ❑ umožnil by pacient byl mnoha operacích při vědomí a dostávat pouze mírnou anxiolýzu.
- ❑ možnost aplikace doma a ambulantně
- ❑ cílená **léčba konkrétního zdroje pooperační bolesti**, přičemž by schopnost cílit jiné zdroje bolesti zůstala nedotčená.
- ❑ využít **magnetické navádění** k dosažení koncentrace léku v blízkosti magnetu
- ❑ navrhnout syntetického agonistu i receptory a integrovat nebo genomicky exprimovat s receptory pouze v cílových buňkách

II. Modifikace neuronální depolarizace

- ❑ Zvýšením naší schopnosti propojit mikroelektronické systémy s biologickými procesy bychom mohli být schopni fyzicky **modifikovat neuronální depolarizaci**:
- **napodobit změny potenciálu buněčné membrány** vytvářené hypnotickými nebo analgetickými léky →
 - **ovládat nocicepci nebo vědomí na buněčné úrovni.**
- ❑ vývoj **digitálního neokortexu**, který by se propojil s **lidskou kůrou**, aby se zlepšila konektivita s digitálním světem.

II. Modifikace neuronální depolarizace



Znázornění **digitálního neokortexu s mikroelektronikou a biologickým rozhraním**. Zdroj: Vlajková loď technologie Synchron, Stentrode

[23]

II. Modifikace neuronální depolarizace

❑Zatím:

- „čtení“ mozkové aktivity za účelem manipulace s externími zařízeními, jako jsou **robotické končetiny**,
- přirozeným vývojem technologie je také „psaní“ **na neokortex**, a tedy přenášet **nové informace do mozku**.

❑CAVE: zcela nový soubor etických úvah, ale také přináší zcela nový soubor možností.

Řešení této otázky je nevyhnutelné, pokud chceme **propojit digitální svět s lidským mozkem**.

II. Modifikace neuronální depolarizace

❑ Vytvořit **rozhraní** ovládající vědomí a nocicepci:

- hyperpolarizací neuronů
- spouštěním akčních potenciálů.

II. Modifikace neuronální depolarizace

❑ V tomto scénáři by představa anestezie(CA nebo RA) mohla být **elektronicky řízený statický stav:**

- **chirurg:** operuje (nebo robot???)
- **nová fce lékaře:operátor:biofyzik-programátor-chemik??:**posuzuje integritu této nové anestezie
- **anesteziolog:** se zaměřuje na oživení a udržování funkcí orgánů.

❑ **DoA a monitorování bolesti :**

- **staly by se terapeutickými a normativními:** vytvářely by tento statický stav a monitorovaly by stabilitu tohoto statického stavu

III. Hypnóza a virtuální realita

❑ mohli by jsme přechodně **přivést vědomí do virtuální reality, zatímco provádíme procedury pacientovi**

❑ **další vzdálený směr:** který je v současnosti zkoumán pomocí :

- hypnózy
- virtuální reality (VR).

❑ **Virtuální realita:**

- již zavedená strategie rozptýlení ke snížení úzkosti z bolesti, zejména v pediatrii
- její **použití v současnosti zůstává omezeno** na menší výkony, včetně zajištění žilního vstupu, stomatologických zákroků, ošetření popálenin, onkologické péče a během regionální anestezie
- mohlo by být rozšířeno na větší spektrum výkonů

III. Hypnóza a virtuální realita



Předběžné znázornění pacienta v hypnóze a ponořeného do virtuální reality během „navození anestezie“ před chirurgickým zákrokem. Obrázek generovaný pomocí Midjourney, softwaru pro generování obrázků.

III. Hypnóza a virtuální realita

- ❑ **Hloubka CA** by se mohla vyvinout směrem k „úrovni ponoření“ do těchto VR
- ❑ v tomto hypotetickém scénáři by se současně **používaly monitory bolesti**: aby se zabránilo extrahování pacientů z alternativní reality kvůli nadměrným podnětům z „reálného světa“.



A Review of the Evolution of Anesthesia Objectives and Monitoring Strategies

Depth of anesthesia (DoA) monitoring and nociception monitoring play crucial roles in anesthesia care and patient outcomes during surgical procedures



Narrative review to:



Update clinicians on the evolution of DoA and nociception monitoring



Highlight the importance of delivering precision anesthesia using the latest technologies



Propose visionary ideas for the future of anesthesia

DoA monitoring



Involves measuring and assessing the level of anesthesia experienced by patients during medical procedures

Current strategies for monitoring



Monitoring through electroencephalogram (EEG) or processed EEG: The most investigated technique



Middle latency evoked auditory potentials

DoA monitoring enables:

- ✓ Reduction in anesthetics used
- ✓ Faster emergence
- ✓ Shorter stay in the post-anesthesia care unit
- ✓ Better hemodynamic control
- ✓ Reduction in the incidence of postoperative delirium

Inadequate DoA monitoring may cause:

- ⚠ Risk of awareness
- ⚠ Excessive administration of anesthetics
- ⚠ Perioperative neurocognitive disorders

Nociception monitoring

Involves assessing physiological processes related to pain transmission and modulation

Current strategies for nociception monitoring



Pupillometry



Analgesia nociception index



Surgical pleth Index



Nociception level Index

Nociception monitoring enables:

- ✓ Accurate identification of analgesic need
- ✓ Reduced consumption of opioids during surgery
- ✓ Lesser need for vasopressor administration
- ✓ Better hemodynamic profiles and fewer hypotensive events causing enhanced patient safety

Inadequate nociception monitoring may cause:

- ⚠ Poor pain management
- ⚠ Excessive opioid use
- ⚠ Persistent postoperative pain

The future of anesthesiology



In the next 10 years

- Personalized monitoring based on individual patient characteristics
- More advanced, self-aware, and prescriptive monitoring software
- Miniaturization and multimodal integration to reduce the number of monitoring devices
- Reduced need for general anesthesia by the use of minimally invasive surgical techniques and improved local anesthesia approaches



Hypothesis for 2050

- Near-perfect analgesic drugs
- Physical modulation of brain activity
- Hypnosis and virtual realities for pain and consciousness management
- Use of digital twin

The field of anesthesiology has continued to evolve to meet new challenges, with effective monitoring remaining essential for personalized care

v případě ev. zájmu o kompletní přednášku ohledně nocicepce mne
kontaktuje: jan.divak@fno.cz

Seznam použité literatury

1. ROKYTA, Richard; KRŠIAK, Miloslav; KOZÁK, Jiří (ed.). *Bolest: monografie algeziologie*. Tigis, 2006.
2. ROKYTA, Richard. Patofyziologie bolesti a její klinické aplikace. *Časopis lékařů českých*, 2018, 157.]
3. LAVAND'HOMME, Patricia. Perioperative pain. *Current opinion in Anesthesiology*, 2006, 19.5: 556-561.]
4. SILVERMAN, Sanford. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain physician*, 2009, 12.3: 679.

•

Seznam použité literatury

- 5.. ROGOZOV, V., et al. důležitost a možnosti peroperačního hodnocení nocicepce. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2020, 31.5: 225-232.
- 6.Horáček M.,Monitorování počítačem zpracovaného EEG v anestezii II,AaIM,2022/3-4,153-159
7. MARTINEZ-VAZQUEZ, Pablo; JENSEN, Erik Weber. Different perspectives for monitoring nociception during general anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2022, 75.2: 112-123.
- 8.JiaoY,HeB,TongX,etal.Intraoperativemonitoringofnociceptionforopioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva An- estesiol* 2019; 85:522–530.
- 9.Funcke S, Pinnschmidt HO, Wessler S, et al. Guiding opioid administration by 3 different analgesia nociception monitoring indices during general anesthesia alters intraoperative sufentanil consumption and stress hormone release: a randomized controlled pilot study. *Anesth Analg* 2020; 130:1264–1273.
- 10..Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth* 2019; 123:e312–e321.
- 11.Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology* 2017; 127:272–283.

Seznam použité literatura

12. LICHTNER, G., et al. Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 2018, 121.1: 291-302.
13. CONSTANT, Isabelle; SABOURDIN, Nada. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Pediatric Anesthesia*, 2012.
14. VELLY, Lionel J., et al. *Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2007)
15. JENSEN, E. W., et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2014, 58.8: 933-941.
16. STORM, Hanne. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2008, 21.6: 796-804.
- 17.. R.Černý,Využití nocicepčního flekčního reflexu s chronickou bolestí:Bolest,ročník 24,2021,str.125-129
18. LIM, Byung Gun. Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients. *Anesthesia and pain medicine*, 2019, 14.4: 380-392.

Citace

19..WU, Lei, et al. Prediction of hemodynamic reactivity by electroencephalographically derived pain threshold index in children undergoing general anesthesia: a prospective observational study. *Journal of Pain Research*, 2019, 12: 3245

20..SABOURDIN, Nada; CONSTANT, Isabelle. Monitoring of analgesia level during general anesthesia in children. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2022, 35.3: 367-373..

21.. MAURITZ, Maximilian D., et al. Prediction of nociception in children using the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index—a prospective exploratory observational study. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2021, 22.9: e461-e470.

22. COWEN, Ruth, et al. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*, 2015, 70.7: 828-847.

23: LAFERRIÈRE-LANGLOIS, Pascal, et al. Depth of anesthesia and nociception monitoring: current state and vision for 2050. *Anesthesia & Analgesia*, 2024, 138.2: 295-307.

Děkuji Vám za pozornost