

# Fotopletizmografsko ispitivanje simpatičke blokade izazvane lumbalnom epiduralnom anestezijom bupivakainom i S-(+) ketaminom

---

Mihaljević, Slobodan

Doctoral thesis / Disertacija

2006

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:519957>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





**Središnja medicinska knjižnica**

**Mihaljević, Slobodan (2006) *Fotopletizmografsko ispitivanje simpatičke blokade izazvane lumbalnom epiduralnom anestezijom bupivakainom i S-(+) ketaminom. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.***

<http://medlib.mef.hr/222>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Slobodan Mihaljević**

**Fotopletizmografsko ispitivanje  
simpatičke blokade izazvane  
lumbalnom epiduralnom anestezijom  
bupivakainom i S-(+) ketaminom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2006.

Disertacija je izrađena na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb

Voditelj rada: Prof dr. sc. Mate Majerović

Zahvaljujem se mentoru prof. dr.sc.Mati Majeroviću na podršci i vremenu koji je odvojio za ovaj rad.

U ovom radu dragocjenu pomoć mi je pružila supruga dr. Ljiljana Mihaljević.

## **Sadržaj:**

1. Uvod	4
2. Cilj istraživanja	23
3. Bolesnici i metode	24
4. Rezultati	32
5. Rasprava	68
6. Zaključci	82
7. Sažetak	83
8. Literatura	86
9. Životopis	96

## 1. UVOD

U svakodnevnoj anesteziološkoj kliničkoj praksi epiduralna anestezija je uobičajeni postupak. Osigurava odličnu analgeziju, postoperacijske komplikacije su manje, rijeđe se javljaju mučnina i povraćanje, te se brže uspostavlja postoperacijska funkcije crijeva.<sup>55</sup>

U epiduralni prostor daju se različiti lijekovi koji djeluju na paravertebralne spinalne živce, spinalne ganglije, dorzalne i ventralne spinalne korijenove te na medulu spinalis. Oni blokiraju senzorne i simpatičke niti ispod visine mjesta na kojemu je dat anestetik<sup>15</sup>. Aktivnost simpatikusa regulira tonus krvnih žila te je povezana sa hemodinamskim promjenama.<sup>15</sup>

Epiduralni simpatički blok smanjuje vazokonstrikciju krvnih žila kože donjih ekstremiteta dovodeći do:

- a) smanjenog otpora u arteriolama i većeg protoka krvi kroz njih
- b) veće količine krvi koja prolazi zbog nižeg tonusa mišićnog zida krvnih žila
- c) veće komplijanse krvnih žila (promjena volumena krvne žile/promjene jedinice tlaka) zbog udruženog smanjenja vaskularnog tonusa<sup>15</sup>.

Procjena promjena aktivnosti simpatikusa donjih ekstremiteta nakon simpatičke blokade važna je zbog kontrole štetnih učinaka na kardiovaskularni sustav.

Fotopletizmografija je metoda za istraživanje pulzacija krvnog volumena detekcijom i vremenskom analizom optičke radijacije, prezentira periodičke promjene transmisije svjetla kroz kožu koje nastaju zbog kardijalno induciranih promjena u tkivnom i arterijskom volumenu.<sup>84,85,86,105</sup>

Promjenjivost fotopletizmografskog signala je metoda za procjenu autonomnog živčanog sustava.<sup>82</sup> PPG parametri uzeti su kao mjera hemodinamskih promjena u donjim dijelovima tijela nakon simpatičkog bloka.

Jedan od lijekova koji se daje u epiduralni prostor je i S-(+) ketamin.

S-(+)-ketamin pri intravenskoj primjeni pokazuje simpatikomimetsko djelovanje koje je povezano s porastom krvnog tlaka, srčane frekvencije i minutnog volumena srca.

Povećana simpatička aktivnost rezultat je povećane koncentracije kateholamina. S (+) ketamin povećava mišićnu simpatičku aktivnost i održava neuralni odgovor na hipotenziju kod ljudi i to tako što inhibira i neuralni i ekstraneuralni prijenos kateholamina u plazmi i tako povećava koncentraciju kateholamina u plazmi.<sup>65</sup> Bolus aplikacija S-(+)-ketamina rezultira porastom adrenalina, noradrenalina, i kortizola, dok ACTH nebitno raste.<sup>4,5,6</sup>

Kateholamini u plazmi ne moraju sami biti uzrok kardiovaskularnih promjena, to može biti i stimulacija centralnih simpatičkih areala.<sup>4</sup>

Osim svog općeg anestetičkog djelovanja, ketamin ima i lokalno anestetско djelovanje<sup>46</sup>.

Nejasno je kako S-(+) ketamin u kombinaciji s lokalnim anestetikom bupivakainom djeluje na aktivnost simpatikusa pri epiduralnoj primjeni na centralnoj ili neuroaksijalnoj ravnini.

Fotopletizmografija nam omogućuje uvid u aktivnosti simpatičkog živčanog sustava nakon epiduralnog davanja S-(+) ketamina s bupivakainom.

## **Povijest**

Prvi radovi o pletizmografiji datiraju od 30-ih godina prošlog stoljeća. Istovremeno o tome pišu Molitor, Kniazur, Hanzlik<sup>82</sup>, kao o metodi za mjerenje promjena krvnog volumena u uški, pomoću izvora svjetla i foto-stanice. Radovi AB Hertzmana<sup>82</sup> su osobito važni u razvoju PPG. On 1937.godine opisuje u svom izvještaju metodu kao postupak za mjerenje promjena volumena krvi, uzrokovanu tjelesnim opterećenjem, hladnoćom i Valsavinim manevrom.

Mnogi autori demonstrirali su učinak vanjskih utjecaja na protok krvi. Pollard (1968. god) i Weinman sa suradnicima (1969. god) istražuju promjene volumena krvi Valsava manevrom.<sup>82</sup>

Kumazawa i suradnici<sup>2,82</sup> dokazuju ovom tehnikom da mentalna opterećenja (računanje) mijenjaju perfuziju u koži.

Istraživan je utjecaj medikamenata na perfuziju kože. Johnstone<sup>82</sup> je 1967. istraživao efekt sedacije sa haloperidolom, Ramsay i Challoner<sup>2,82</sup> (1969. god) dokazuju promjene perfuzije kože poslije davanja steroidnih preparata.

Objavljeni radovi iz ovog područja ograničeni su produkcijom, veličinom i osjetljivošću fotodetektora. Napretkom tehnologije poluvodiča provodljivost je bolja te senzori bolje provode, i dolazi do daljnjeg razvitka fotopletizmografije. Fotopletizmografija je tridesetih godina prošlog stoljeća bila poznata kao metoda za tehničko razumjevanje perifernog arterijskog pulsa. Korištena je za registraciju pulzacija kožnih arterija. Četrdesetih godina otkriva se njena primjenjivost za procjenu periferne mišićne venske pumpe.<sup>61</sup> Omogućuje brz, istovremeno i neinvazivni uvid u makro- i mikrocirkulaciju ispitivanog bolesnika<sup>2,15,82,84,85,86,105</sup>.

Fotopletizmografska mjerenja pružaju više mogućnosti; od određivanja frekvencije do detekiranja promjena kutane perfuzije. Fotopletizmografija omogućuje kvalitativno mjerenje tkivnog volumena krvi (volumena krvi u tkivu) koji raste za vrijeme sistole i to mjerenjem prijenosa svjetlosti kroz tkivo kao funkcije vremena<sup>82,83,84</sup>.

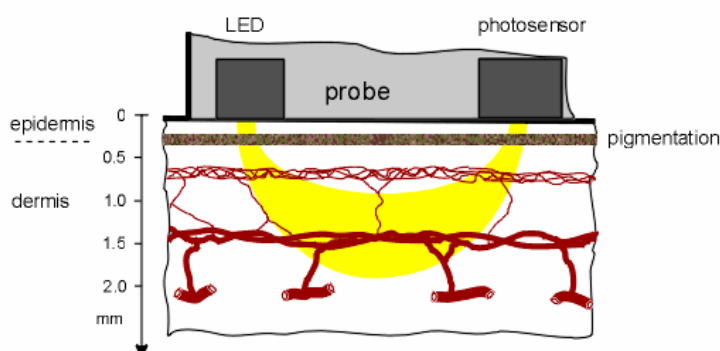
Postupak PPG objedinjuje mnoge prednosti: PPG ne zahtjeva invazivne zahvate, a nije povezan sa rizicima koji bi utjecali na zdravlje. U usporedbi sa drugim medicinskim postupcima istraživanja zahtjeva male tehničke i financijske troškove i daje odmah rezultate<sup>2,82,84</sup>.

## **PRINCIP FOTOPLETIZMOGRAFIJE**

### **Principi mjerenja:**

Princip fotopletizmografije sastoji se u odašiljanju i istovremenom mjerenju

iz tkiva vraćenog svjetla. Pri tom korišteni pletizmograf sastoji se od odašiljača svjetla (LED), senzora osjetljivog na svjetlo (fotosenzora) i dodatka, npr pribora za bilježenje.



slika 1

Izvor slike: <http://medis-de.com/en/ipg.html>

Odašiljač svjetla i fotosenzor mogu biti specifični za određene valne širine elektromagnetskog spektra, i omogućuju selektivno mjerenje pojedinih valnih dužina.

Svjetlost iz ovih spektralnih područja prolaskom kroz meka tkiva (kožu, mišiće, vezna tkiva) oslabi uz djelimičan prolazak<sup>2</sup>.

PPG sonda sadrži odašiljač svjetla i senzor za svjetlo koji su oblikom prilagođeni za pojedine dijelove tijela. Mjerenja na jagodici prsta ili ušnoj školjci daju najjače pulsne signale i najčešća su mjerna mjesta za pulsnu oksimetriju.

U osnovi, na svakom dijelu kože može se izmjeriti fotopletizmografski signal.<sup>58</sup> Optika i geometrija PPG sonde određuje postavljanje odašiljača i senzora svjetla. Pri tome se razlikuju metode transmisije i refleksije<sup>85</sup>. Kod metode refleksije postavljeni su odašiljač i fotosenzor na istoj strani probe. Kod transmisionne metode tkivo u kojem se mjeri je između fotosenzora i odašiljača. Svjetlo koje prodire u tkivo podliježe zakonima koji vrijede za elektromagnetske valove u medijima koji provode svjetlost. Ovi zakoni opisuju postupke refleksije, resorpcije i lomove svjetla.

Iz poznavanja optičkih osobina različitih tkiva i poznavanja ljudske anatomije izvodi se teorija o nastanku promjena PPG signala. Ova teorija je kontradiktorna i mnogo godina nakon uvođenja PPG metode<sup>2,85</sup>.

Osnovna ideja fotopletizmografije je u činjenici da hemoglobin u blizini infracrvenog spektra absorbira jače svjetlost nego druge strukture kože.

Svjetlost valne duljine od 900 nm prodire u kožu i tkiva ispod kože te se, ovisno o lokalnoj ispunjenosti krvlju, reflektira i registrira na mjernoj sondi. Osim toga pokazuje se velika razlika u osobini refleksije iz kože bez krvi i kože čije su krvne žile ispunjene krvlju. Krvlju ispunjene krvne žile u prosjeku 10 puta manje reflektiraju svjetlost nego one koje nisu ispunjene krvlju, a prikazuju se kao tamne linije na svijetloj pozadini.<sup>85</sup> (slika 2)



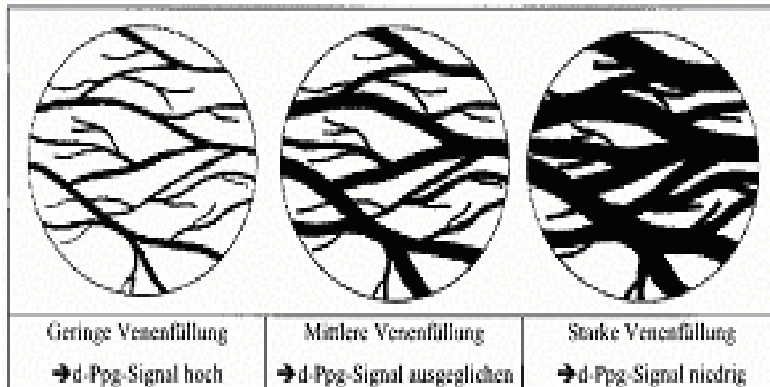


Abbildung 1

slika 2

Izvor slike: <http://medis-de.com/en/ipg.html>

Za vrijeme sistole krv se istiskuje iz lijevog ventrikula u periferni vaskularni sustav povećavajući tako sadržaj krvi u arterijama i posljedično smanjujući intenzitet svjetla koje se prenosi kroz tkiva<sup>83,84,85</sup>. Maksimalna vrijednost PPG signala pojavljuje se na kraju diastole kad je volumen krvi najmanji, jer je proporcionalna transmisiji svjetla na kraju diastole<sup>83,84,85</sup>. Promjene u volumenu krvi prsta nastaju zbog konstrikcije i relaksacije krvnih žila koje su predominantno pod utjecajem simpatičkog živčanog sustava<sup>43</sup>.

### AC i DC udio PPG signala

Od fotosenzora PPG mjernog sistema ukupni odaslani signal može se podijeliti u dva područja – AC signal (AC: alternating current - promjenjiva napona) i DC signal (DC :direct current - jednakog napona)

Kao AC signal smatraju se s pulsom sinhronne promjene signala. AC signal oduzima se od ukupnog odaslanoog signala, te se tako prima signal jednakog napona ili DC udio PPG signala.

DC signal u užem smislu označava od senzora odaslane absolutne jednake vrijednosti napona. Promjenjivi naponski signali nižih frekvencija, definirani kao signali sa tipičnom frekvencijom nižom od frekvencije pulsa, npr. uzrokovane disanjem, označavaju se kao dio DC signala. DC signal je ovisan od jačine emitiranog svjetla iz ispitivanog tkiva i konstantan je za ispitanike na jednom mjestu ispitivanja<sup>2</sup>.

### NASTANAK PPG SIGNALA

Kod nastajanja PPG signala bitni su sljedeći čimbenici:

#### 1. Arterijski sistem

Senzorom PPG signala mjeri se sa pulsom sinhrono slabljenje intenziteta svjetla. To znači da svaki arterijski pulsni val vodi do periodičkog pada izmjerene emisije svjetla<sup>85</sup>. Kao uzrok navodi se povećanje broja eritrocita sinhrono puls, u tkivu od kojeg se reflektira svjetlost. Eritrociti absorbiraju svjetlost specijalno u crvenom i infracrvenom području. Za objašnjenje

porijekla PPG signala postavlja se pitanje u kojem dijelu istraživnog tkiva dolazi do pulsu sinhronih promjena eritrocita.

Putevi strujanja krvi mogu se pri tom razdijeliti grubo u područje kapilara, arterijskih i venskih krvnih žila.

Dagros<sup>29</sup> je radio mikroskopska ispitivanja koja su pokazala da samo u *arterijskim* dijelovima žilnog sustava postoje s pulsom sinhrona promjena promjera krvnih žila i s tim u svezi volumena krvi, tako da se porijeklo PPG signala pripisuje *arterijskim volumnim pulsacijama*.<sup>2</sup>

## 2. Kapilare

Fotopletizmografsko mjerenje na površini kože uspoređivano je s invazivnim metodama za određivanje perfuzije kože. Usporedba pokazuje da PPG mjerenja koreliraju sa perfuzijom istraživnog kožnog areala<sup>2,85</sup>.

Korištene valne dužine mogu imati utjecaja na prodor u dubinu, odbijanje i primanje svjetla natrag i, stim u svezi, mogu se selektivno istražiti različite strukture.

Dok PPG posredstvom infracrvenog svjetla daje objašnjenja o ukupnoj perfuziji kože, moguće je procijeniti zelenim svjetlom selektivno perfuziju površnih kapilara kože. Također se sa ovim kapilarno selektivnim malim valnim dužinama proizvodi pulsatilni PPG signal<sup>48</sup>.

## 3. Arteriovenski shunt kože

Mnogi podržavaju tezu da struja krvi kroz arteriovenski shunt kože ima glavni udio u nastanku PPG signala. Uglavnom *simpatički inerviran shunt* sudjeluje u regulacije topline kože. Ugodna temperatura okoline pridonosi 80% udijela protoka ukupnog volumena krvi kože kroz arteriovenski shunt. Propusnost mišićnog i veznog tkiva za svjetlo ovisna je od korištenih valnih dužina. Mjerna dubina senzora isto tako ovisna je od korištenih valnih dužina. PPG signal korelira u blizini infracrvenog svjetla sa ukupnom perfuzijom kože. Ovo je dokazao Hales<sup>48</sup> sa suradnicima usporedbom invazivnim mjerenjima perfuzije posredstvom markirane mikrosfere u ispitivanjima na životinjama<sup>2,48,85</sup>.

Arteriovenski shuntovi leže oko 0,1-1,5 mm ispod površine kože. Sarah<sup>2,85</sup> i suradnici su prihvatili dubinu prodora od 3 mm kao infracrveno područje rada PPG senzora.

## 4. Vene

Kim<sup>63</sup> i suradnici vide porijeklo PPG signala u venskom dijelu vaskularnog bazena, arterijske pulsacije prenose se kroz arteriovenske shuntove, prouzročite u njima periodičke promjene volumena krvi. Ova teorija pripisuje arteriovenskom shuntu nosivu ulogu u nastanku PPG signala. Shunt provodi pulsatilnu arterijsku struju krvi dalje u veno-venozni sustav. Volumna pulzacija dolazi pri tom na osnovi znatno veće komplijanse prije svega u venskom dijelu vaskularnog bazena. Istraživanja provedena od strane Arosa<sup>28</sup> ne potvrđuju ove mehanizme *in vivo*.

## 5. Eritrociti

Dok naprijed izložene teorije za nastanak PPG signala uzimaju promjene volumena sinhrono s pulsom, uz to (ili: u tome) učestvuje također broj eritrocita po izmjerenom tkivu, pri čemu se iskovao izraz volumni puls.

Navode se osim toga i druge fizikalne osnove za nastanak PPG signala.

Krv je sastavljena iz tekuće faze, krvna plazma sa mnogobrojnim otopljenim tvarima (npr elektroliti, glukoza, lipidi) i iz netopivih sastavnih dijelova. U njih ubrajamo uglavnom stanice (eritrocite, leukocite, trombocite).

Lipidi se omataju ovojnicama od glikoproteina, fosfolipida i kolesterina i transportiraju u krvi (npr hilomikroni sa promjerom od 60-75 nm).

Veličina ovih različitih dijelova pokazuje velike individualnosti i varira osobito ovisno od starosti i općeg stanja. Krv ima, na temelju sastava, veoma kompleksne fizikalne i osobite optičke osobine. Na ovo osobit utjecaj imaju eritrociti, koji čine veliki udio korpuskularne frakcije. Mnoge kliničke slike na pr. leukocitoza ili anemija pokazuju bitne promjene sastava krvi i također imaju utjecaj na optičke osobine krvi.

Fluidno – mehaničke osobine krvi su ovisne od sastava krvi i specijalno od osobine eritrocita koji mjenjaju forme i sposobnosti agregacije.

Iz istraživanja protoka krvi poznato je kako ovo ima utjecaj na otpor protoku. Također, promjene električne impedance žilne mreže nastaje efektima ovisnim od strujanja eritrocita<sup>82,2</sup>.

U istraživanjima *in vitro* pokazalo se da se optičke osobine krvi mjenjaju ovisno o protoku.

Brzina protoka krvi kroz uski lumen mijenja resorpciju i refleksiju padajuće svjetlosti. Kod periodičkih promjena brzine protoka također nastaju periodičke promjene optičkih osobina koje se *in vivo* opažaju sa PPG.

Mikroskopska istraživanja pokazuju da je znatan udio PPG signala prouzročen promjenama protoka koji prouzroči promjene optičkih osobina; isto tako i od pulsatile brzine protoka kroz periodičke promjene volumena krvi.<sup>2</sup>

## MJERNO PODRUČJE PPG

Mjerno područje PPG senzora definirano je oko 0,1-3,1 mm. Njegov utjecaj na PPG signal nije podjednako raspodjeljen na cjelokupno mjerno područje već mu je maksimum kod prodora u dubinu od otprilike 1 mm. Krvno-žilni pleksus kože, koji protječe u ovom području, daje maksimalni doprinos osjetljivosti. Dubina prodora svjetlosti varira u ovisnosti od individualnih karakteristika sonde. Isto tako utjecaj imaju valna dužina korištenog izvora svjetlosti, razmak između izvora svjetlosti i fotodetektora na površini sonde, pravac ravnine i otvoreni kut svjetlosnih zraka i veličina mjerenog područja kože. Kod razmaka između izvora svjetlosti i detektora koji je veći od 3 mm, obuhvaćeni su signali iz dubokih kožnih pleksusa, pri čemu se manje detektiraju odnosi kožnih kapilarnih područja<sup>82</sup> (slika 3).

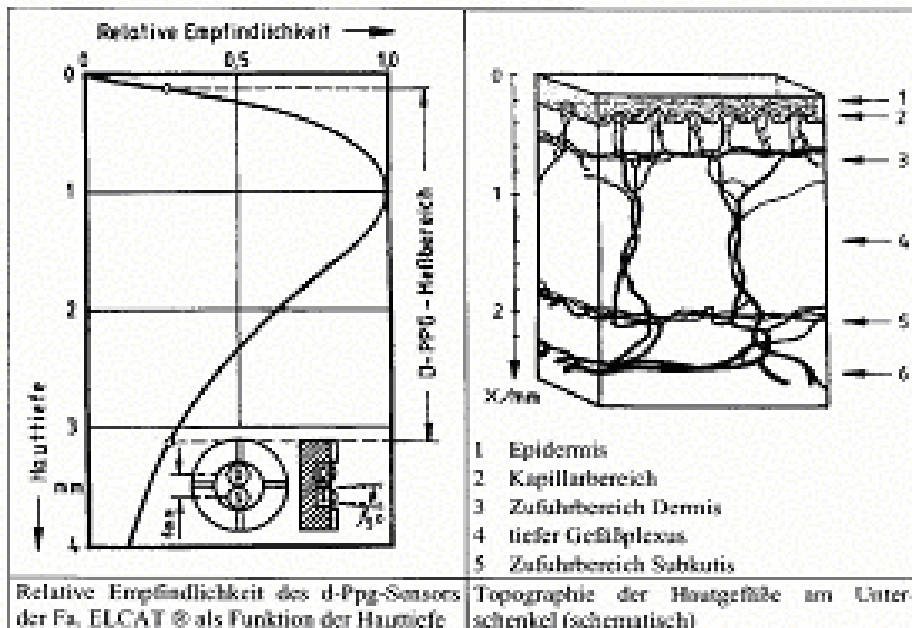


Abbildung 2

Abbildung 3

slika 3

Izvor slike: <http://www.medis-de.com/en/ipg.html>

## USPOREDBA IZMJERENIH PPG SIGNALA

DC dio ali također i AC dio PPG signala ovisni su od korištenog mjerenog sustava.

Napon isporučen od senzora ovisan je od jačine svjetla, valne dužine svjetla, kontakta odašiljača svjetla na tkivo, kontakta tkiva i fotosenzora, tlaka fotosenzora na tkivo, spektra osjetljivosti fotosenzora i pojačanja izmjerene napona. Iz ovih osnova isključuje se usporedba apsolutnih vrijednosti napona različitih mjernih sustava. Anatomske varijacije, kao forma i veličina prsta ispitanika, imaju učinak na postavljanje i kontakt senzora i tako utječu na PPG signal. Isto tako, kod korištenja jednakih mjernih sustava, i kod pravilno postavljenog senzora ali promjenjenog kontakta senzora i tkiva npr. na temelju vlažnosti, može doći do promjene prenošenja svjetla između tkiva i PPG sonde. Ovo ima utjecaja na izmjerenu jačinu DC ali i AC signala.<sup>2</sup>

## PREGLED DOSADAŠNJE UPORABE PPG

PPG je korišten u mnoge svrhe i u raznim područjima medicine, kod kliničkih istraživanja na ljudima i životinjama. Ova ispitivanja dala su dijelomično objašnjenje pozadine i mehanizma PPG i dijelom se koriste da se objasne specifična pitanja dermatologije, neurologije, kirurgije i anesteziologije.

### PPG u plastičnoj kirurgiji

Postoje etablirane metode uz mjerenje kutane perfuzije kao UZV dopler ili laser dopler flowmetry (LDF) koje u plastičnoj kirurgiji mogu procjenjivati

uspjeh operacije te ujedno biti postoperacijski monitoring. Kao pogodna tehnika za pre- i postoperativnu kontrolu perfuzije kritičnih kožnih areala opisana je i PPG<sup>69</sup>.

Fotopletizmografija se koristi za rano prepoznavanje arterijskih i venskih komplikacija kod plastike režnjeva.<sup>82</sup>

### **PPG kod poremećaja autonomnog živčanog sustava**

Metoda PPG koristi se za ispitivanja kutane perfuzije tako da se može na pr. objektivirati Raynaudov sindrom. U jednom temperaturnom provokacijskom testu mjeri se vazokonstrikcija krvnih žila kože, te se ponovno mjeri poslije oporavka, poslije kraja stimulacije. Promjenjivost fotopletizmografskog signala je metoda za procjenu autonomnog živčanog sustava<sup>82</sup>. Analiza frekvencije sa PPG izmjerenom perfuzijom i snagom spektra PPG signala može se koristiti za dijagnozu dijabetičkih neuropatija<sup>104</sup>.

Fotopletizmografsko mjerenje koristi se i za mjerenje promjena totalnog i pulsatilnog volumena krvi nakon simpatičke blokade.<sup>14,16,18</sup>

### **PPG i hemodinamika**

PPG se koristi kao metoda hemodinamskog monitoringa. Iz lokalnih i signala dobijenih sa površine kože trebaju se dobiti podaci o zbivanjima u makroskopskom stanju krvotoka.<sup>2,1,104</sup>

Patridge<sup>90</sup> s uspjehom istražuje posredstvo PPG kao indikatora za intravazalni volumni status. Pri tom analizira vrstu signala sa periferno izmjerene PPG krivulje.

Ovadida<sup>2</sup> i sur. Uspoređuju rezultate PPG, LDF, i transkutane mjerenja parcijalnog tlaka kisika u svezi sa kontrolirano prouzročnim hemoragičkim stanjem šoka i slijedećom retransfuzijom. U ovim životinjskim eksperimentima dokazalo se, da od tri različita monitoringa, PPG predstavlja najosjetljiviji indikator za početak hipovolemijskog šoka.

### **PPG u anesteziologiji i intenzivnoj medicini**

Kirurški stimuli za vrijeme opće anestezije prouzroče promjene u PPG signalu i ovisni su od dubine anestezije bolesnika.

PPG promjene izražene su kao promjene frekvencije pulsa ili krvnog tlaka. Može se postaviti pitanje razvoja PPG metode kao moguće metode za monitoriranje dubine anestezije kod opće anestezije<sup>21</sup>.

Isto tako uspjeh simpatičkog bloka, npr. kod bloka ganglionu stelatuma, može se provjeriti pomoću PPG<sup>17,87</sup>.

U intraoperativnom monitoringu etablirane su metode sa PPG tehnologijom kao puls-oksimetrija ili kontinuirano neinvazivno mjerenje krvnog tlaka posredstvom Finapress.

Piepoli<sup>93</sup> i suradnici analizirali su periferni PPG signal kod septičkih bolesnika i koristili su ovu neinvazivnu metodu za prognoziranje ishoda.

### **Flebografija**

Punjenje venskih krvnih žila može se istraživati na osnovu DC udjela perifernog PPG signala. Porastom punjenja krvnih žila krvlju u istraživanom kožnom tkivu snižava se intenzitet reflektiranog svjetla.

Vensko punjenje i venski odliv iz ekstremiteta može se procijeniti preko perifernog PPG mjerenja i venskog zastoja posredstvom tlačnih manžeta.

Različitim eksperimentima možemo istraživati različite dijelove i funkcije venskog sustava: duboke i površne vene, stenoze i insuficijencije valvula<sup>40</sup>.

### **Arterioskleroza**

Za dijagnosticiranje i kvantifikaciju promjena na arteriosklerotičkim krvnim žilama koristi se PPG. Dikrotija unutar arterijskog pulsog vala daje zaključke o komplijansi žilnog sustava.<sup>1,104</sup>

Sa PPG možemo procijeniti arteriosklerotičke a također i medikamentozne efekte npr. nitrata na krvnožilni sustav.<sup>27</sup>

Analiza pulsog vala može se koristiti kao metoda izbora za procjenu arterijskog elasticiteta i rigiditeta.<sup>51,104</sup>

### **PPG signal kao sastavni dio pulsne oksimetrije**

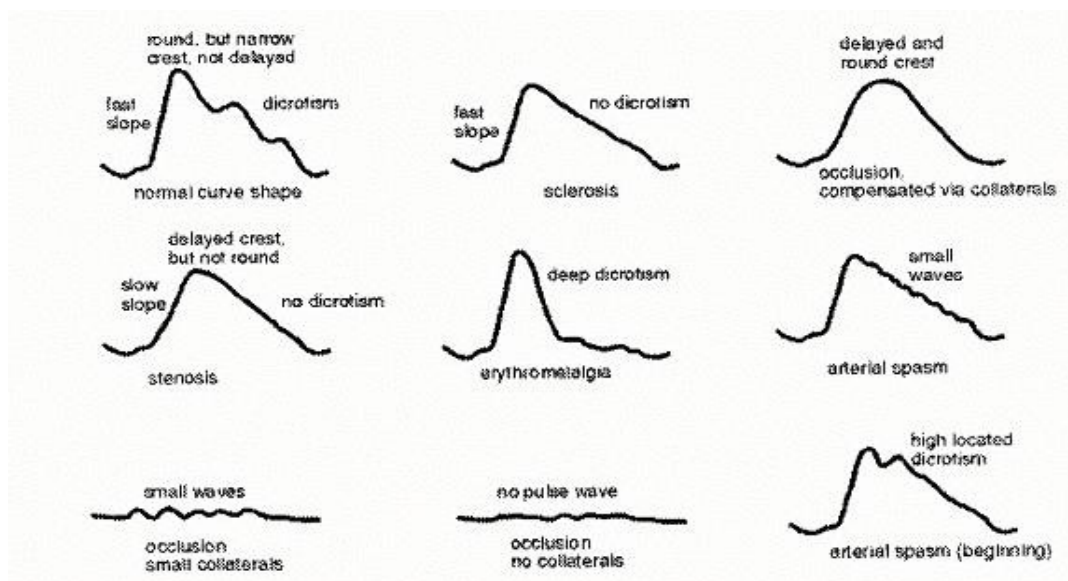
Pulsna oksimetrija predstavlja neinvazivnu metodu za mjerenje saturacije kisikom, koja se dijelom temelji na PPG i sastavni je dio rutinskog monitoringa.<sup>85</sup>

Pulsna oksimetrija bazirana je također na principima fotospektroskopije ali također i na fotopletizmografiji. Fotospektroskopija može opažati intenzitet reflektirano svjetla iz kože različitih valnih dužina. Ona koristi osobinu hemoglobina, koji oksidacijom mijenja spektar refleksije. Spektralnom analizom možemo izvući zaključak o udjelu desokigeniranog hemoglobina. Fotopletizmografija identificira puls unutar optičkog signala i tako odredi saturaciju u arterijskoj krvi.

Većina pulsni oksimetara daje pored arterijalne saturacije i frekvenciju perifernog pulsa kao zadanu vrijednost.

Vrijednost saturacije ne može se izračunati, kad se ne mogu u optičkom signalu razgraničiti pojedinačni pulsevi.<sup>66,2,8</sup>

## TIPOVI PPG KRIVULJE



slika 4

Izvor slike: <http://medis-de.com/en/ipg.html>

Anatomske ili funkcionalne promjene krvnih žila karakteriziraju se tipičnim oblicima krivulja (slika 4).

## EPIDURALNA ANESTEZIJA

Izrazi epiduralna anestezija, periduralna anestezija i ekstraduralna anestezija su sinonimi i označavaju anestetijski postupak u blizini kralježnične moždine kod kojeg se anestetik ili analgetik injicira u prostor koji obuhvaća duru.<sup>54</sup>

Kod epiduralne anestezije injicira se lokalni anestetik izvan dure u epiduralni prostor. Cilj anestezije je postizanje prolazne blokade živčanog sprovođenja živaca koji prolaze kroz epiduralni prostor. Kod epiduralne anestezije mogu se diferencirati različite funkcije provođenja i također isključiti po segmentima.<sup>54,65</sup> Epiduralna anestezija se koristi ne samo kod mnogobrojnih kirurških zahvata, već isto tako za smanjenje boli za vrijeme normalnog poroda te za zbrinjavanje akutne i kronične boli.<sup>91,108,110,116,120</sup>

Uporabom epiduralnog katetera moguće su dugotrajne blokade.

Postoji rizik od moguće ozljede medule spinalis kod neuspjele punkcije epiduralnog prostora. Vjerojatnost ozljede je kod pravilne tehnike i iskusnog anesteziologa izvanredno mala – u literaturi se navodi incidencija oko 0,01%-0,001%.<sup>68</sup>

## INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA EPIDURALNU ANESTEZIJU

### Aposlutne

- poremećaji koagulacije: T < 100.000, Quick < 50%, APTV > 20 sec
- terapija antikoagulasima
- tumori medule spinalis
- ekstremni i nefiziološki položaji, ekstremni Trendelenburg, položaj na trbuhu
- infekcija na mjestu punkcije
- dokazana alergija na lokalne anestetike
- odbijanje postupka od strane bolesnika

### Relativne

- neurološke bolesti; multipla skleroza, siringomijelija ...
- prolaps diskusa
- sepsa
- anatomske deformitete na mjestu punkcije
- nekooperativni bolesnici<sup>65,110,108</sup>

### Praktično značenje simpatikusa za epiduralnu (PDA) anesteziju

Različitim organima pripadaju različiti simpatički dijelovi medule spinalis, oni služe kao oslonac za utvrđivanje proširenosti anestezije kod potrebnih operacija. Klinička važnost simpatikusa je blokada preganglionarnih simpatičkih niti, koja dovodi do vazodilatacije u području opskrbe pogođenog vlakna<sup>65</sup>. Istraživanja na postganglionarnim vlaknima kože i mišićima nogu pokazuju potpunu blokadu simpatikusa za vrijeme lumbalne epiduralne anestezije.<sup>24</sup> Kod lumbalne epiduralne anestezije dolazi do refleksne stimulacije simpatikusa u neanesteziranim područjima.<sup>16</sup>

Poslije epiduralne anestezije dolazi do blokade simpatikusa u različitim regijama, što može dovesti, zbog povećanja venskog punjenja i Bezold-Jarisch refleksa, do hipotenzije i bradikardije sa povećanjem kontraktilnosti srca.<sup>77</sup> Simpatički živčani sustav u normalnim uvjetima igra bitnu ulogu za održavanje krvnog tlaka.

Blokada simpatikusa izaziva smanjenje tonusa krvnih žila i vazodilataciju, što može dovesti do pada krvnog tlaka. Unatoč tome, epiduralna anestezija ne uzorkuje jače padove krvnog tlaka kod kardiovaskularno zdravih, bez volumnog deficita.<sup>54</sup> Poslije blokade simpatikusa krvni tlak održava se drugim mehanizmima: RAAS, vazopresin i, eventualno, endotelin sustav.<sup>118</sup>

Epiduralna anestezija spriječava sekreciju kateholamina iz nadbubrežne žlijezde koji se javljaju zbog podražaja iz operacijskog polja. Epiduralna anestezija nema utjecaja na sekreciju kortizola, vjerojatno zato jer nisu blokirane aferentni putovi vagusa.<sup>65</sup>

Neuralna blokada izazvana injekcijom lokalnog anestetika odvija se u određenom redosljedu, koji se može klinički provjeriti:



1. preganglionarna simpatička vlakna ( dilatacija krvnih žila, toplina kože, eventualno pad krvnog tlaka)
2. temperaturna vlakna, hladnoća prije topline
3. vlakna za bol- ubod igle
4. vlakna koja vode jače bolove nego ubod igle
5. dodir
6. duboki senzibilitet
7. vibracije i osjet položaja <sup>65</sup>

Kod proširenja lokalnog anestetika postupno nastaje različita blokada.

Na mjestu visoke koncentracije lokalnog anestetika, svi modaliteti osjećaja i motorika potpuno su blokirani, dok su prema kranijalno blokirana još samo simpatička vlakna.

Kod dolazi do popuštanja blokade redosljed je obrnut, najprije se vraća motorika, potom senzibilitet te autonomne funkcije<sup>65</sup>. Blokada simpatikusa kod epiduralne anestezije nastaje u prosjeku za oko 25 minuta. Visina senzoričke blokade kod epiduralne anestezije odgovara visini simpatičke blokade.<sup>65</sup>

Zbog dugotrajne blokade preganglionarnih simpatičkih vlakana mora se računati sa dugotrajnim poremećajima regulacije krvnih žila.<sup>65</sup>

## **Bupivakain**

Loefgren<sup>70</sup> (1943. god) uvodi sa lidokainom prve aminoamidne anestetike. Prepoznaje pri tom opći princip građe lokalnih anestetika sa jednim lipofilnim i drugim hidrofilnim krajem koji su povezani sa esterskom ili amidnom vezom. 70-ih godina počinju i do danas traju rasprave o toksičnosti lokalnih anestetika dugog djelovanja.

Lokalni anestetici su tvari koji izazivaju reverzibilnu blokadu sprovodnog sustava intererakcijom s natrijskim kanalima u membrani živčane stanice. Blokada rezultira isključivanjem senzibiliteta i kod porasta koncentracije, isključivanjem motorike u inervacijskom području živaca. Neionizirana forma lokalnog anestetika ne prolazi kroz staničnu membranu, ionizirana forma je odgovorna za djelovanja s unutrašnje strane.<sup>34</sup> Hidrofobni i lipofilni aromatski dio molekule anestetika omogućuje prolaz kroz stanične membrane i pri tom određuje potenciju tvari<sup>106</sup>.

Mjera za topljivost u lipidima je koeficijent topivost ulje-voda koji korelira sa potencijom lokalnih anestetika.<sup>28</sup>

Natrijski kanal sastoji se od više podjedinica. Najvažnija podjedinica povezana s lokalnim anesticima je  $\alpha$ -1 glikoprotein sa molekularnom težinom 260.000,<sup>58</sup> sekvenca aminokiselina je otprilike 1950.<sup>87</sup>

Poprečni presjek kanala iznosi oko 8nm, otvor kanala oko 0,5nm.<sup>33</sup>

Razlikujemo četiri jedinice (D1-D4) koje sadrže 6 zavojitih segmenata (S1-S6).<sup>100</sup> Natrijski kanal kao napon ovisan ionski kanal u području segmenta S4 sadrži senzor napona.<sup>107</sup>

Regija između segmenata S5 i S6 sa svojom sekvencom aminokiselina služi kao selektivni filter za natrij.<sup>34</sup>

Određena konstelacija aminokiselina u segmentu S6 čini vezno mjesto za hidrofobe, koje interreagira sa pozitivno nabijenim veznim mjestom lokalnog anestetika.<sup>22</sup>

To rezultira padom akcijskog potencijala, usporenjem brzine porasta akcionog potencijala, povećanjem praga depolarizacije i padom brzine provodljivosti i produženjem refrakternog vremena.<sup>65</sup>

Da bi se postigla klinički efektivna blokada, mora se blokirati 80-90% natrijskih kanala jednog živca.<sup>38</sup> Bupivakain je dugodjelujući aminoamidni lokalni anestetik sa dugim nastupom djelovanja od pK-a vrijednosti od 8,1. Svi anestetici osim benzokaina su slabe baze i imaju pKa vrijednost između 7,6-9,1. Potencija lokalnog anestetika određena je topljivošću u lipidima, brzina nastupa djelovanja ovisi o pK-a vrijednosti i dužina djelovanja ovisna je o stupnju vezivanja na proteine.<sup>34</sup>

Toksična doza iznosi 3 mg/kg<sup>113</sup>, drugi izvori ograničavaju uporabu na 150mg.<sup>65</sup> U visokom postotku veže se na nespecifične vezne proteine; za albumin i  $\alpha$ -1 glikoprotein čak do 88-96%. Tvari sa visokim udjelom u vezanju za proteine vežu se duže na staničnu membranu i duže su prisutne u djelujućim koncentracijama na mjestu djelovanja.<sup>115</sup>

Razlaže se u jetri, konjugacijom s glukuronskom kiselinom sistemom P450. Glavni metabolit je pipecolyxylidin. Farmakokinetičke studije navode trikompartitni model eliminacije, sa intravazalnom distribucijom kao prvim korakom, distribucijom u dobro prokrvljene organe kao drugi, i manje prokrvljena tkiva kao treći korak (mast, mišići). Poluvrijeme eliminacije kod odraslih iznosi 2,7 sati, kod novorođenčadi 8,1h. Bupivakain dolazi u koncentraciji od 0,125%-0,75%; pogodan je za infiltracijsku anesteziju, epiduralnu anesteziju, spinalnu anesteziju i kao hiperbarni 0,5% bupivakain te za periferne živčane blokove. Dužina trajanja blokade ovisi o mjestu aplikacije, kod epiduralne iznosi vrijeme dvosegmentne regresije oko 2 sata<sup>3,48</sup>. Toksičnost bupivakaina procjenjuje se kao visoka. Konvencionalni bupivakain je racemat sastavljen od L-bupivakaina, i R-bupivakaina. Čisti S-enantiomer bupivakaina levo-bupivakain je manje toksičan,<sup>78</sup> iste potencije i djelovanja kao racemat.

Kinetika bupivakain-racemata na natrijskim kanalima srca označava se «fast in, slow –out». To dovodi, kod porasta srčane frekvencije, do akumulacije bupivakaina u sprovodnom sistemu srca.<sup>114,34</sup>

U protivnom se vezanje lidokaina na izoliranom srcu označava kao «fast-in, fast-out»<sup>114,34</sup>

Blokiranjem sprovodnog sistema srca pogoduje se razvoju “re-entry” mehanizama, koji mogu dovesti do ventrikularnih aritmija i fibrilacije klijetki. Ovi poremećaji ritma mogu se prezentirati kao rezistentni na terapiju, u liječenju mogu biti nužne sve terapijske mjere pa i uporaba mašine srce-pluća.<sup>70,80</sup>

Pored debljine živca u nastanku blokade bitno je prisustvo mijelinizirane ovojnice koja je bogata mastima. Mijelinizacija olakšava živčanu blokadu, jer se lokalni anestetici zbog njihove lipofilnosti odlažu u mijelinsku ovojnicu.<sup>45</sup>

Ovo objašnjava zašto preganglionarna simpatička B vlakna reagiraju osjetljivije na lokalne anestetike od tankih C vlakana.<sup>34</sup>

Postoje i specijalne varijante Na-kanala. Kod A $\delta$  i C vlakana pored klasičnih Na kanala imaju tetrodotoxin rezistentni Na kanale. To je razlog što je za blokadu C vlakana nužna veća koncentracija lokalnog anestetika a ne samo njihov poprečni presjek.<sup>88</sup>

## S-(+)KETAMIN

Izomer ketamina stvoren je od radne skupine i farmakologa Anthony J. Trevor u San Franciscu. U kliničku praksu uveli su ga Corsen i Domino<sup>31</sup>. Kliničko mjesto skicirali su Hempel i Kuhn 1997.<sup>4</sup>

Derivat fenciklidina, u potrebi je od 1969 (Njemačka). Radi se o brzo djelujućem medikamentu čiji efekt isto tako prolazi relativno brzo redistribucijom u mišiće i masno tkivo.

Fizikalne i kemijske osobine ketamina::

Kategorija	ketamin hydrochlorid
kemijske oznake	2-8o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon hydrochlorid
relativna molekularna težina	274,19 g/mol
Opis	bijeli, kristalni prašak sa slabim karakterističnim mirisom
Topljivost	Topljiv u vodi, metanolu i etanolu
Ph	3,0-4,5
pKa	7,5
log(p)	2,18
Chiralitet	chiralni centar nalazi se na C2 atomu cikloheksanonskog prstena, te mogu postojati dva enantiomera S-(+) i R(-)

tablica 1

(podaci iz certifikata od Gödecke/Parke-Davis, Freiburg)

### Farmakološki profil S-(+) ketamina

Kako je navedeno u tablici 1 ketamin ima chiralni centar. Biokemijski racemat se sastoji od jednakih količina optičkih enantiomera, desnog S(+) i lijevog R(-).

Crossen i Domino<sup>31</sup>, 1966 godine utvrdili su izraz disocijativna anestezija.

Ne nastaje u potpunosti senzorička blokada, već u fazi buđenja dolazi do promjenjenih moždanih reakcija, koje se ispoljavaju psihotičnim, nemirnim i ugrožavajućim osjećajima. Više radnih skupina neovisno je dokazalo da S(+) ketamin u postoperacijskoj fazi izaziva mnogo manje psihomimetske smetnje od R(-) enantiomera<sup>49,91,32</sup>.

Učinak ketamina počiva na djelovanju na različitim receptorskim sistemima.

To uključuje GABA, NMDA, nonNMDA, opijatski, nikotinski acetilkolinski, muskarinski acetilkolinski, monoaminergički receptori, glutamat NO cGMP sistem i napon-ovisni (voltažno ovisni) ionski kanali. Ne postoji sumnja da centralnu ulogu za analgeziju, amneziju, anesteziju i psihomimetska djelovanja imaju NMDA receptori (N-methyl- D-Aspartat).<sup>64</sup>

Ova vezna mjesta prepoznaju se kao postsinaptička neuronalna mjesta djelovanja ketamina kod smanjenja podražaja u CNS-u.<sup>64</sup> Unutar ovog receptora postoji phencyclidin-receptor, specifično vezno mjesto za receptor<sup>114</sup>, i preko njih nastaje nekompetitivna inhibicija NMDA agonista.<sup>109</sup> Čisti NMDA antagonisti na spinalnoj ravnini su loši analgetici, analgetski efekt ketamina vjerojatno se temelji na dodatnim cerebralnim efektima.<sup>64</sup>

Studije koje su provedene, a imale su za cilj istražiti različit utjecaj ketaminskih enantiomera na različite receptore, daju sljedeće važne rezultate:

- 1.S-(+) ketamin veže se 2-3 puta jače na opijatne receptore nego njegov R-(-) enantiomer.
- 2.S-(+)ketamin pokazuje afinitet za fenciklidinsko vezno mjesto NMDA receptora, afinitet četiri puta jači nego R-(-)enantiomer.<sup>4,121</sup>
3. različito se utječe na ponovno primanje kateholamina na simpatičkoj pukotini neurona. S-(+) ketamin inhibira neuronalno ponovno primanje ali i ekstraneuronalno primanje kateholanima dok R-(-) inhibira samo neuronalno ponovno primanje kateholamina.
- 4.Oba enantimera mogu blokirati kalcijeve kanale perifernih živaca.

Pored općeg anestetskog djelovanja, ketamin ima i lokalno anestetsko djelovanje. Studija koja se provodila za vrijeme rata u Kambodži, pokazuje lokalni anestezijski učinak.<sup>20</sup> Intratekalno davanje ketamina vodi ka senzoričkoj i motoričkoj blokadi. Rezultati radne skupine Kathrivela<sup>4</sup> izještavaju da kod kombinacije ketamina (25mg) i bupivakaina (7,5mg) možemo reducirati intratekalno datu količinu lokalnog anestetika. Intratekalna aplikacija analgetski djelotvorne količine od 30 mg ketamina daje koncentraciju u likvoru od 150 µg/ml.<sup>4</sup>

Ova koncentracija je osim toga veća nego ona koja se koristi za interakciju sa opijatima<sup>38</sup> i NMDA receptorima.

Vidljivo smanjenje boli naprotiv možemo postići sa većim količinama (25-30 mg) ketamina.<sup>4,120,123</sup>

Brock-Utne<sup>104</sup> i sur. istraživali su kako sigurno se ketamin kod intratekalne aplikacije vlada, i da li mogu nastati kakve promjene ovom tehnikom. Došli su do zaključka da davanje sa ili bez konzervansa ne daje oštećenja medule spinalis majmuna.

## **Farmakokinetika**

Identično se ponašaju i R-(-) i S-(+) ketamin. Kod mačaka poslije subkutane aplikacije 7 mg/kg ketamin racemata, S-(+) ketamina i R-(-) ketamina opažaju se slične linije koncentracije nepromjenjene tvari u mozgu i plazmi.

Istraživanjem na mačkama utvrđeno je da metabolit II derivat cikloheksena nastaje iz norketamina hidrosilacijom i eliminacijom vode manje je koncentriran poslije S-(+) nego R-(-) ketamina, a ta razlika u koncentraciji u mozgu nije prisutna.<sup>77</sup>

U seriji kontroliranih studija jasno su navedene prednosti izomera u odnosu na racemat<sup>9</sup>. Otkrivanje ketamina kao nekompetitivnog antagonista NMDA receptora otvara nove dimenzije u smislu cerebralne protekcije.

Ne možemo dijagnosticirati postoperacijski psihomimetski učinak S-(+) ketamina uporabljenog u kaudalnoj anesteziji.<sup>76</sup>

S-(+) ketamin je kao monosupstanca najmanje ekvipotentan uobičajenim lokalnim anestetima. Pri tom su iskustva sa ovom susptancijom za kaudalnu anesteziju u usporedbi sa uobičajenim supstancijama relativno mala<sup>76</sup>.

## Farmakološke osobine S-(+) ketamina

Opći farmakološki profil:

Enantiomeri ketamina postoje već preko 20 godina. Predmet su iscrpnih istraživanja koja su najprije provedena u SAD, a zadnjih godina se pojačano provode u Njemačkoj. Kako je već spomenuto, ketamin enantiomeri se razlikuju na dotičnom mjestu djelovanja manje kvalitativno, više u kvantitativnom izražaju njihovih efekata. U prvim istraživanjima na životinjama utvrđeno je da je analgetska potencija S+ ketamina trostruko jača, a anestezijska potencija 1,5 puta jača nego R forme, stoga ekvipotentna doza S-(+) ketamina rezultira s manje spontanih pokreta i pokazuje jasno veću terapijsku širinu.

White<sup>123</sup> i suradnici nalaze kod kirurških bolesnika tri puta veću potenciju enantiomera u odnosu na R-formu i, uglavnom, bolju kvalitetu anestezije.

Klepstad<sup>4,123</sup> i suradnici na ispitanicima opažaju četiri puta veću analgetsku djelotvornost S+ ketamina u odnosu na R-formu.

Arendt i Niel<sup>4</sup> utvrđuju u diferenciranom istraživanju analgetskog djelovanja ketamina u ekvipotentnim doziranju kod polovične koncentracije u plazmi, duplu potenciju enantiomera u odnosu na racemat u deprimiranju centralnih bolom uvjetovanih zbrojnih fenomena.

Produženo poluvrijeme i visoka koncentracija epiduralno datog ketamina doprinose boljem analgetskom učinku tako datog ketamina u odnosu na ketamin dat intravenski<sup>123</sup>.

Poslije ekvipotentnih doza usporedivi su kvalitativni EEG efekti S-(+) ketamina i R forme. U istraživanjima na životinjama S-(+) ketamin ima bolju hipnotsku potenciju. R-ketamin ne može u jednakoj mjeri suprimirati EEG aktivnost.

Disocijativna anestezija i simpatomimetski efekti predstavljaju, kao i kod racemata, glavne učinke S+ ketamina. Karakteristična slika monoanestezije ostaje ukupno održana, poznate razlike pri tom su očite. Uspoređujući anesteziju s ketamin racematom, anestezija sa S+ ketaminom osjeća se kao «ravna» i «ugodna».<sup>4,6</sup>

S+ ketamin raspolaže trostrukom analgetskom potencijom i anestezijskim djelovanjem nego R- forma. To znači, da je u odnosu na racemat, dovoljna polovina doze, da bi se postigli isti analgetski i anestezijski efekti. Anestezijska potencija ostaje nepromjenjena iza analgetskog djelovanja.

Isto tako postoji mišljenje da kateholamini u plazmi ne moraju sami biti uzrok kardiovaskularnih promjena, to mogu biti i stimulacija centralnih simpatičkih areala<sup>4,6,5</sup>

Kod intravenske aplikacije S-(+) ketamina srednji maksimalni porast sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka je oko 40 mmHg. Srednji maksimalni porast srčane frekvencije oko 31/min.<sup>124</sup>

Niske doze S-(+) ketamina date intravenski, izazivaju unutar 5 minuta hemodinamske promjene. Maksimalni srednji porast arterijskog tlaka postiže se za 10 minuta poslije injekcije i iznosi 23%. Normalizacija do početnih vrijednosti nastaje za 45 minuta. Srčana frekvencija ima maksimalni srednji porast za otprilike 15 minuta nakon injekcije.<sup>124</sup>

Simpatomimetičke osobine S-(+) ketamina koriste se ciljano; kod bolesnika u šoku, bolesnika koji su u jako lošem općem stanju (gerijatrijski bolesnici u ileusu), kod bolesnika koji imaju bronhalnu astmu.

Izostanak depresije disanja, simpatikomimetsko djelovanje sa porastom krvnog tlaka, srčane frekvencije i minutnog volumena srca, daju ketaminu čvrsto mjesto u hitnoj medicini. Bolus aplikacija S-(+) ketamina rezultira porastom adrenalina, noradrenalina, i kortizola, dok ACTH nebitno raste.<sup>5</sup>

## Vazoaktivni hormoni - hormoni stresa

Seyle<sup>102</sup> definira stres kao nespecifičnu reakciju organizma na podražaj svake vrste, koji je opisan kao «opći sindrom adaptacije ili kao «generalni sindrom adaptacije». Za kliničke potrebe može se definirati kao «životno važna reakcija na svaku vrstu štetnih djelovanja».

Endokrini odgovor na stres u anesteziji i kirurgiji je uglavnom određen čimbenicima: bolesnik, operativni zahvat, operater i anestezijski postupak. Učinak anestetika može nastati na različitim nivoima: prekidanje aferentih impulsa na perifernim živcima i u blizini medule spinalis lokalnim anestheticima, te modulacijom centralne prerade stresom uvjetovanih signala općim anestheticima ili inhibicijom odgovora na stres perifernih organa sa specifičnim farmakološkim interakcijama (etomidat).<sup>5</sup>

Stresni odgovor posredovan je sa slijedećim hormonima:

-simpatoadrenergički sistem s neurotransmiterima adrenalinom i noradrenalinom

-neurohipofiza sa antidiuretskim hormonom (ADH)

-osovina adenohipofiza-kora nadbubrega sa adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) i kortizolom.

Pojednostavljeno djeluje adrenalin svojim istaknutim  $\beta$ -mimetičkim djelovanjem na srce i metaboličke hormone, dok noradrenalin zbog svojeg pretežno  $\alpha$ -mimetskog djelovanja služi kao hormon koji djeluje na krvne žile i krvotok.

Kateholamini, adrenalin i noradrenalin, sintetiziraju se u srži nadbubrežne žlijezde, simpatikusu i mozgu. Oslobođanje kateholamina u stresu dovodi do aktivacije kardiovaskularnog sustava sa preraspodjelom krvnog volumena iz područja splahnikusa u mišiće, prebacivanje u katabolički metabolizam, dilatacije bronha te inhibicije gastrointestinalnog motiliteta. Visoka koncentracija noradrenalina u plazmi potječe uglavnom iz sinaptičkih pukotina i odraz je difuzne simpatičke aktivacije.<sup>33</sup>

Adrenalin potiče iz kore nadbubrega i predstavlja ciljanu reakciju za prevladavanje određene situacije u kojoj kora nadbubrega služi kao «booster» ili «hitna šprica».<sup>5</sup>

Euler<sup>37</sup> označava adrenalin kao «hormon za vanjske stvari» a noradrenalin kao «hormona za unutarnje stvari».

ACTH stimulira stvaranje glukokortikoida u kori nadbubrega i u stresnim situacijama se povećano oslobađa. Kortizol služi u prvom redu za održavanje i upravljanje metabolizmom u miru. Sinteza i oslobođanje nije isključivo posredovana sa ACTH. U stresnim stanjima dovodi povećano oslobođanje kortizola ka povećanju katabolizma. Kortizol djeluje antianabolno i spriječava sintezu proteina u mišićima, prigušuje imune i upalne odgovore i na taj način

štiti organizam u stanjima stresa od tkivnih toksina i medijatora. Kortizol i simpatoadrenalni sistem su povezani međusobno. Visoka koncentracija kateholamina u plazmi dovodi do povećanog oslobađanja kortizola.

## KATEHOLAMINI

### 1. Adrenalin

Adrenalin i noradrenalin su efektni hormoni simpatičkog živčanog sustava. Osim toga, noradrenalin je važan neurotransmiter u centralnom živčanom sustavu. Oba kateholamina se sintetiziraju iz aminokiseline tirozin. Adrenalin prisutan u krvotoku oslobađa se iz nadbubrežne žlijezde nakon stimulacije simpatikusa i iz perifernih živčanih završetaka<sup>33</sup>. Oba hormona djeluju jako vazokonstriktorno preko  $\alpha$ -1 receptora. Adrenalin podiže krvni tlak, konstrikcijom (preko  $\alpha$ -1 receptora koji su osjetljivi na veće koncentracije adrenalina) krvnih žila mnogih područja.

Zbog djelovanja na adrenergičke alfa-receptore adrenalin stimulira glatke mišiće krvnih žila kože, sluznica i bubrega, te izaziva vazokonstrikciju tih područja<sup>114</sup>, a zbog opsežne vazokonstrikcije raste i periferni otpor. U manjoj dozi zbog djelovanja na adrenergičke beta receptore adrenalin relaksira glatke mišiće krvnih žila i prugastih mišića i u tom području uzrokuje vazodilataciju.

Glatki mišići krvnih žila prugastih mišića posjeduju osim beta i alfa receptore. Adrenalin može u nižim koncentracijama napraviti vazodilataciju u skeletnim mišićima (preko beta receptora koji su osjetljiviji na manje koncentracije adrenalina). Na srce, adrenalin djeluje preko  $\beta$ -1 receptora pozitivno inotropno, kronotropno i dromotropno. Adrenalin ima više različitih metaboličkih efekata, npr. stimulacija glukoneogeneze i povećano oslobađanje masnih kiselina u krv. Adrenalin slabo prodire u središnji živčani sustav. Nakon većih doza izaziva osjećaj slabosti i straha. Ne zna se da li je to posljedica izravnog centralnog djelovanja ili nastaje zbog kardivoaskularnog učinka.

Važni stimulusi za oslobađanje adrenalina i noradrenalina su npr. jaki strah, bolovi, teške ozljede<sup>57</sup>, kirurški stres<sup>26</sup>, hipotermija, septički i hemoragijski šok te hipotenzija<sup>95</sup> i baroreceptorski refleksi<sup>113</sup>.

### 2. Noradrenalin

Noradrenalin stimulira alfa-receptore, ali slabije od adrenalina. Noradrenalin djeluje pozitivno inotropno, kronotropno i batmotropno. Zbog djelovanja na alfa-receptore noradrenalin kontrahira glatke mišiće svih krvnih žila i suzuje njihov lumen (osim koronarnih). Manje od adrenalina *kontrahira krvne žile kože* i sluznica. Noradrenalin može izazvati razne aritmije srca, npr. AV blok zbog podražaja vagusa, ekstrasistole, tahikardiju, i fibrilaciju klijetki. Podiže sistolički, dijastolički, i srednji krvni tlak. Ovo posljednje dovodi putem presoreceptora do reflektornog podražaja n.vagusa iz čega rezultira bradikardija.<sup>114</sup>

### 3. Kortizol

Nadbubrežna žlijezda odrasle osobe luči oko 20 mg kortizola dnevno. Oslobađanje kortizola stimulira se adrenokortikotropnim hormonom (ACTH).

Sekrecijom ACTH upravlja kortikotropni oslobađajući hormon. Ovo je zatvoreni kružni sustav s negativnom povratnom spregom ACTH-a na oslobađanje kortikotropnog oslobađajućeg hormona, a kortizola na oslobađanje ACTH-a. Kortizol se sintetizira u kori nadbubrežne žlijezde (zona fascikulata, zona retikularis)<sup>97</sup> iz kolesterola koji se najprije oksidira u pregnenolon. Ovaj spoj je djelomično preko progesterona prekursor gluko- i mineralokortikoida, zatim androgena i estrogena.

Različite vrste stresa dovode do aktivacije ovog sustava te samim tim i do porasta koncentracije kortizola u plazmi. Kao stresni čimbenici mogu se označiti poremećaji homeostaze kao i različiti stresni podražaji za vrijeme operativnog zahvata (bolovi, gubitak krvi, hipotermija, oštećenja tkiva).

Kortizol svoje učinke ostvaruje preko intracelularnih receptora, koji su prisutni u svim stanicama s jezgrom. Poraste glukoneogeneza, proteoliza, povećava se osjetljivost masnih tkiva na učinak lipolitičkih enzima. Kortizol i ima antiinflamatorni učinak.

U krvi je oko 95% fiziološki prisutnog kortizola vezano za alfa-2 globulin, ostatak od 5% biološki je aktivan. Slobodni kortizol se vrlo brzo razgrađuje, procesima redukcije, konjugacije i oksidacije metabolizira se u jetri. Razgradni produkti kortizola izlučuju se urinom.



## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je kod bolesnika podvrgnutih operacijskom zahvatu u epiduralnoj anesteziji istražiti mogućnosti utjecaja 0,5% bupivacaina i niskih doza (25 mg) S(+)-ketamina datih u epiduralnoj anesteziji na zabilježene PPG signale. Promjene fotopletizmografskog signala koristimo kao metodu za procjenu autonomnog živčanog sustava.

Simpatički živčani sustav regulira i kardiovaskularni sustav, te je važno procijeniti utjecaj simpatičke blokade izazvane davanjem bupivacaina i S (+) ketamina u epiduralni prostor na promjene u krivulji PPG signala.

Fotopletizmografijom dobijeni hemodinamski parametri omogućiti će nam proširivanje znanja o djelovanju epiduralne anestezije na cirkulacijski sustav. Kliničkom procjenom svakog pojedinog bolesnika, upotpuniti ćemo spoznaje o fiziološkim i farmakološkim djelovanjima bupivacaina i S(+) ketamina datih u epiduralni prostor.

### 3. BOLESNICI I METODE

#### Izbor bolesnika

Istraživanje prijenosa fotopletizmografskog signala rađeno je kod 80 bolesnika starosti 18-45 godina koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu pod epiduralnom anestezijom. U studiju su uključeni bolesnici sa palpabilnim pulsevima art. tibialis posterior i art. dorsalis pedis uz održano znojenje stopala, uredan rast i prozirnost noktiju, normalno održanu kožu i potkožje bez atrofije ili bilo kakvih promjena koje ukazuju na promjene krvnih žila donjih ekstremiteta. PPG signal pokazivao je normalnu PPG krivulju.

Dan prije operacije bolesnicima je objašnjen tijek i cilj studije i upoznati su s medikamentima koji će biti korišteni.

Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: skupina 1 (PDAB-epiduralna anestezija bupivakainom) koja se sastoji od 40 bolesnika i kojima je u epiduralni prostor injiciran 0,5% bupivakain (PDAB-epiduralna anestezija bupivakainom) i skupina 2 (PDABK-epiduralna anestezija bupivakainom s dodatkom S-(+) ketamina) kojima je u epiduralni prostor injiciran 0,5% bupivakain i 25 mg S-(+) ketamina.

Kriteriji za isključivanje iz studije:

1. kontraindikacije za PDA anesteziju
2. prateće kardiovaskularne bolesti (arterioskleroza, hipertenzija, Raynaud sy), neuromišićne bolesti, dijabetes.
3. preoperativna kardijalna terapija, posebno vazoaktivni lijekovi.
4. bolesnici stariji od 18 i mlađi od 45 godina.
  - 40 bolesnika biti će podvrgnuto kirurškom zahvatu pod epiduralnom anestezijom sa epiduralnim kateterom koji će biti postavljen u visini L3-L4 u bočnom ležećem položaju.
  - U epiduralni prostor će se dati 0,5% izobarni bupivacain 1ml/segmentu + 0,1ml/segmentu za svaki 5 cm preko 150 cm visine bolesnika. Brzina davanja 0,3-0,75 ml/sec. Dodaje se ukupno 25 mg S(+) ketamina.
  - Kontrolna skupina od 40 bolesnika biti će podvrgnuta kirurškom zahvatu pod epiduralnom anestezijom sa kateterom koji je postavljen u visini L3/4.
  - U epiduralni prostor će se dati 1ml/segmentu + 0,1ml/segmentu za svakih 5 cm preko 150 cm visine izobarnog 0,5% bupivacaina brzinom 0,3-0,75ml/sec,

#### Anestezija i monitoriranje bolesnika:

U premedikaciji uvečer prije operacije bolesnici će dobiti 5 mg diazepam peroralno, a također i 1 sat prije operacije dobiti će diazepam 5 mg.

Eventualno korištene medikamente svaki će bolesnik uzeti do jutra na dan operacije.

Prije anestezije postaviti na podlakticu venski put (kanila 16 G).

Nekoliko minuta prije epiduralne injekcije dati će se 500 ml 0,9% NaCl da se kompenzira očekivani pad arterijskog tlaka.

Monitoring:

Indirektno mjerenje krvnog tlaka, pomoću automatskog tlakomjera prije i svakih 5 minuta nakon epiduralne injekcije, EKG II dovod, pulsna oksimetrija na prstima ruku, temperatura.

Hemodinamski parametri:

- srčana frekvencija
- sistolčki krvni tlak
- dijastolički krvni tlak
- srednji arterijski tlak

Epiduralna anestezija:

Punkcija epiduralnog prostora sa uvođenjem epiduralnog katetera u visini L3/4 tehnikom viseće kapi. Po identifikaciji epiduralnog prostora, injiciranje 2 ml 0,9% NaCl te potom uvođenje katetera 2-3cm u epiduralni prostor. Fiksacija katetera i postavljanje filtera.

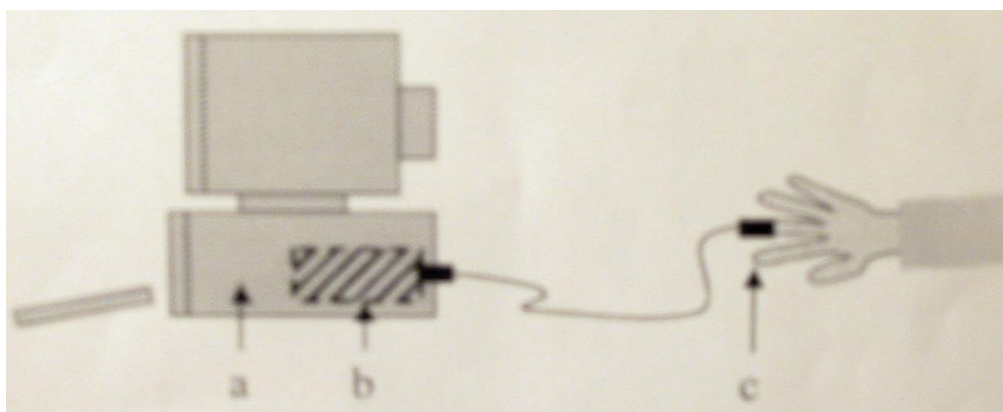
Pravilan položaj katetera provjerava se testom aspiracije ( ne aspirira se krv niti likvor) i test dozom od 3ml 0,5 % bupivacaina za isključivanje subarahnoidalnog položaja katetera.

Vremena mjerenja PPG signala:

1. T1 – 5-10 minuta prije epiduralne injekcije
2. T2 – neposredno poslije davanja 500 ml infuzijske otopine
3. T2- 17-25 minuta poslije epiduralne injekcije

Položaj bolesnika: supinacija 30% prema horizontalnom položaju, bolesnik mirno leži na operacijskom stolu.

## Tehnika PPG mjerenja

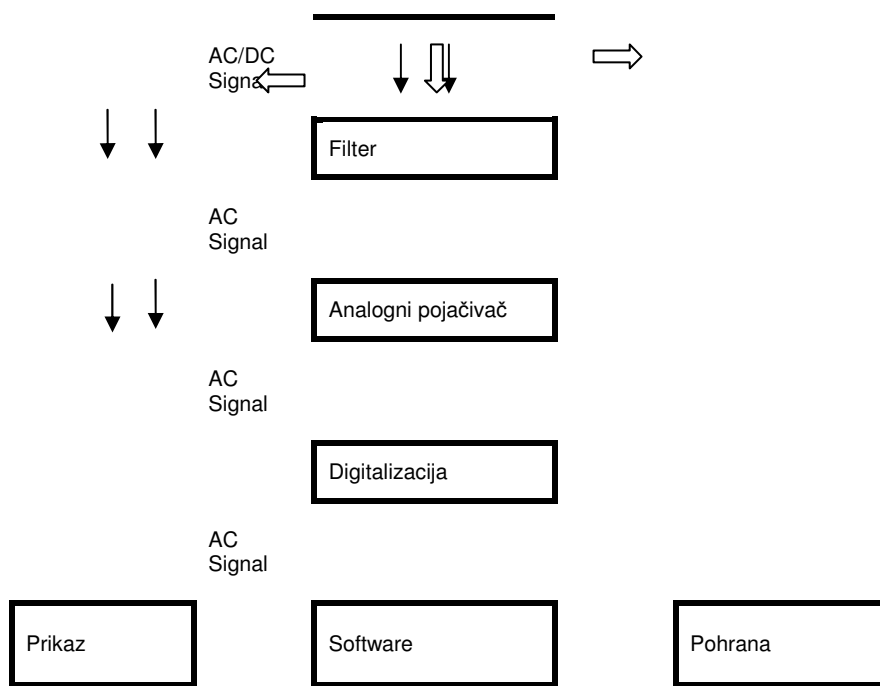


slika 5

PPG ispitavanja radila se na drugom prstu noge koristeći Biopac sustav - SS4LA pulse Plethysmograph Transducer kod kojeg se koristi izvor infracrvenog svjetla i fotodetektor (Emitter/detector wavelength  $860 \pm 900$  nm). Infracrveno svjetlo je modulirano na frekvenciju od 3 kHz, *output* detektora je

filtriran kroz usku cijev na oko 3 kHz, da se izbjegne detekcija svjetla iz pozadine. Demodulirani detektor output omogućuje PPG signal, koji se filtrira kroz nisko-prolazni filter (filter Cutoff, wavelength 800nm), da reducira buku visoke frekvencije.

### Konfiguracija za mjerenje PPG signala Biopac sustava



slika 6

### Tehnika snimanja

1. Uključeno PS računalo.
2. Biopac mjerna jedinica uključena.
3. Uključeni pretvarač Biopac – sustava.
4. Elektrode EKG-a (SS2L) spojene na CH1( kanal) Biopac pretvarača, PPG sonda (SS4LA ili SS4L) na Ch2 (kanal 2) Biopac pretvarača.
5. Kalibracija
6. Snimanje

Noga bolesnika položena je na podlogu i fiksirana. PPG sonda se fiksira na 2. prst noge tako da fiksacija ne mijenja primljeni signal.

PPG signal se mjeri 3 minute, sakuplja i monitorira na ekranu radi korekcije dislokacije senzora ili artefakata zbog pokreta noge, te pohrani kao digitalni zapis za daljnju obradu.

Istodobno sa snimanjem PPG signala skuplja se i monitorira na ekranu prvi standardni odvod EKG-a.

Odvođi iz SS2L kanala 1 i (CHI1) spoje se s kožnim elektrodama: bijeli (-) na desnu ruku, crni (uzemljenje) na desnu nogu i crveni (+) na lijevu ruku. Uspostavlja se prvi standardni EKG odvod.

Nakon svakog ispitivanja, PPG krivulje će se prikazati na zaslonu (ekranu) i izabrati će se dio koji uključuje 50 PPG pulseva sa relativno niskim

fluktuacijama. Istovremeno je u prikazanom dijelu prikazana i krivulja prvog standardnog odvoda EKG-a.

Izmjereni podaci korištenim hardverom označeni su u separatnim sekvencama od 180 sec i pohranjeni u zasebnim datotekama. Softver omogućuje ponovno prikazivanje slijeda neobrađenih datoteka kao kontinuirani signal. Postoji mogućnost odabira neobrađenih datoteka koje će se koristiti u daljnjem tijeku analize. Za prikazivanje datoteka služi zaslon. On prikazuje vremenski isječak mjerenja. Na y os nanešena je jačina signala. Mišem možemo pomicati u oba pravca vremenske isječke signala. Moguće je dobiti pregled čitavog zabilježenog signala i bilo koju vremensku točku možemo analizirati u detalje.

## Vazoaktivni hormoni

30 minuta prije postavljanja venskog puta i 17-25 minuta nakon epiduralne injekcije uzimana je krv za određivanje adrenalina, noradrenalina i kortizola.

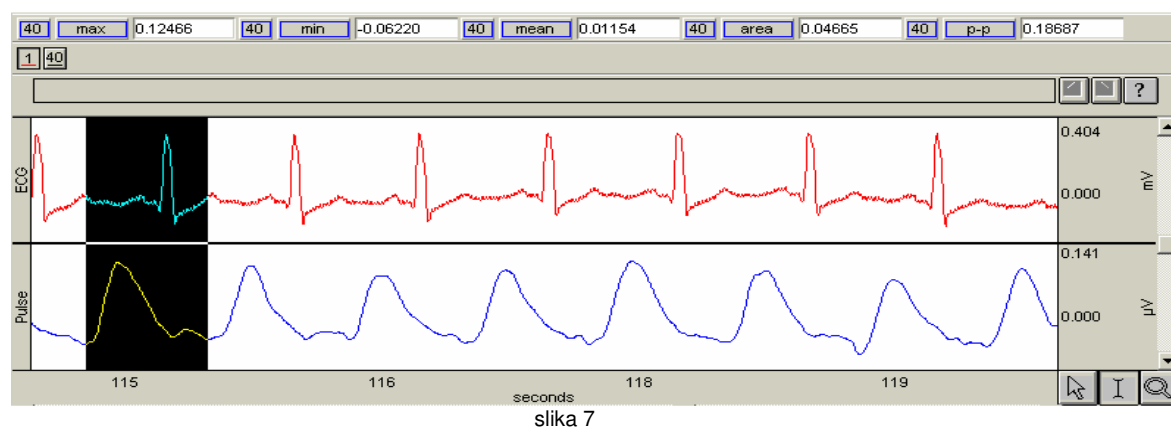
Za određivanje kateholamina (adrenalin i noradrenalin) koristi se nekompetitivna enzimimunokemijska metoda (Cat Combi ELISA). Uzorak treba sadržavati 1,1 ml plazme /krv uzete s EDTA .

Referentno područje za adrenalin u plazmi je <0,69 nmol/l, dok je za noradrenalin < 3,55 nmol/l.

Kortizol.

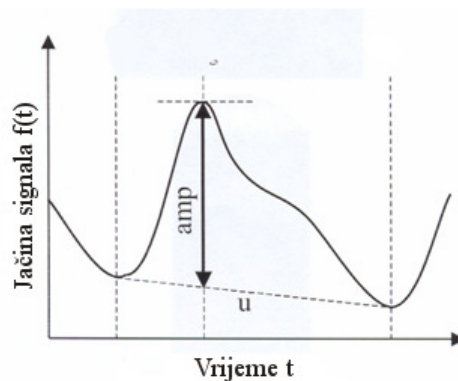
Imunoenzimometrijsko određivanje (IEMA) s luminiscentnim supstratom na automatu Vitros Eci. Uzorak 0,2 ml seruma. Referentno područje ujutro 138-690 nmol/l.

## Parametri jačine signala



**P-P** računa najveću vrijednost u označenom području i odbija najmanju vrijednost u označenom području. Pokazuje razliku između najveće i najmanje vrijednosti amplitude u označenom području.

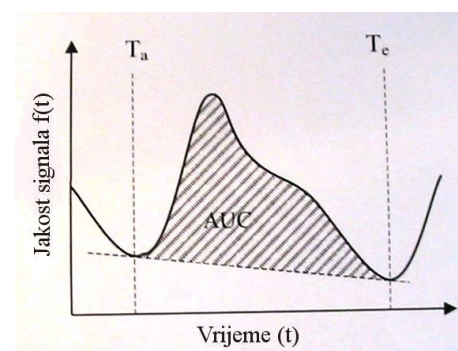
**Maksimum**- računa najveću vrijednost amplitude unutar označenog područja (uključujući i krajnje točke).



slika 8

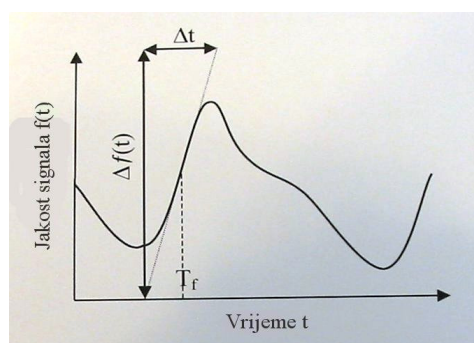
**Minimum** - računa najmanju vrijednost amplitude unutar označenog područja (uključujući i krajnje točke).

**Area** (površina ispod krivulje ili AUC=area under curve) Mjerenje area-e je jednako mjerenju integrala, osim što za baznu liniju umjesto nule crta ravnu crtu između krajnjih točaka označenog područja i postavlja ju za baznu liniju, preko koje onda računa integralno.



slika 9

**Slope** koristi krajnje točke označenog područja da bi odredio razliku magnitude podjeljenju s vremenskim intervalom. Računalni program računa ga iz označenog i područja.



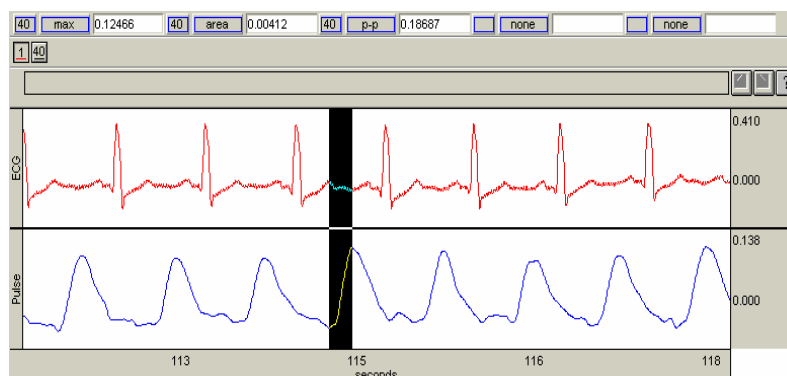
slika 10

Slope vraća nestandardizirani koeficijent regresije koji opisuje promjenu jedinice veličine na Y osi kroz jedinicu veličine na X osi. Ove se vrijednosti obično iskazuju u jedinici promjene po sekundi budući da visoke vrijednosti uzoraka mogu umetno smanjiti vrijednosti slope.

## Analiza krivulje pulsa

### 1. Anacrota

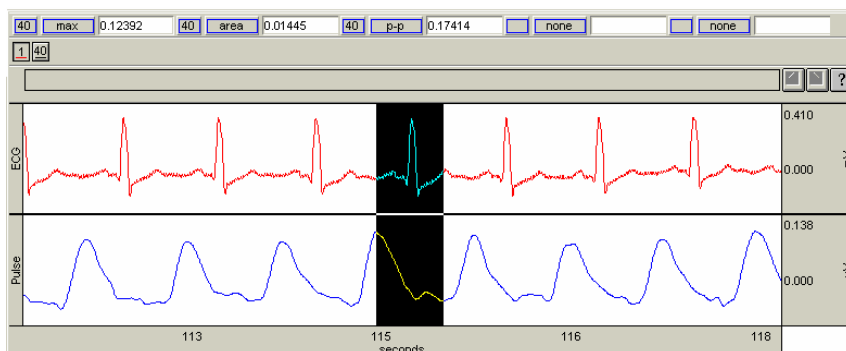
(brzo rastući dio):  
predstavlja širenje zida krvnih žila pod povećanim krvnim tlakom nakon svakog srčanog udara.



slika 11

### 2. Catacrota (silazni dio)

predstavlja procese relaksacije zida krvnih žila između dva srčana udara.



slika 12

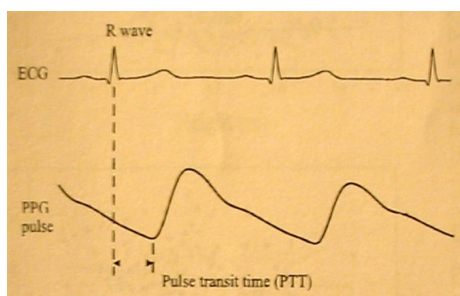
Parametri jačine signala – anacrote i catacrote

- p-p.
- max
- area

izračunavaju se računalnim programom iz označenih područja.

Usporedbom parametara jačine signala prije anestezije, za vrijeme epiduralne anestezije 0,5% bupivacainom, i za vrijeme epiduralne anestezije 0,5% bupivacainom i 25mg S (+) ketaminom možemo dobiti uvid o elastičnosti i rigiditetu arterijske stijenke.

## Vrijeme prijenosa pulsa:



slika 13

Mjeri se :

- za vrijeme epiduralne anestezije sa 0,5% bupivacainom
- poslije infuzije 500 ml kristaloidne otopina
- za vrijeme epiduralne anestezije sa 0,5% bupivacainom i 25 mg S(+)ketamina

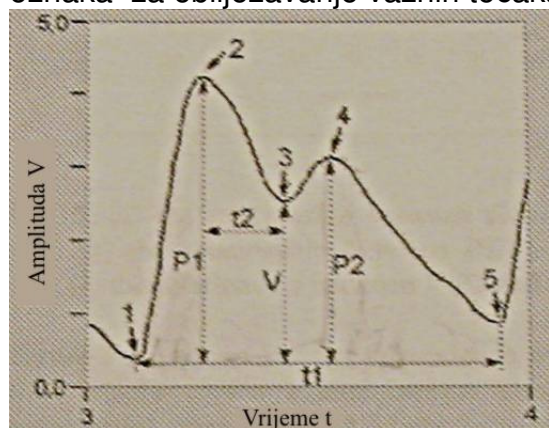
Razlika vremena u prijenosu pulsa (PTTD) mjeri se prema (PTT) vremenu prenosa pulsa na II prstu noge:

- kod bolesnika prije anestezije,
- kod bolesnika poslije infuzije kristaloida,
- kod bolesnika u epiduralnoj anesteziji sa 0,5% bupivacainom,
- kod bolesnika u epiduralnoj anesteziji sa 0,5% bupivacainom i 25 mg S(+) ketamina mjenog pomoću R-vala na EKG i PPG.

Delta T -izračunava vrijeme prijenosa pulsa u mirovanju, u epiduralnoj anesteziji 0,5% bupivacainom i epiduralnoj anesteziji 0,5% bupivacainom i S(+) ketaminom i uspoređuje se.

## Analiza oblika vala

Koristi se da bi se odredile karakteristike PPG signala. Valovi su analizirani Byopac programom. Vrijedosti minimalnog i maksimalnog praga ( $P1=1$  i  $P2=4$ ) i udoline ( $V=3$ ) korištene su kao oznake za analizu signala i za usporedbu. Korišteno je 5 oznaka za obilježavanje važnih točaka.



slika 14



1= dno pulsa, 2=P1 maksimum prvog pika, 3=prva udolina maksimum dikrotičnog dip-a ili, 4=P2 drugi pik-dikrotija, 5 položaj drugog dna. T1= vrijeme trajanja pojedinog PPG signala, T2= vrijeme koje protekne od maksimuma prvog pika do prve udoline ili dikrotičnog dip-a.

Izračunavaju se omjeri  $P2/P1, V/P1, t2/t1$ . Proces tranzicije s jednog pulsa na drugi je manuelan.

Za usporedbu se koriste omjeri maksimuma prvog peak-a P1 (anacrote), maksimuma drugog peak-a P2 i maksimuma dikrotičnog dip-a (catacrota).

Omjeri vremena  $\Delta t2$  vrijeme između primarnog peak-a i dikrotije na catacrota dijelu krivulje i vrijeme trajanja pulsa od početka do kraja-  $\Delta t1$ . Usporedba tri metode procjene krivulje signala daju jednostavan neinvazivan način za proučavanje promjena elasticiteta vaskularnog sistema. Izračunavaju se omjeri  $P2/P1, \Delta t2/\Delta t1, V/P1$ .

## **STATISTIČKE METODE**

**Podaci su prikazani u tablicama medijanom i pripadajućim rasponom.**

Razlike između dvaju skupina ispitanika (skupina 1 vs. skupina 2) testirane su neparametrijskim testom za nezavisne uzorke (Mann-Whitney U-test).

Razlike između dvaju mjerenja pojedinih parametara istih ispitanika testirane su neparametrijskim testom za zavisne uzorke (Wilcoxonov test parova).

Razlike između tri ili više mjerenja pojedinih parametara istih ispitanika testirane su neparametrijskom analizom varijance za zavisne uzorke (Friedman ANOVA).

Razlike promjena vrijednosti pojedinih parametara u više mjerenja, između obje skupine ispitanika testirane su analizom varijance s ponovljenim mjerenjem.

Kao granica statističke značajnosti uzet je  $p < 0,05$ .

Statistička obrada napravljena je na PC računalu u programu Statistica 6.

#### 4. REZULTATI

Glavni cilj je ispitivanje promjene oblika i karakteristika PPG signala kod epiduralne anestezije sa 0,5% bupivakainom i S-(+) ketaminom.

Ispitivane su dvije skupine bolesnika.

Skupina 1 (PDAB) - epiduralna anestezija sa 0,5% bupivakainom

Skupina 2 (PDABK) - epiduralna anestezija sa 0,5 bupivakainom i 25 mg S-(+) ketaminom

#### DOB, TJELESNA TEŽINA I TJELESNA VISINA

	SKUPINA 1 N = 40 Medijan (raspon)	SKUPINA 2 N = 40 Medijan (raspon)	Mann-Whitney U test
DOB	41 (23 – 45)	42 (19 – 45)	p = 0,7234
TJELESNA TEŽINA	84 (60 – 102)	81,5 (50 – 102)	p = 0,2910
TJELESNA VISINA	179 (158 – 191)	176 (152 – 188)	p = 0,1545

tablica 2

Nema statistički značajne razlike među skupinama bolesnika obzirom na dob, tjelesnu težinu i visinu. Mann Whitney U test (p=0,7234)

**SKUPINA 1(PDAB)**

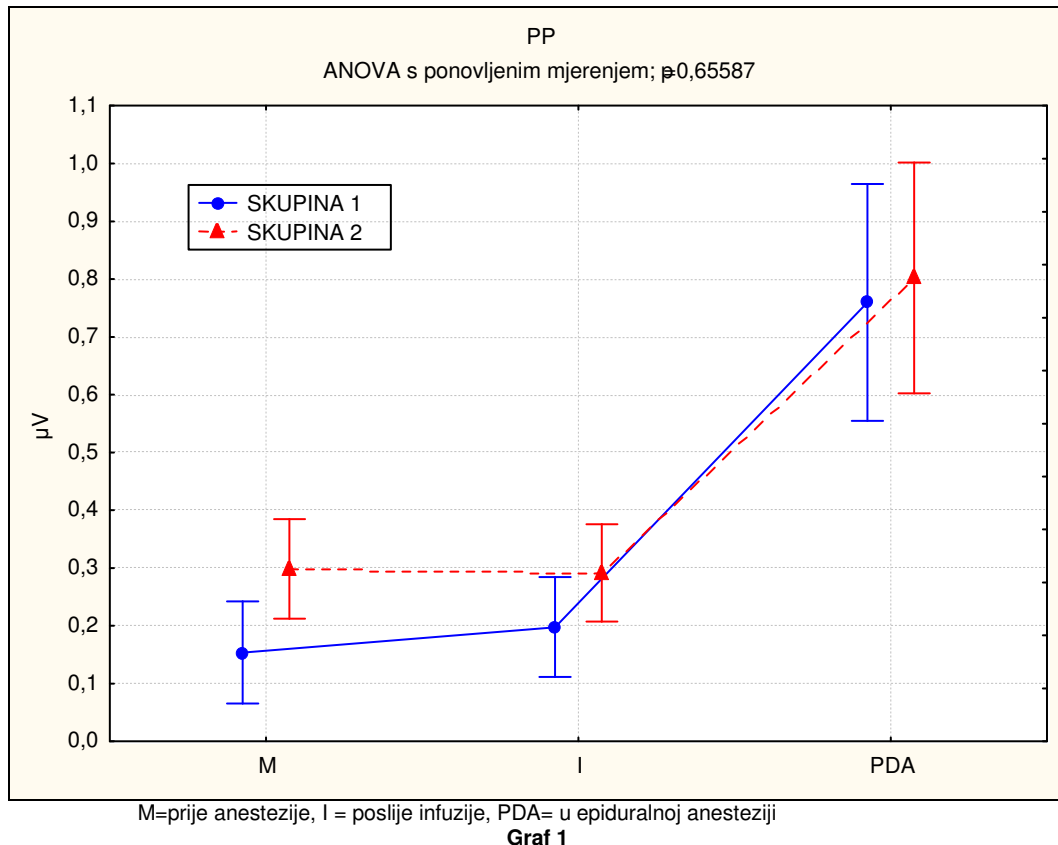
	<b>MIROVANJE</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>ANESTEZIJA</b> N = 40 Medijan (raspon)	Wilcoxonov test parova
PP	0,135 (0,043 - 0,340)	0,907 (0,236 - 1,451)	p = 0,0001
MAKSIMUM	0,084 (0,028 - 0,213)	0,542 (0,147 - 0,963)	p = 0,0001
MINIMUM	-0,047 (-0,157 do -0,026)	-0,337 (-0,687 do -0,067)	p = 0,0001
MEAN	0,001 (-0,019 do 0,012)	-0,001 (-0,162 do 0,010)	p = 0,2598
AREA	0,042((0,010-0,1244)	0,2461(0,0566-0,5490)	p = 0,0001
SLOPE	0,7167(0,270-2,0864)	3,6414(1,1334-8,6177)	p = 0,0001
AC PP	0,1246(0,038-0,3924)	0,8817(0,2255-1,3871)	p = 0,0002
AC MAKSIMUM	0,1617(0,0380-0,3924)	0,5730(0,1466-0,9634)	p = 0,0001
AC AREA	0,0029(-0,0449-0,0357)	0,0130(0,0044-0,032)	p = 0,0222
CAT PP	0,1425(0,0426-0,3382)	0,8927(0,2338-1,4381)	p = 0,0001
CAT MAKSIMUM	0,0843(0,0278-0,2126)	0,5484(0,1465-0,9634)	p = 0,0001
CAT AREA	0,0119(0,0038-0,0470)	0,0608(0,0197-0,2684)	p = 0,0001
$\Delta T$	0,3000(0,2350-0,3458)	0,3050(0,2667-0,3600)	p = 0,0070
P1	0,9389(0,0275-0,2127)	0,5484(0,1465-0,9634)	p = 0,0001
P2	-0,0175(-0,2475-0,0288)	-0,0956(-0,3947-0,0233)	p = 0,0765
$\Delta T1$	0,2560(0,1633-0,6492)	0,8421(0,2800-1,2612)	p = 0,0028
$\Delta T2$	0,8445(0,6480-1,0950)	0,3175(0,2700-0,6383)	p = 0,2432
V	-0,0169(-0,11267-0,0158)	-0,1010(-0,4654—0,025)	p = 0,0022
T2 / T1	0,324 (0,201 – 0,636)	0,449 (0,326 – 0,964)	p = 0,0022
P2 / P1	-0,186 (-1,163 do 1,045)	-0,421 (-0,652 do -0,119)	p = 0,0409
V / P1	-0,294 (-1,881 do 0,149)	-0,472 (-0,689 do -0,130)	p = 0,2860

**tablica 3**

**SKUPINA 2 (PDABK)**

	<b>MIROVANJE</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>ANESTEZIJA</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>Wilcoxonov</b> <b>test parova</b>
PP	0,186 (0,079 – 1,076)	0,0741 (0,152 - 1,575)	p = 0,0001
MAKSIMUM	0,108 (0,045 - 0,668)	0,414 (0,101 - 1,017)	p = 0,0001
MINIMUM	-0,086 (-0,407 do -0,027)	-0,306 (-0,570 do -0,051)	p = 0,0001
MEAN	0,002 (-0,009 do 0,074)	-0,002 (-0,099 do 0,024)	p = 0,7662
AREA	0,0627(0,0159-0,3467)	0,2001(0,0353-0,4585)	p = 0,0002
SLOPE	0,9415(0,3359-6,100)	4,9418(0,9536-10,7600)	p = 0,0001
AC PP	0,1812(0,0759-1,059)	0,7106(0,1418-1,5478)	p = 0,0001
AC MAKSIMUM	0,0944(0,027-0,2125)	0,4143(0,0051-1,0167)	p = 0,0030
AC AREA	0,0029(-0,044-0,0356)	0,0160(-0,0087-0,0431)	p = 0,0022
CAT PP	0,1425(0,0426-0,3382)	0,7303(0,1515-1,555)	p = 0,0001
CAT MAKSIMUM	0,0843(0,0278-0,2122)	0,4045(0,10123-1,0160)	p = 0,0001
CAT AREA	0,0118(0,0038-0,0470)	0,0885(0,0138-0,1984)	p = 0,0015
$\Delta T$	0,3000(0,2350-0,3458)	0,3043(0,2436-0,3795)	p = 0,0071
P1	0,0938(0,0275-0,2126)	0,4530(0,1795-1,016)	p = 0,0001
P2	-0,017(-0,2474-0,0238)	-0,1501(-0,3937—0,0847)	p = 0,1086
$\Delta T1$	0,8445(0,6480-1,095)	0,7773(0,6120-0,8962)	p = 0,6012
$\Delta T2$	0,2560(0,1633-0,6491)	0,3200(0,2205-0,4235)	p = 0,1516
V	-0,0169(-0,1126-0,0158)	-0,1578(-0,4444—0,0223)	p = 0,0108
T2 / T1	0,286 (0,204 – 0,476)	0,441 (0,281 – 0,539)	p = 0,0152
P2 / P1	-0,142 (-0,445 do 0,161)	-0,379 (-0,744 do -0,130)	p = 0,0152
V / P1	-0,148 (-0,578 do 0,271)	-0,428 (-0,760 do -0,045)	p = 0,0209

tablica 4

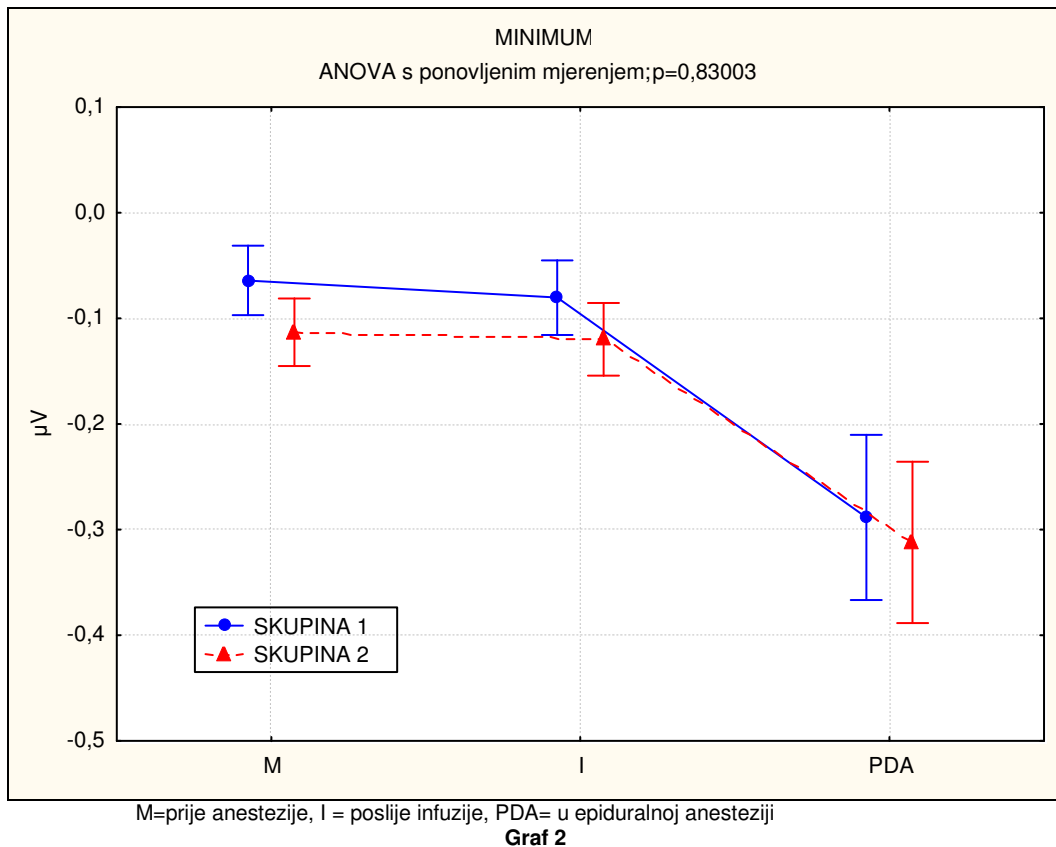


**PP-singl PPG** (srednji PPG signal-nastao analizom 60 pojedinačnih PPG signala)  
(tablica 3, 4 , graf 1)

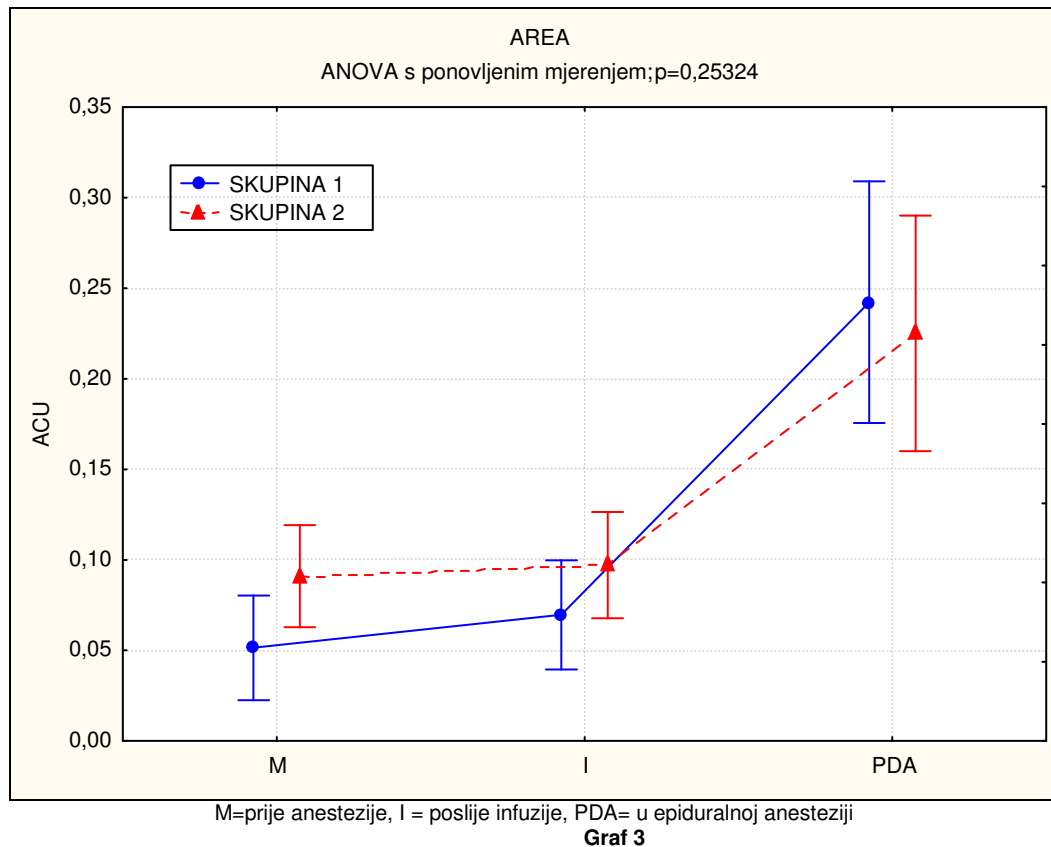
Razlika između najveće i najmanje amplitudne vrijednosti PP značajno se mijenja nakon PDA u obje skupine bolesnika u odnosu na vrijednosti u mirovanju; PDAB  $p=0,0001$ , PDABK  $p=0,0001$ (razlike između dvaju mjerenja –Wilcoxon test)

Nema značajne razlike pp između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK nakon PDA anestezije,  $p= 0,5934$ , niti u stanju mirovanja  $p= 0,0787$ (Mann-Whitney U test)

Nema značajne razlike među skupinama bolesnika skupina 1- PDAB i skupina 2- PDABK u zadanim točkama mjerenja - ANOVA s ponovljenim mjerenjima ( $p=0,65587$ )( M= prije anestezije, I=nakon infuzije, PDA u epiduralnoj anesteziji)

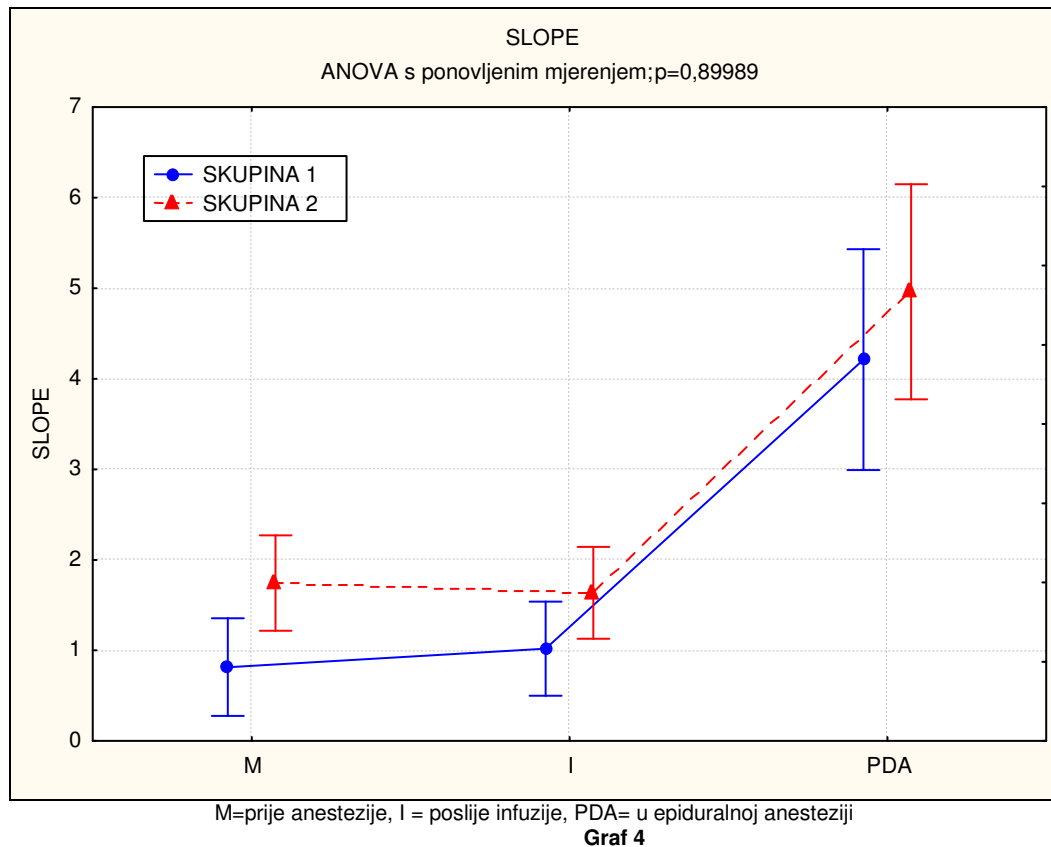


Vrijednost **minimuma** mijenja se značajno u obje skupine nakon epiduralne anestezije PDAB  $p=0,0001$  i PDABK  $p=0,0001$  (Wilcoxonov test parova)  
 Nema statistički značajne razlike između skupina bolesnika u mirovanju i bolesnika u anesteziji. ( $p=0,1046$ ,  $p=0,3686$ - Mann\_Whitney U test)  
 ANOVA s ponovljenim mjerenjima ukazuje da nema značajne razlike u zadanim točkama mjerenja u ispitivanim skupinama PDAB i PDABK.



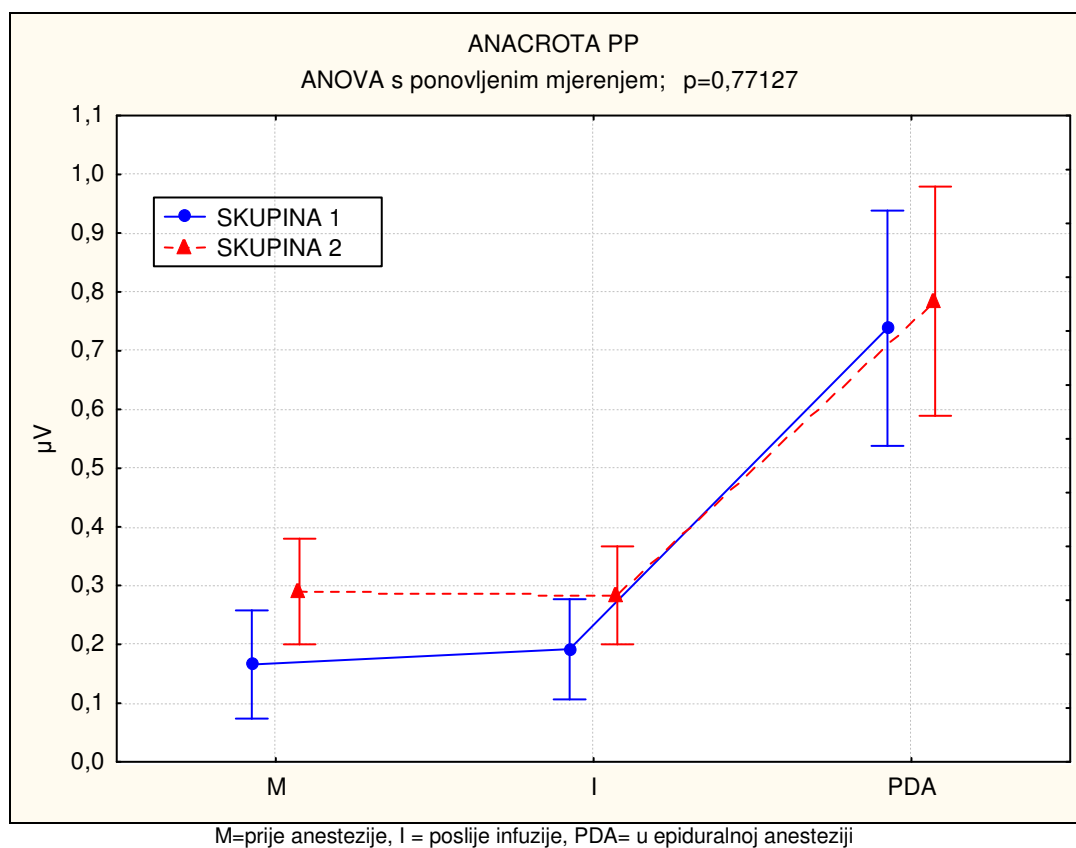
### Area (područje ispod krivulje PPG signala)

Ne postoje statistički značajne razlike između dvaju skupina bolesnika u mirovanju ( $p=0,2133$ ) niti u anesteziji ( $p=1$  - Mann-Whitney U test). Značajne razlike postoje u obje skupine bolesnika nakon dvaju mjerenja: u mirovanju i PDA anesteziji (PDAB  $p=0,0001$  i PDABK  $p=0,00254$  Wilcoxon test parova - tablica 3,4), dok se vrijednosti za areu ne mijenjaju značajno kod obje skupine bolesnika mjerene u zadanim vremenskim točkama. (ANOVA s ponovljenim mjerenjima  $p=0,25324$ )



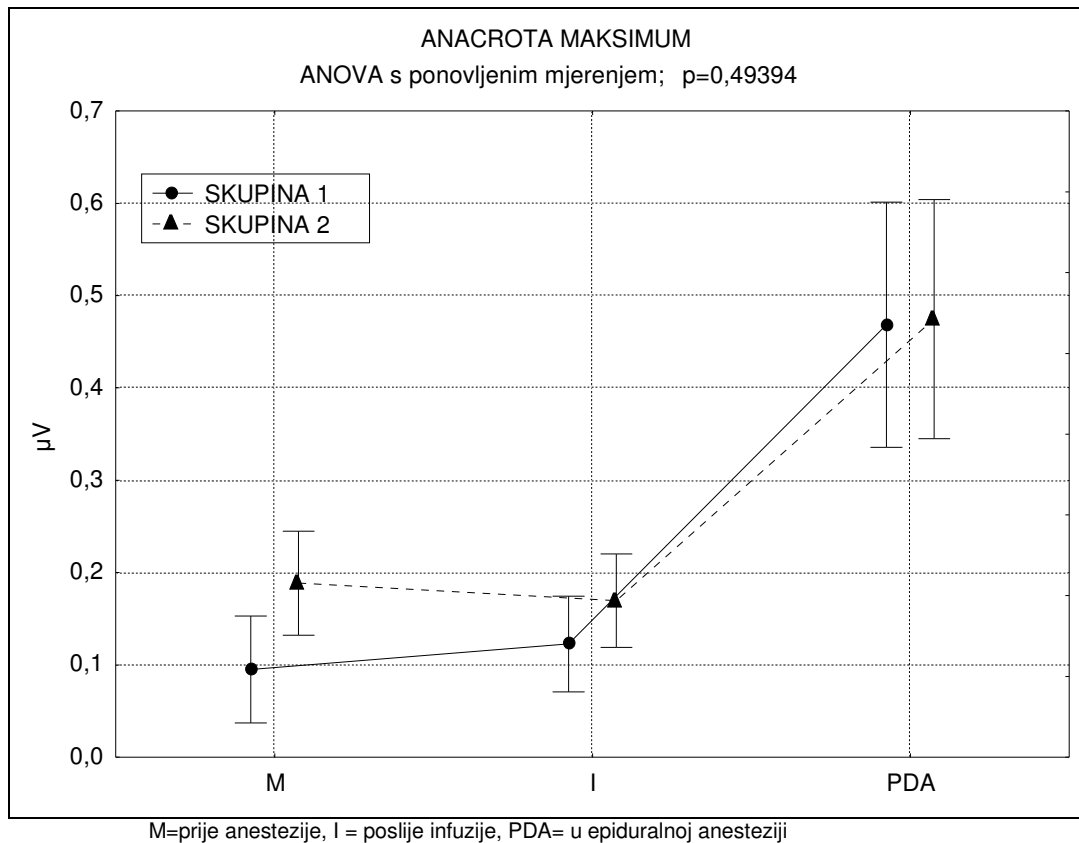
**Slope** opisuje promjenu jedinice veličine na Y kroz jedinicu veličine na X osi i iskazuje jedinicu promjene po sekundi, koja se značajno mijenja u obje skupine bolesnika nakon PDA (razlike između dvaju mjerenja - tablica 3-4) (PDAB-p=0,0001 i PDABK-p=0,0002 Wilcoxonov test parova). Ne mijenjaju se značajno između skupina bolesnika PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja. ANOVA s ponovljenim mjerenjima p=0,89989.





**Graf 5**

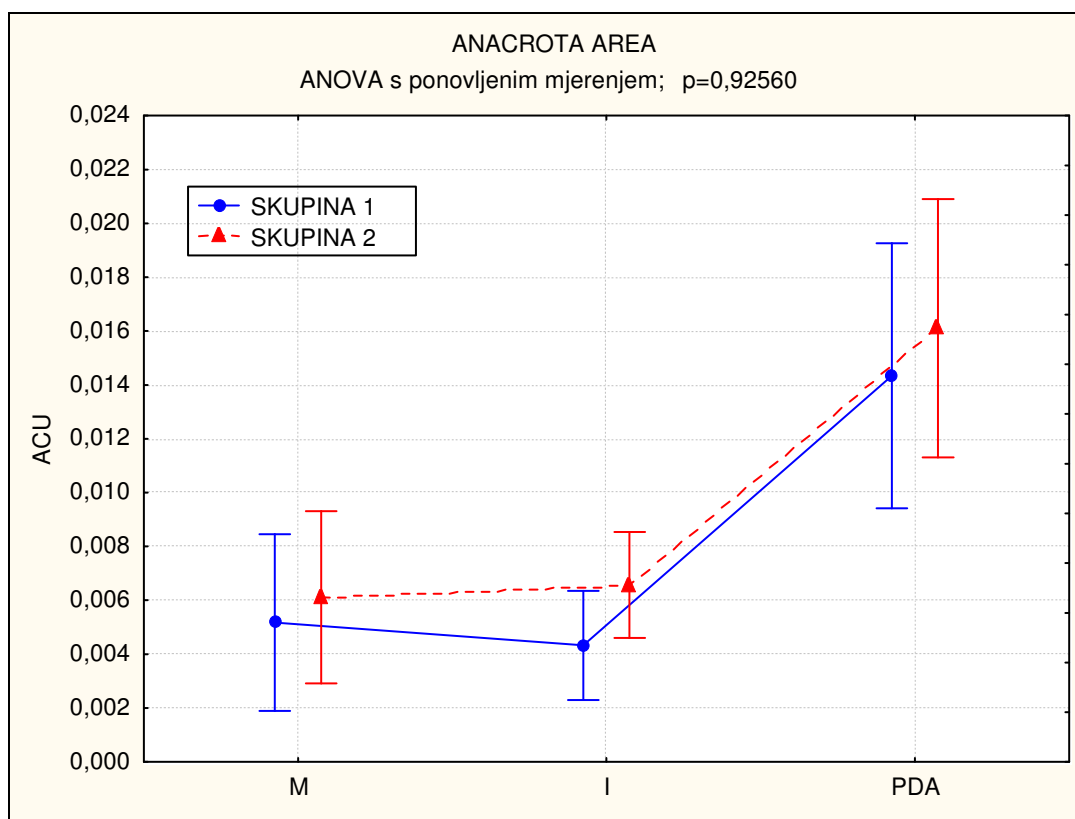
**Anacrota PP** značajno se mijenja u obje skupine ispitanika nakon PDAB  $p = 0,0021$  i PDABK  $p = 0,0001$  (tablica 3-4) u odnosu na stanje prije anestezije, dok nema značajnije promjene između skupina bolesnika skupine 1 - PDAB i skupine 2- PDABK u zadanim točkama mjerenja ANOVA s ponovljenim mjerenjem  $p=0,7713$ .



**Graf 6**

**Anacrota** predstavlja širenje krvnih žila pod povećanim krvnim tlakom nakon svakog srčanog udara, maximum- amplitudna vrijednost se značajno mijenja u obje skupine ispitanika nakon epiduralne anestezije u odnosu na stanje prije anestezije  $p<0,05$  (tablica 3-4 )

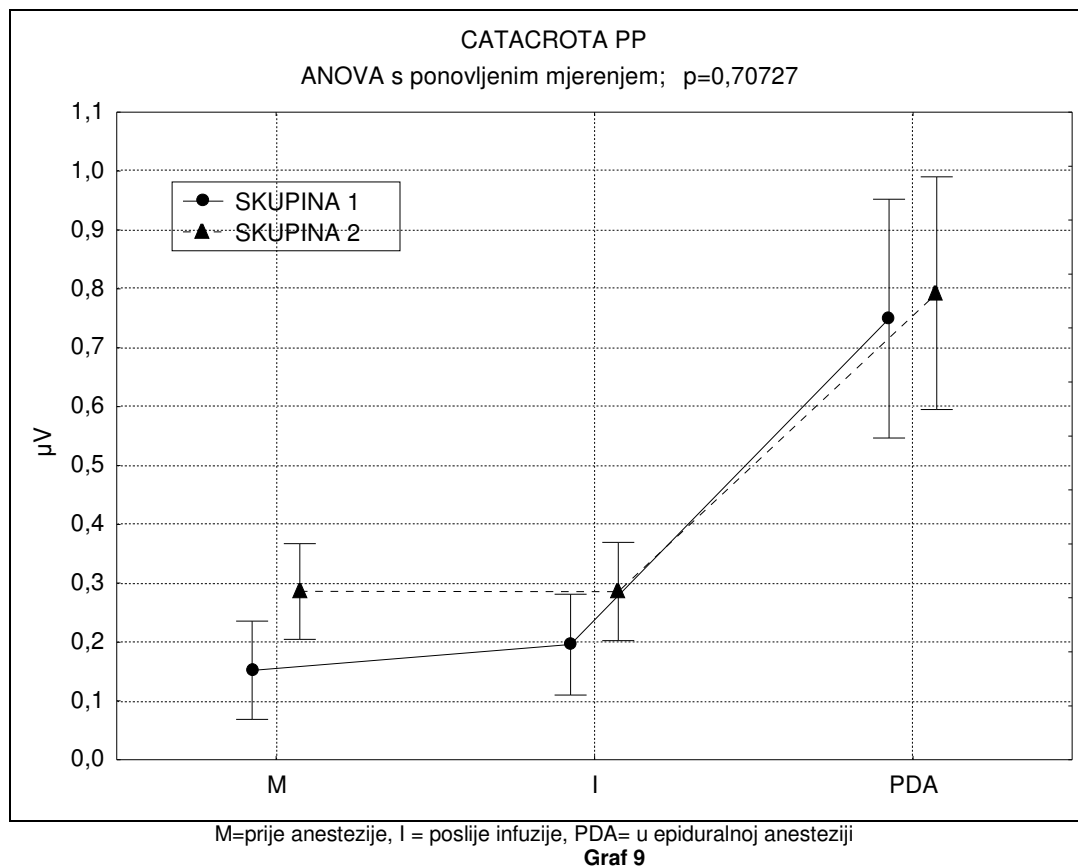
Nema značajnije razlike između skupina bolesnika PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjem).



M=prije anestezije, I = poslije infuzije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

Graf 8

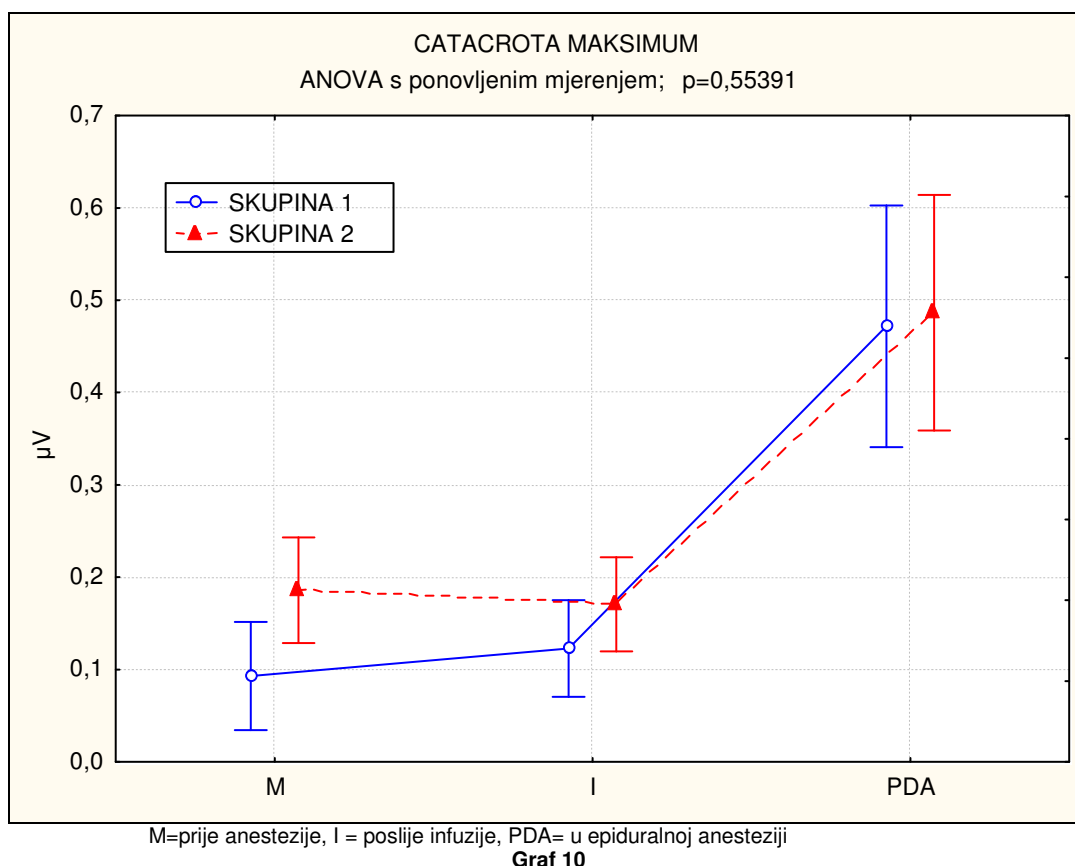
Značajne promjene **anacrota – area** u PDA u obje skupine bolesnika skupina 1 PDAB  $p=0,02227$  skupina 2  $p=0,02206$  između dvaju mjerenja ( mirovanje i anestezija Wilcoxonov test parova, tablica 3-4). Značajnije razlike među skupinama bolesnika ne postoje u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjem), niti postoje statistički značajne razlike između dvaju skupina bolesnika u epiduralnoj anesteziji ( $p=0,5741$  Mann–Whitney U test.)



**Catacrota pp** značajno se mijenja u obje skupine bolesnika između dvaju mjerenja ,nakon infuzije kristaloida, u odnosu na stanje mirovanja skupina 1 PDAB  $p=0,000121$  skupina 2 PDABK  $p=0,004553$ .

Promjena je izraženija u epiduralnoj anesteziji obje skupine bolesnika skupna I PDAB  $p=0,000132$  skupina 2 PDABK  $p=0,000121$ . (Wilcoxon test parova tablica 3-4) Nema značajne razlike između dvaju skupina u epiduralnoj anesteziji ( $p=0,5741$  Mann-Whitney U test).

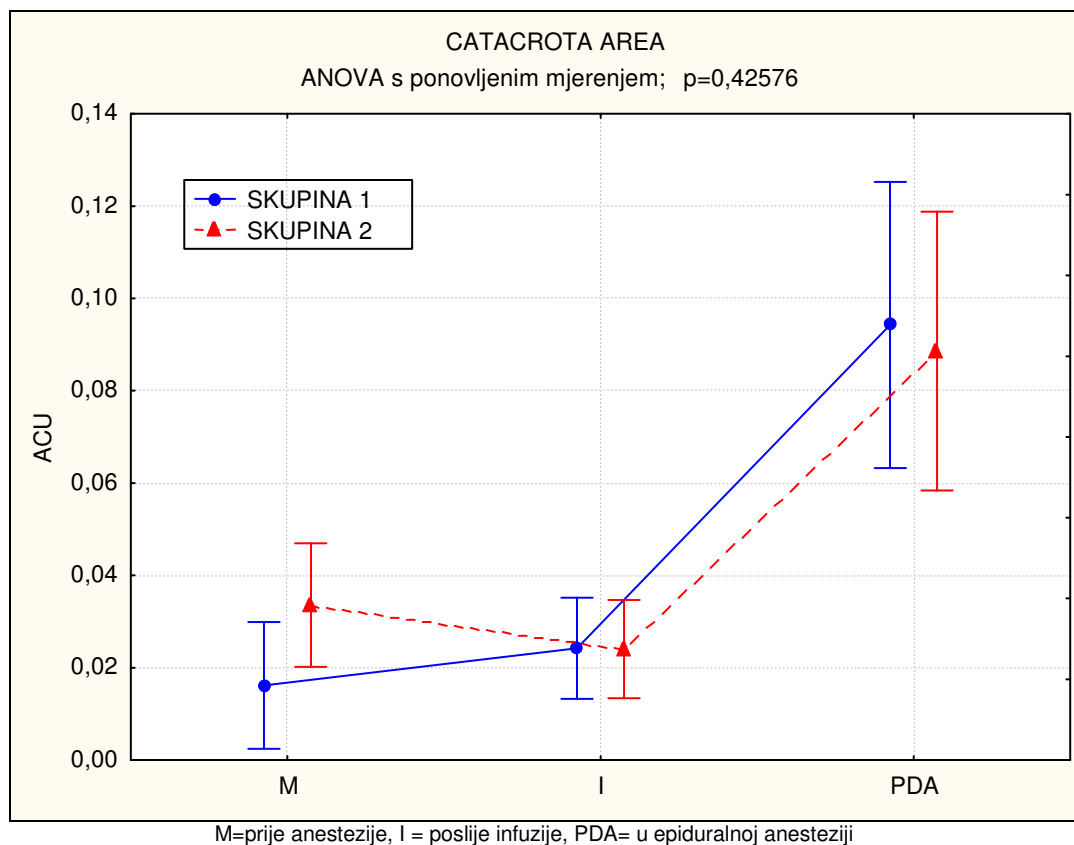
Nema značajnijih promjena catacrota pp između pojedinih skupina bolesnika PDAB I PDABK mjereno u zadanim točkama mjerenja (ANOVA.)



Catacrota predstavlja relaksaciju krvnih žila. U mirovanju nema značajne razlike između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK  $p= 0,1045$  (Mann-Whitney test) Isto tako nema značajne razlike među skupinama koje su pod epiduralnom anestezijom ( $p=0,5934$  Man-Whitney test) .

Nakon epiduralne anestezije, razlike između dvaju mjerenja, u obje skupine bolesnika dolazi do značajnih promjena vrijednosti max u odnosu na stanje mirovanja. Skupina 1 PDAB  $p=0,00132$  skupina 2- PDABK  $p=0,000163$  (Wilcoxon test parova tablica 3-4).

Anova s ponovljenim mjerenjem govori nam da nema značajnijih promjena vrijednosti max.-catacrote u zadanim točkama mjerenja između skupina bolesnika PDAB i PDABK.



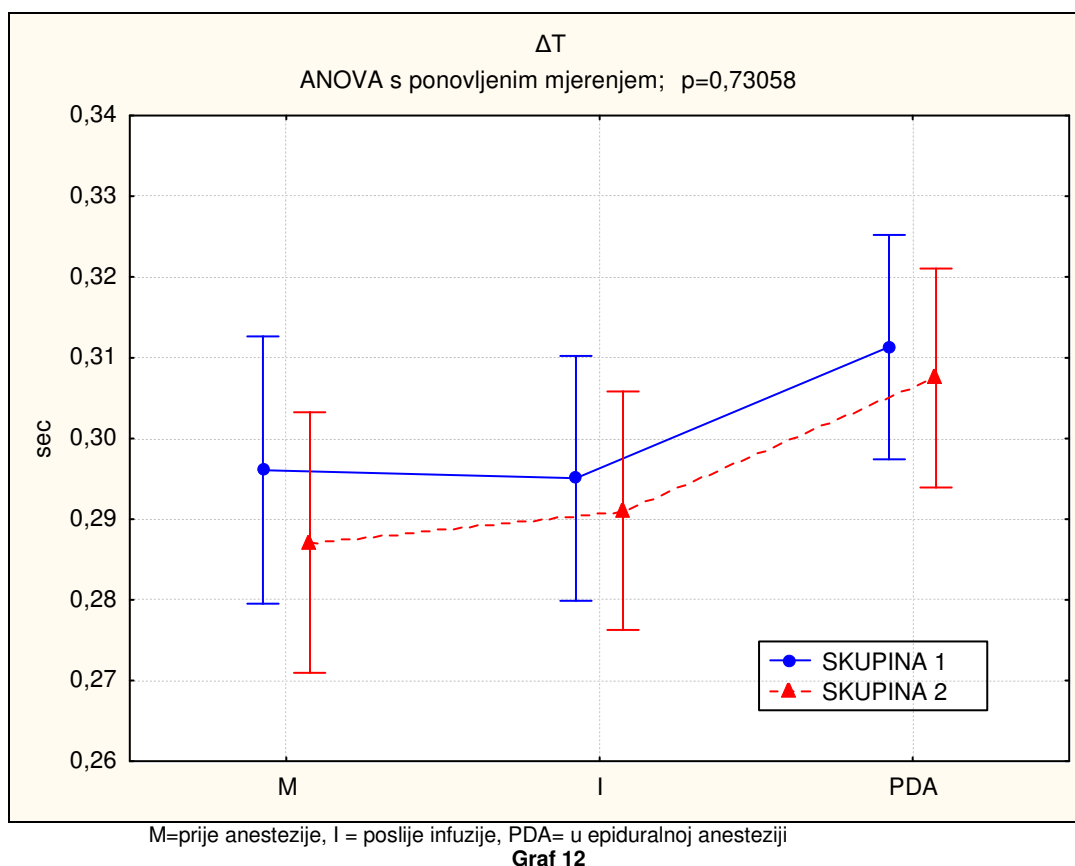
**Graf 11**

U stanju mirovanja prije epiduralne anestezije nema značajne razlike u catacrotic area između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK  $p=0,57000$  (Mann-Whitney U test, ne postoji značajna razlika ni poslije infuzije 500 ml kristaloida između skupine 1 i skupine 2  $p=0,6263$  (Mann-Whitney U test).

Catacrotic area značajno se mijenja poslije epiduralne anestezije u odnosu na stanje mirovanja u obje skupine bolesnika. Skupina 1 PDAB  $p=0,000155$ , skupina 2 PDABK  $p=0,001509$  (Wilcoxon test parova, tablica 3-4).

Nema statistički značajne razlike između dvaju skupina bolesnika koji su u epiduralnoj anesteziji.

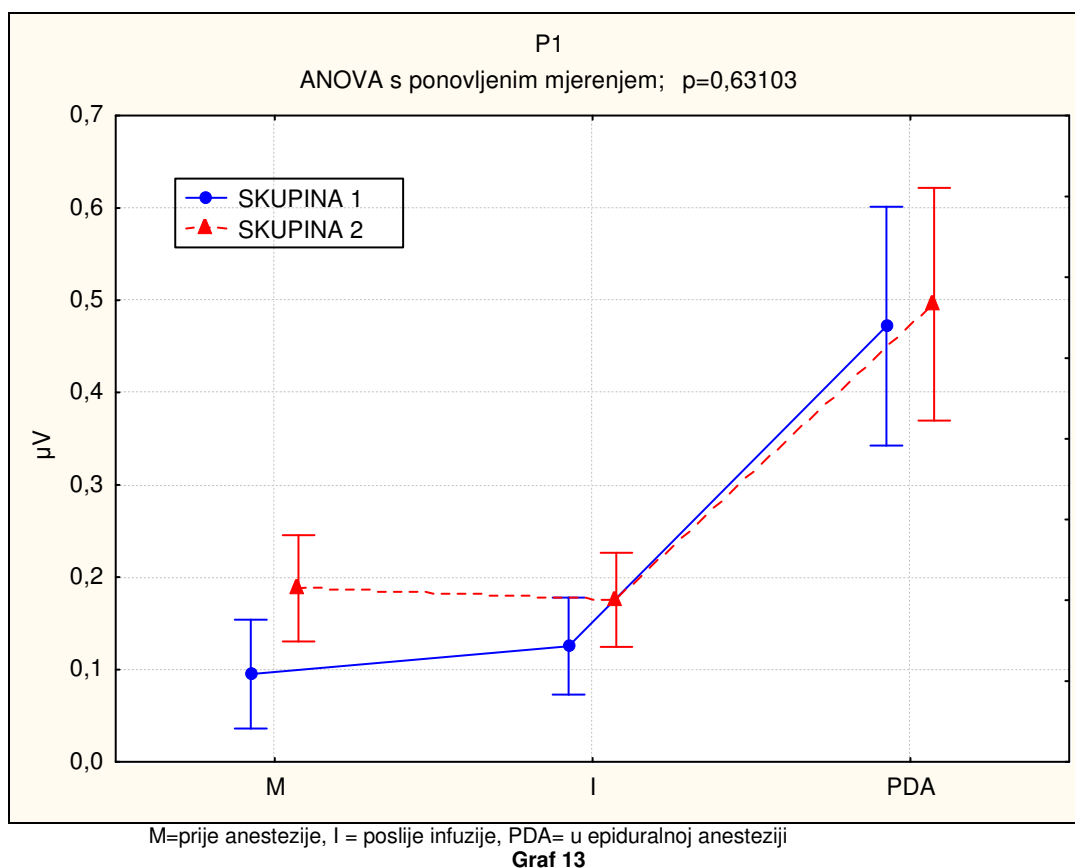
Catacrotic area nema značajnih promjena između skupina bolesnika PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja- ANOVA s ponovljenim mjerenjem.



$\Delta T$  :značajnija promjena vremena prijenosa pulsa ne postoji između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK  $p=0,4016$  u mirovanju prije anestezije. (Mann-Whitney U test)

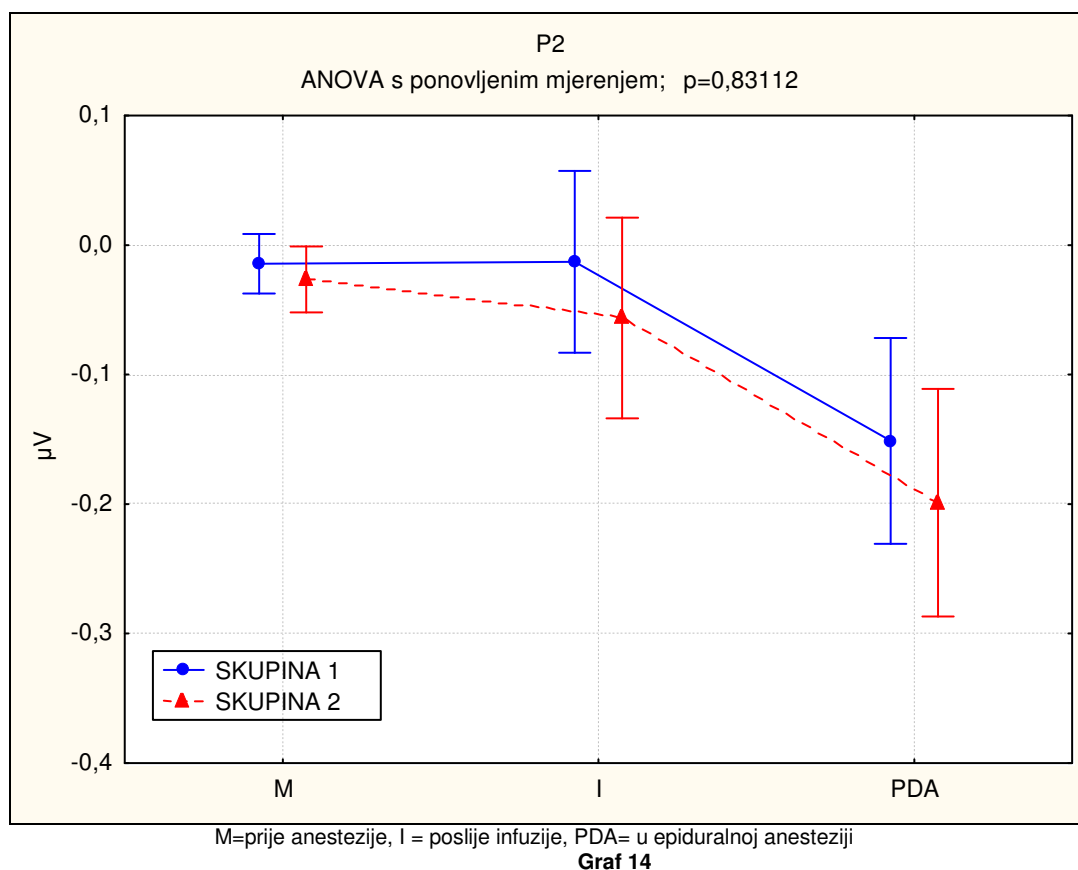
Nema značajnije promjene vremena prijenosa pulsa u obje skupine bolesnika nakon infuzije kristaloidne otopine prije epiduralne anestezije  $p=0,9031$ (Mann-Whitney U test).

Vrijeme prijenosa pulsa do prsta noge značajno se mijenja u obje skupine bolesnika nakon epiduralne anestezije u odnosu na stanje mirovanja, skupina 1 PDAB  $p=0,007017$ , skupina 2 PDABK  $p=0,007913$ . Međutim, nema značajnije promjene u zadanim točkama mjerenja između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK (ANOVA s ponovljenim mjerenjima). Ne postoje značajne razlike vremena prijenosa pulsa između skupina u PDA ( $p=0,7043$  Mann-Whitney U test).



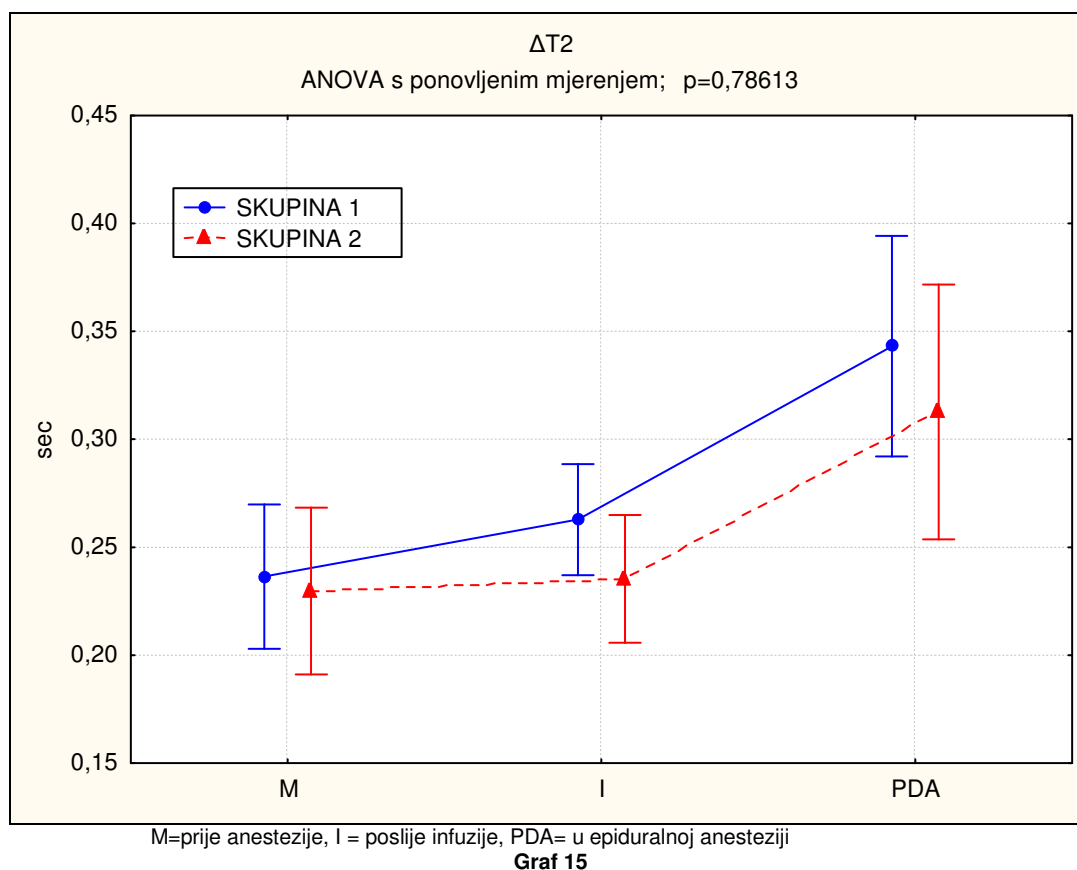
P1 (max. singl perioda PPG signala) ne postoje značajne razlike između skupina u mirovanju:  $p= 0,1045$  (Mann-Whitney test ), ne postoje značajne razlike između skupine 1 PDAB i skupine 2-PDABK nakon anestezije  $p=0,5934$  (Mann-Whitney U test). Međutim, postoje značajne razlike između anestezije i stanje mirovanja u obje skupine. Skupina 1 PDABK  $p=0,0001$  i skupina 2 PDABK  $p = 0,0001$  (Wilcoxonov test parova tablica 3-4). Isto tako značajne promjene postoje i nakon infuzije kristaloida skupina 1 PDABK  $p=0,0017$  skupina 2 PDABK  $p=0,0001$ . (Wilcoxonov test parova). ANOVA s ponovljenim mjerenjima u zadanim točkama ne pokazuje značajne promjene između skupina PDAB I PDABK  $p=0,6310$ .



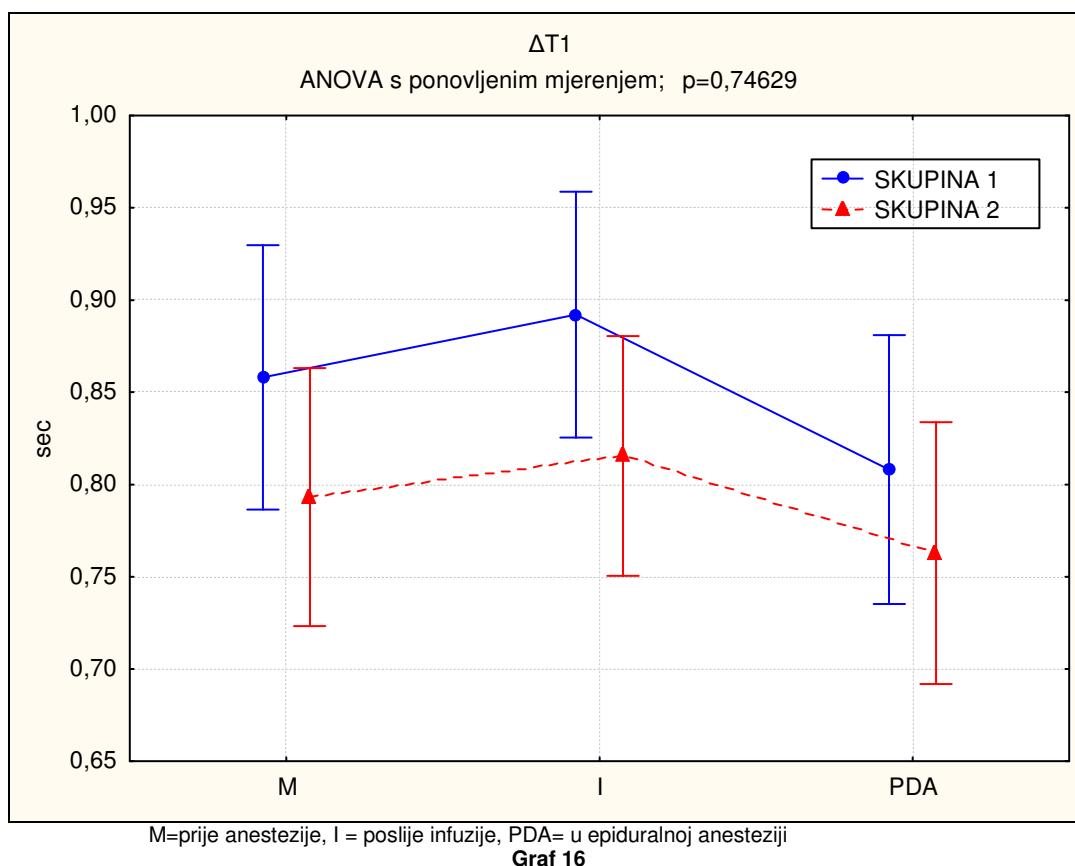


P 2: sekundarni ili dikrotični "peak"-notch ne pokazuje značajne razlike između skupine bolesnika PDAB I PDABK u mirovanju  $p=0,6934$  (Mann-Whitney test). Ne postoje značajne razlike između skupina niti nakon epiduralne anestezije  $p=0,2389$  (Mann-Whitney test).

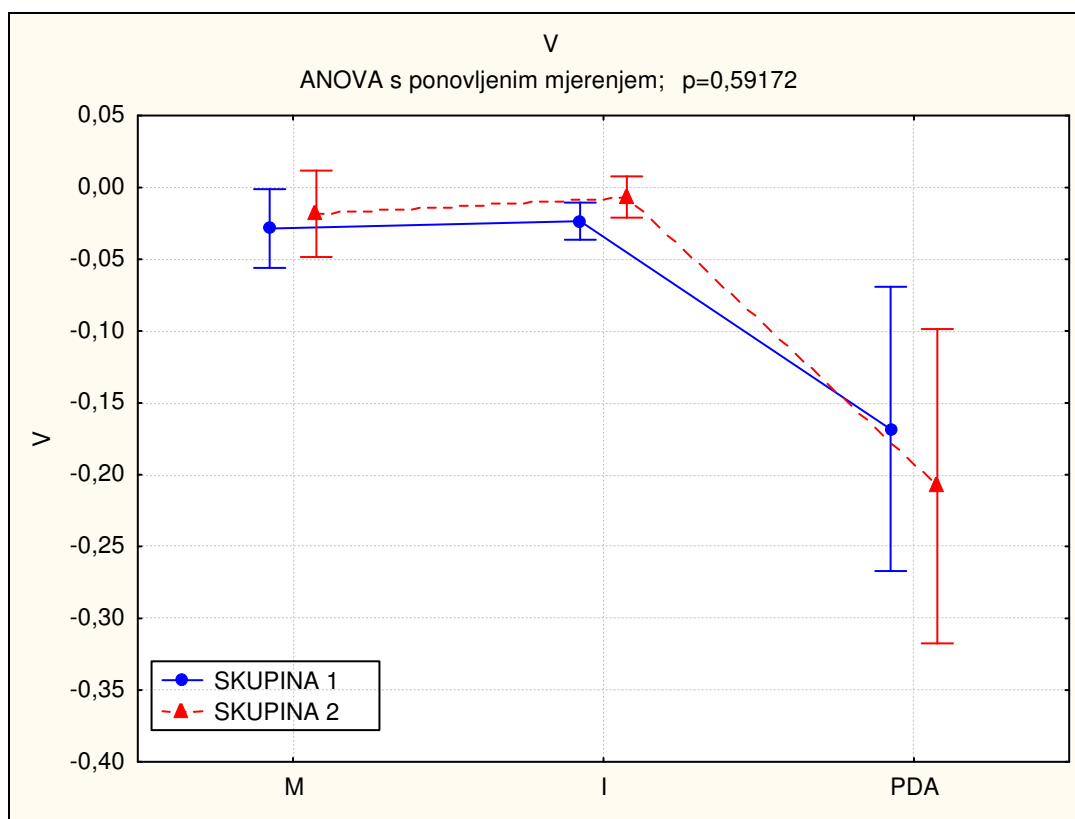
Postoje značajne razlike nakon epiduralne anestezije u odnosu na stanje mirovanja skupine I PDAB  $p=0,0076$  i skupine PDABK  $p=0,1086$  (tablica 3-4). Značajne razlike između skupina PDAB I PDABK u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjima) ne postoje.



Vrijeme od pojave maksimalnog pika do točke infleksije ili udoline ne pokazuje razlike između skupine 1 PDB i skupine 2-PDABK u mirovanju ( $p=0,1866$  Mann-Whitney test), a isto tako ne postoje značajne razlike između skupine I-PDAB i skupine PDABK u epiduralnoj anesteziji  $p=0,8035$ . Značajne razlike postoje nakon epiduralne anestezije u odnosu na mirovanje skupina 1 PDAB  $p=0,0222$  skupina 2-PDABK  $0,01516$  (Wilcoxon test parova tablica 3-4). Isto tako postoje značajne promjene između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK u odnosu na stanje poslije primljene infuzije  $p=0,12068$ . (Wilcoxon test parova). Ne postoje značajne razlike u zadanim točkama mjerenja između skupina 1 PDAB i skupine 2 PDABK. (ANOVA)

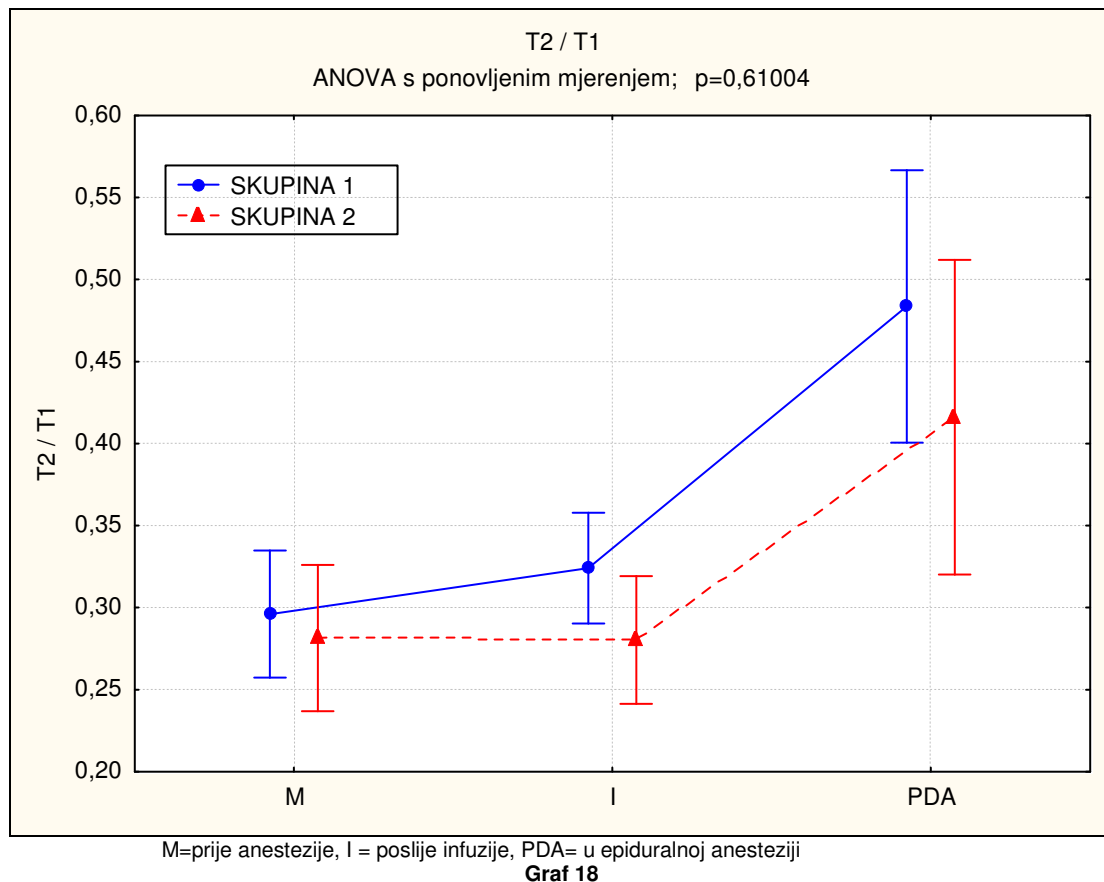


$\Delta T1$ : Vrijeme- trajanja pulsa PPG signala direktno je određeno frekvencijom srca.  $\Delta T1$  vrijeme trajanja PPG signala ne mijenja se značajno niti u jednoj skupini bolesnika poslije epiduralne anestezije ( $p=0,2985$ ) Mann-Whitney U test, niti ima značajne razlike između skupina PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja, (ANOVA s ponovljenim mjerenjem). Značajnijih promjena nema također niti poslije infuzije  $p= 0,1262$  (Wilcoxonov test parova) u odnosu na stanje mirovanja.

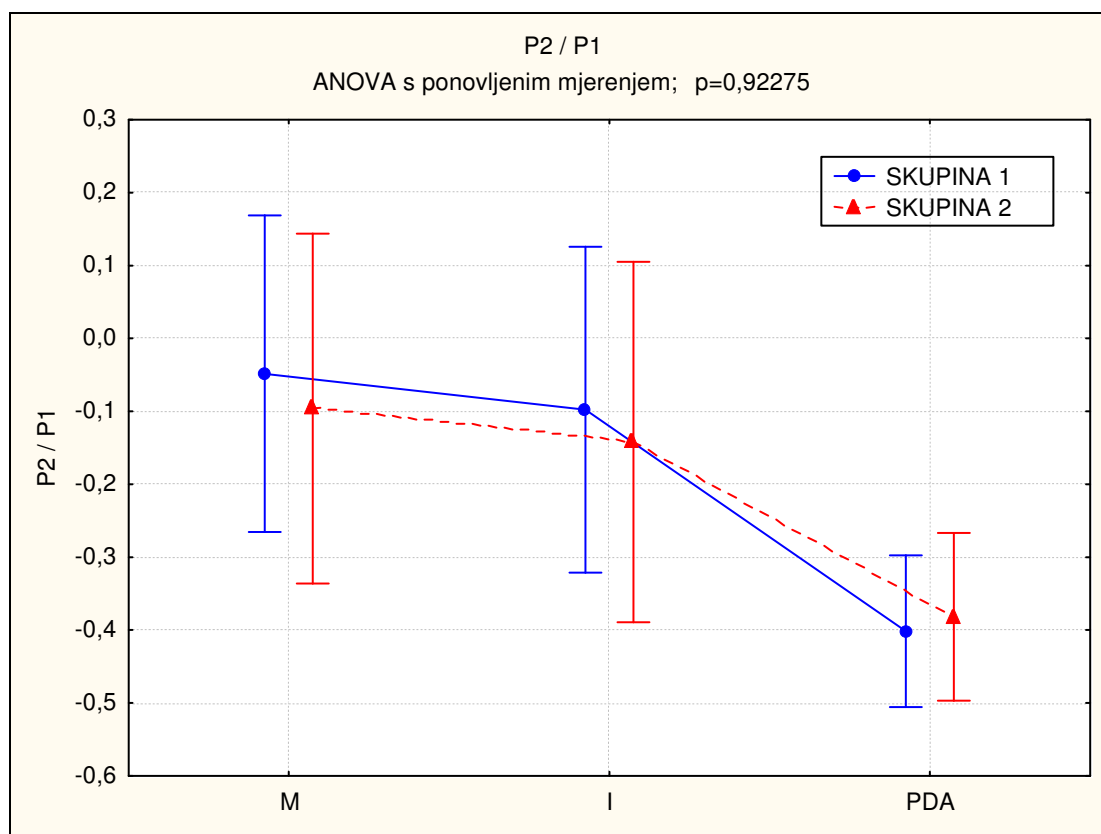


**Graf 17**

V (amplituda notsc-točke infleksije) mjerenjem pokazuje značajne razlike (Wilcoxonov test parova  $p=0,010867$ ) nastupom epiduralne anestezije u odnosu na stanje mirovanja, međutim nema značajnijih razlika između skupina ispitanika PDAB i PDAK ( $p=0,6214$  Mann-Whitney test). Ne postoji značajna razlika u zadanim točkama mjerenja između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK.(ANOVA).



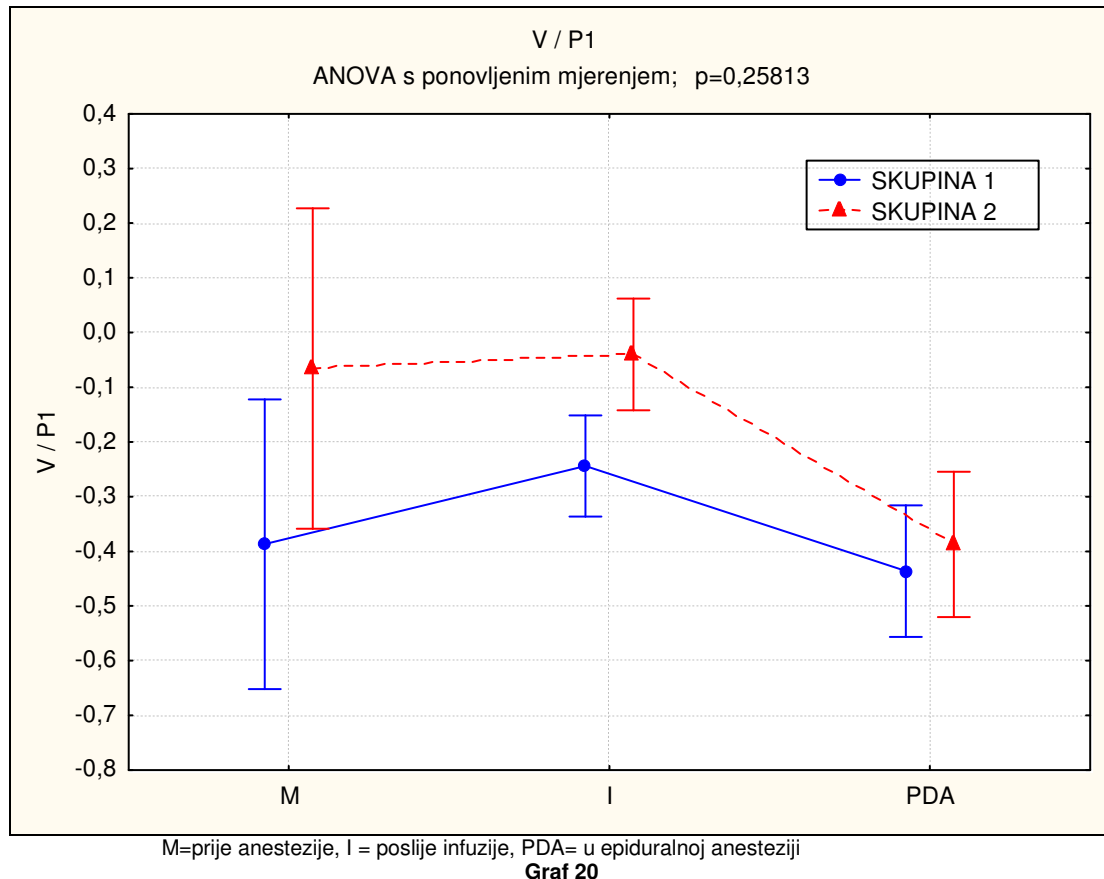
ANOVA s ponovljenim mjerenjem u zadanim točkama mjerenja pokazuje omjer  $t_2/t_1$  koji značajno raste u epiduralnoj anesteziji. Nema značajne razlike omjera  $t_2/t_1$  između bolesnika skupine 1 PDAB I skupine 2 PDABK u mirovanju  $p= 0,3992$  Mann-Whitney U test, niti između bolesnika koji su u epiduralnoj anesteziji  $p=0,3555$  (Mann-Whitney U test). Značajna razlika postoji u odnosu mirovanja i pod epiduralnom anestezijom (tablica 3-4).



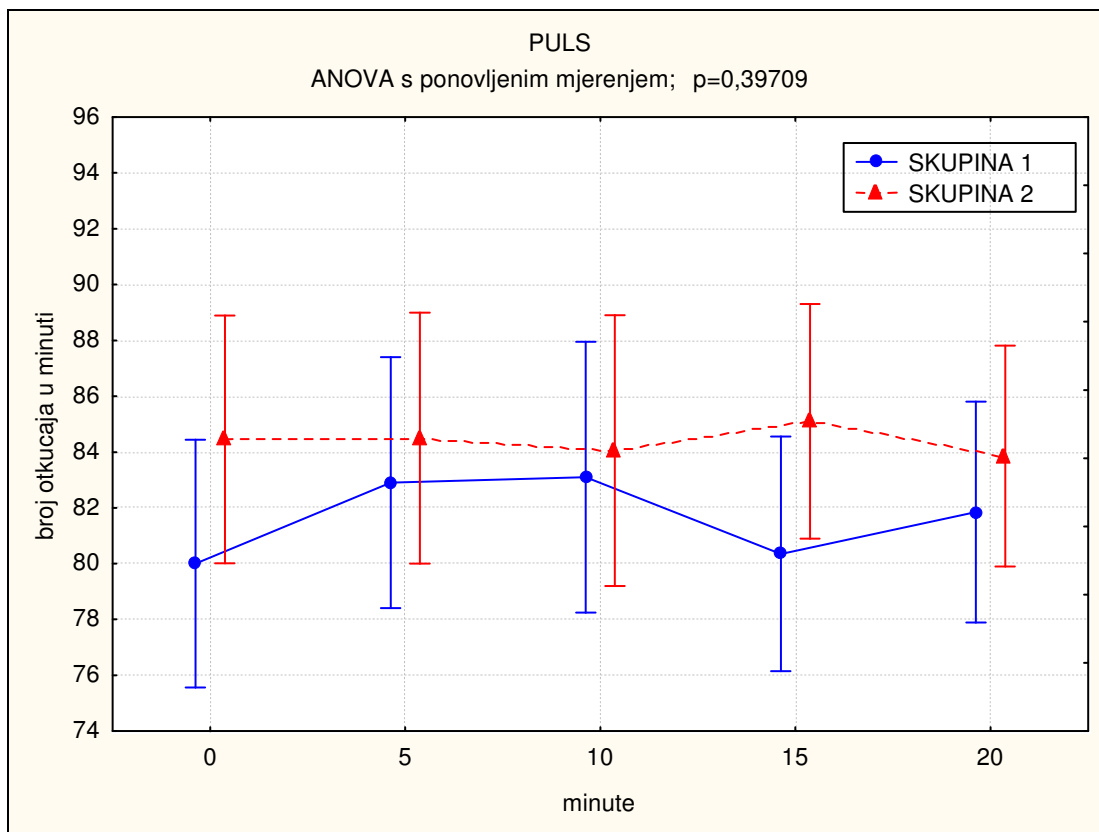
M=prije anestezije, I = poslije infuzije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 19**

Omjer P2/P1: (Wilcoxon test parova p=0,0409) pokazuje značajan pad omjera p2/p1 pod epiduralnom anestezijom. U točkama zadanog mjerenja. ANOVA s ponovljenim mjerenjem (p=0,92275) ne pokazuje značajnu razliku omjera P2/P1u skupinama bolesnika PDAB i PDABK. Nema značajne razlike među skupinama bolesnika PDAB I PDABK u mirovanju p=0,3993 niti u epiduralnoj anesteziji, p=0,01528 Mann-Whitney U-test.

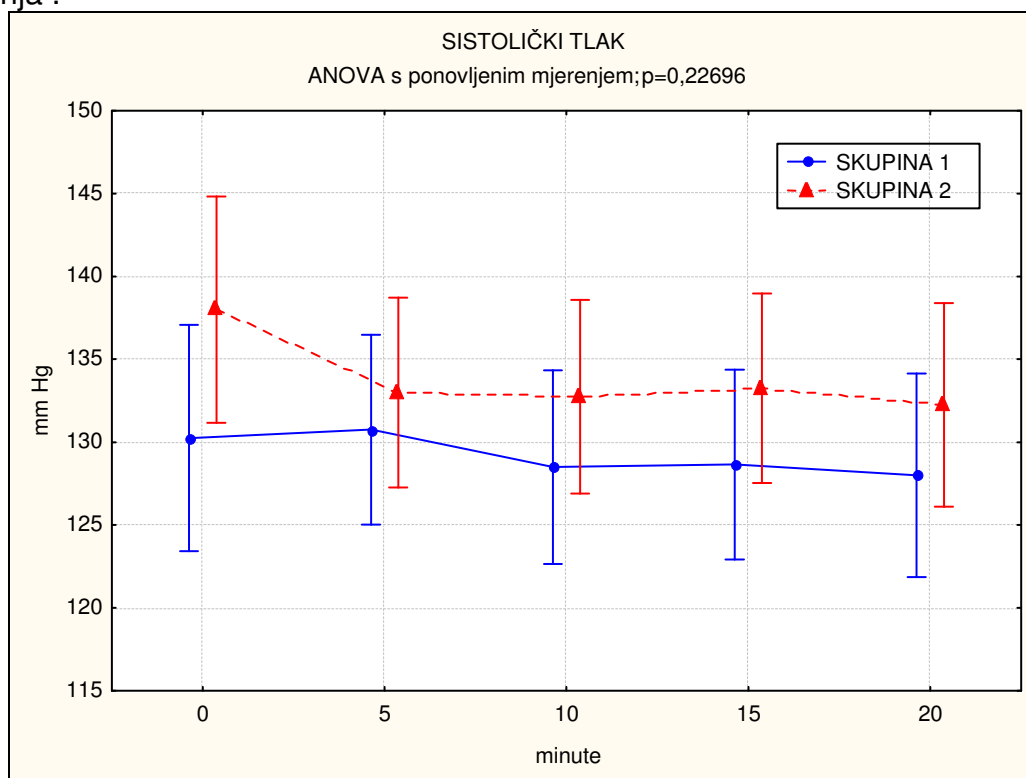


Ne postoji značajna razlika u mirovanju između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK u odnosu  $v/p1$ ,  $p= 0,099$ , isto tako nema značajne razlike u anesteziji između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK  $p= 0,2706$  (Mann Whitney test). U skupini 1 PDAB nema značajnijih promjena u odnosu na mirovanje nakon epiduralne anestezije  $p=0,2860$ , dok u skupini PDABK postoji značajna razlika u odnosu na mirovanje  $p=0,0208$ . (Wilcoxonov test parova). Nema značajnih razlika između skupine 1 PDAB i skupine 2 u zadanim točkama mjerenja PDABK (ANOVA s ponovljenim mjerenjima).



Graf 21

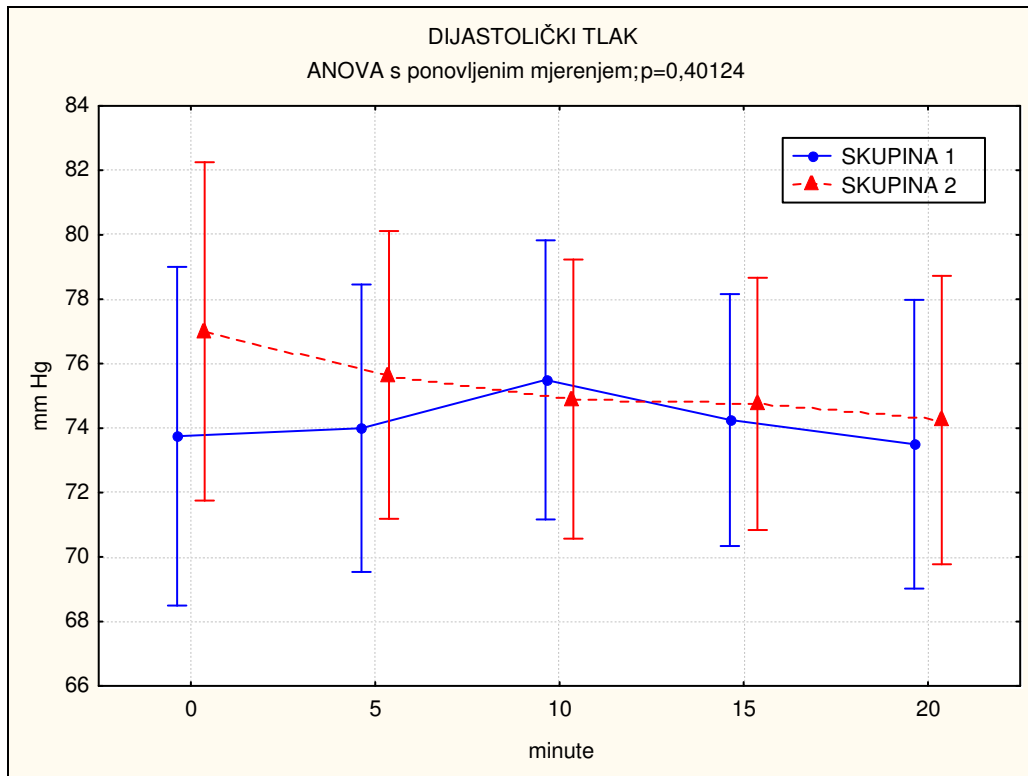
Nema statistički značajnih razlika u puls u između skupina u zadnim točkama mjerenja .



Graf 22

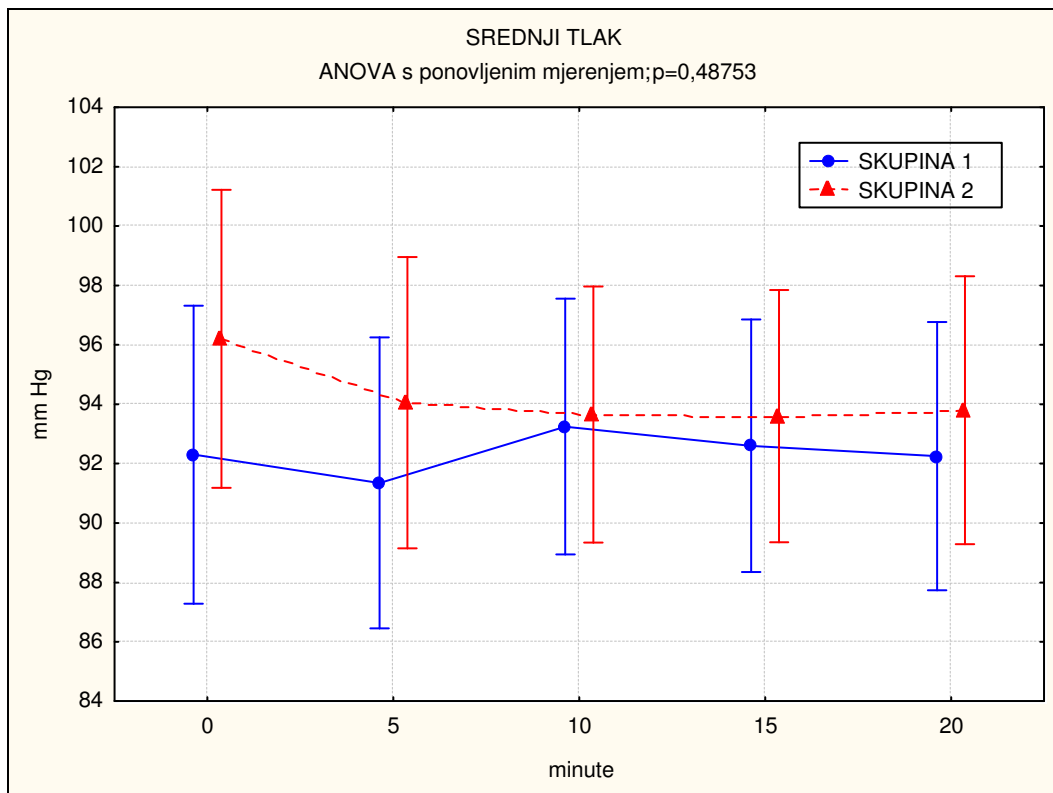
Nema značajnih razlika u zadanim točkama mjerenja u sistoličkom tlaku između skupina PDAB I PDABK. (ANOVA s ponovljenim mjerenjem).





Graf 23

Statistički značajne razlike dijastoličkog tlaka ne postoje između skupina bolesnika u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjem)



Graf 24

Srednji arterijski tlak ne pokazuje značajne razlike između skupina bolesnika u zadanim točkama mjerenja (ANOVA).

## Adrenalin, noradrenalin i kortizol

### MIROVANJE

	<b>SKUPINA 1</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>SKUPINA 2</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>Mann-Whitney U test</b>
KORTIZOL	278,5 (154 – 618)	330 (104 – 563)	p = 0,1784
ADRENALIN	0,025 (0,005 – 0,050)	0,025 (0,005 – 0,050)	p = 0,7732
NORADRENALIN	0,010 (0,005 – 0,100)	0,030 (0,005 – 0,100)	p = 0,0647

tablica 5

### ANESTEZIJA

	<b>SKUPINA 1</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>SKUPINA 2</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>Mann-Whitney U test</b>
KORTIZOL	274 (122 – 625)	345,5 (183 – 854)	p = 0,0456
ADRENALIN	0,025 (0,005 – 0,050)	0,030 (0,020 – 0,050)	p = 0,0596
NORADRENALIN	0,050 (0,005 – 0,130)	0,040 (0,005 – 0,120)	p = 0,2314

tablica 6

### SKUPINA 1

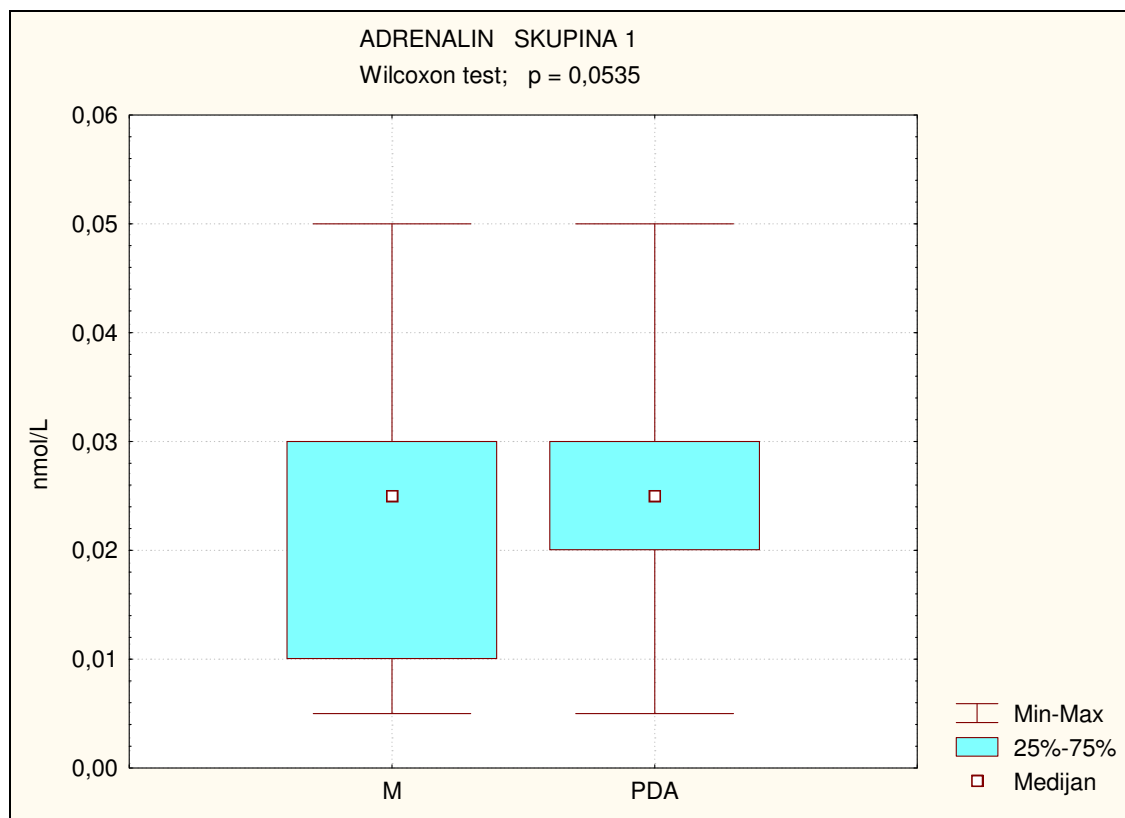
	<b>MIROVANJE</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>ANESTEZIJA</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>Wilcoxonov test parova</b>
KORTIZOL	278,5 (154 – 618)	274 (122 – 625)	p = 0,2297
ADRENALIN	0,025 (0,005 – 0,050)	0,025 (0,005 – 0,050)	p = 0,0535
NORADRENALIN	0,010 (0,005 – 0,100)	0,050 (0,005 – 0,130)	p = 0,0002

tablica 7

### SKUPINA 2

	<b>MIROVANJE</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>ANESTEZIJA</b> N = 40 Medijan (raspon)	<b>Wilcoxonov test parova</b>
KORTIZOL	330 (104 – 563)	345,5 (183 – 854)	p = 0,2184
ADRENALIN	0,025 (0,005 – 0,050)	0,030 (0,020 – 0,050)	p = 0,0199
NORADRENALIN	0,030 (0,005 – 0,100)	0,040 (0,005 – 0,120)	p = 0,7989

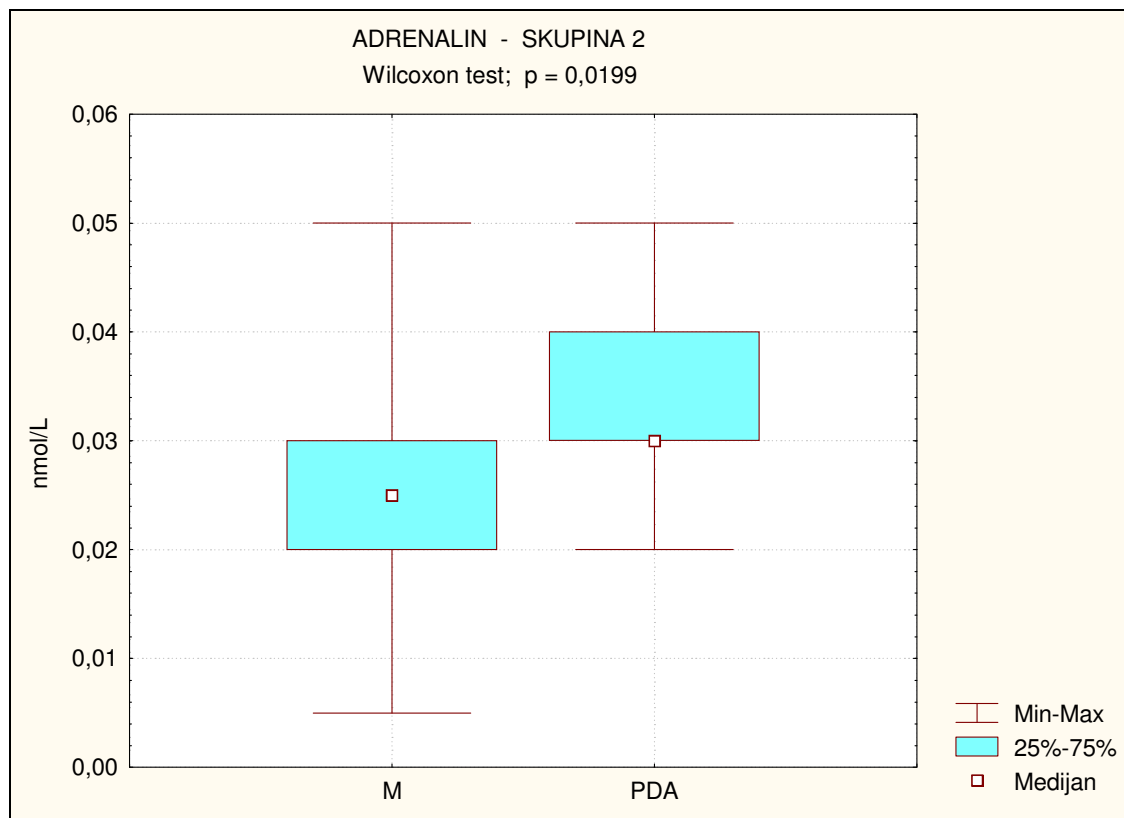
tablica 8



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 25**

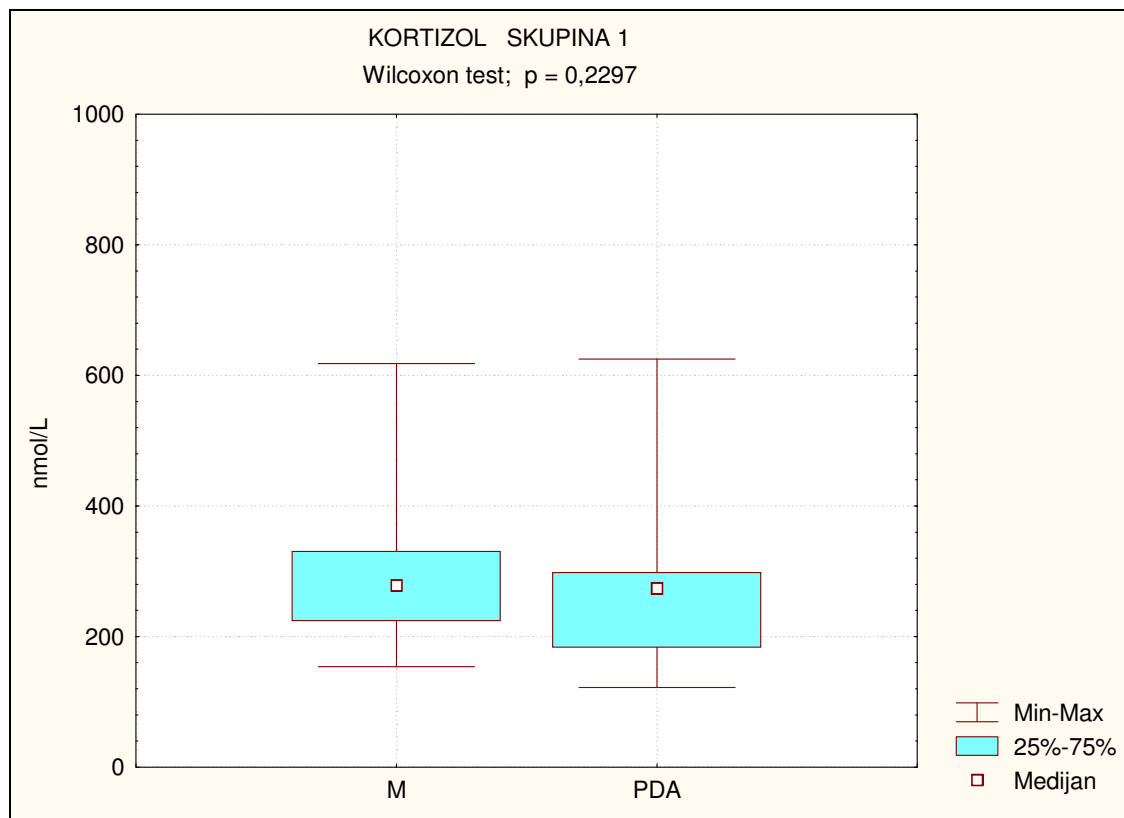
Ne postoje značajne razlike adrenalina u plazmi između skupina bolesnika u mirovanju i pod epiduralnom anestezijom. Koncentracije ostaju u referentnim vrijednostima.



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 26**

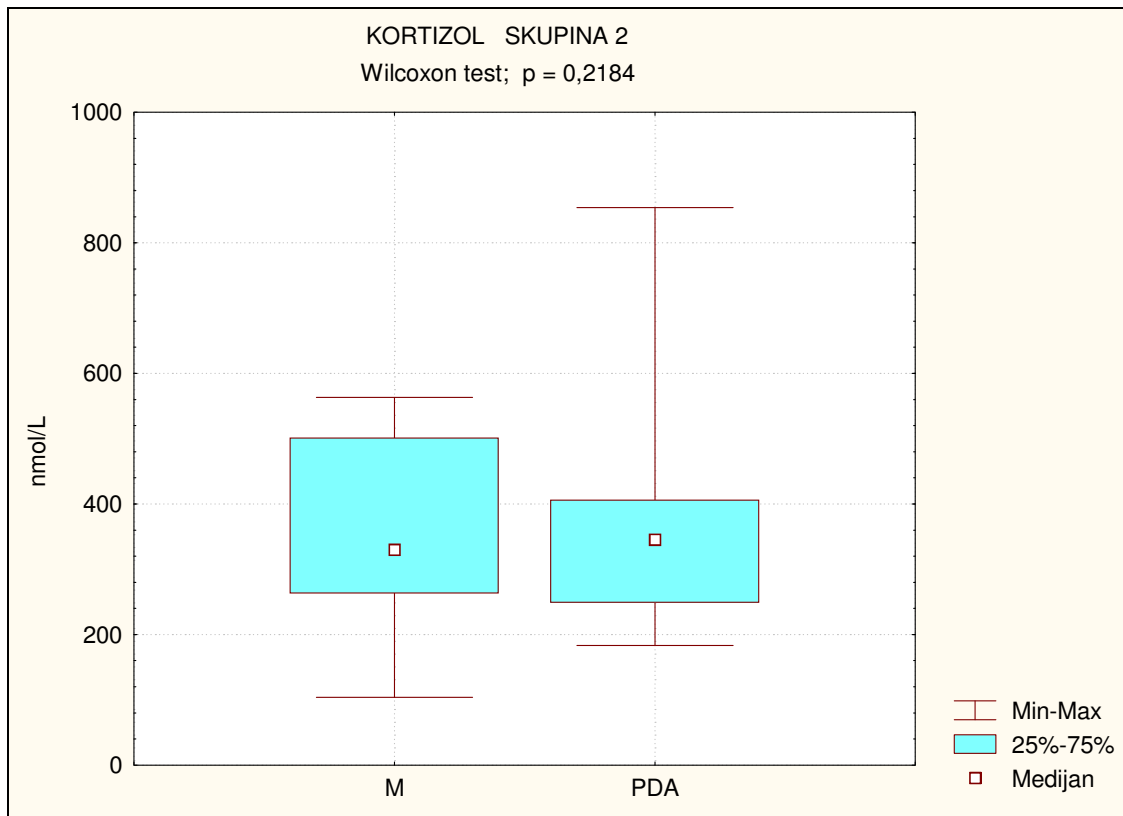
Adrenalin se u skupini 2 PDABK ne mijenja značajno pod epiduralnom anestezijom. u odnosu na stanje mirovanja ostaje u referentnim vrijednostima.



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 27**

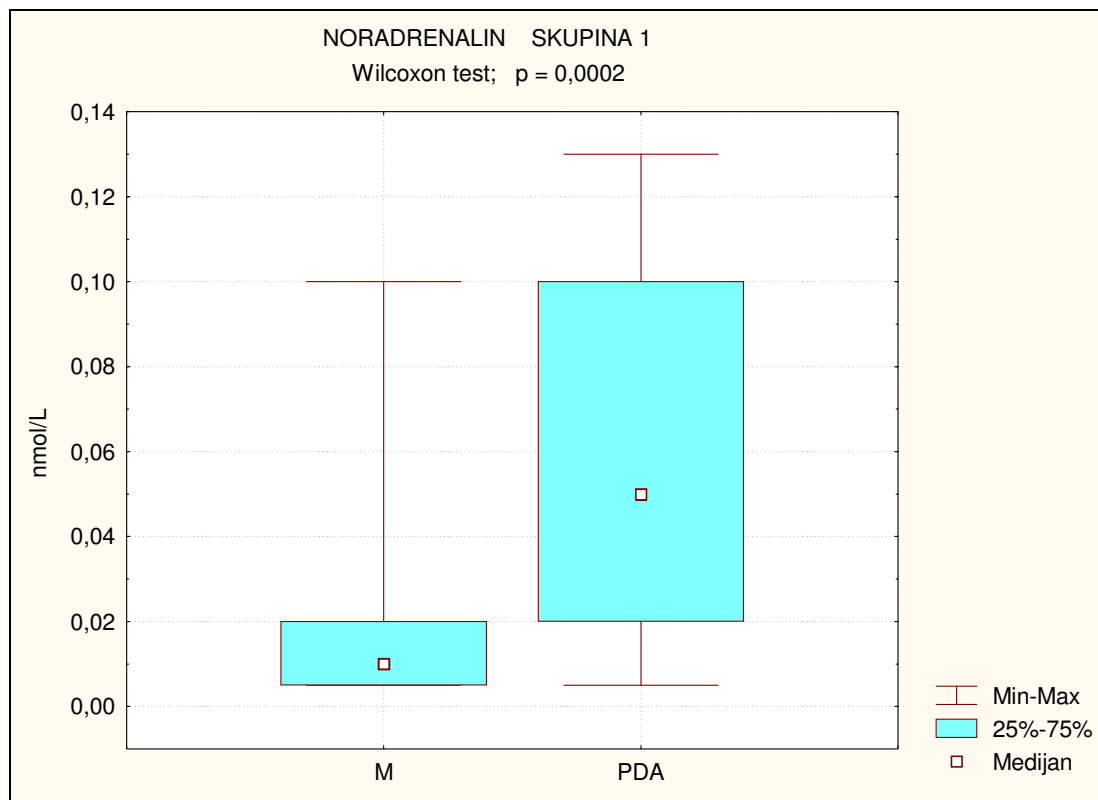
Kortizol ne pokazuje značajne promjene u skupini 1 PDAB pod epiduralnom anestezijom. Vrijednosti su u referentnom području.



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

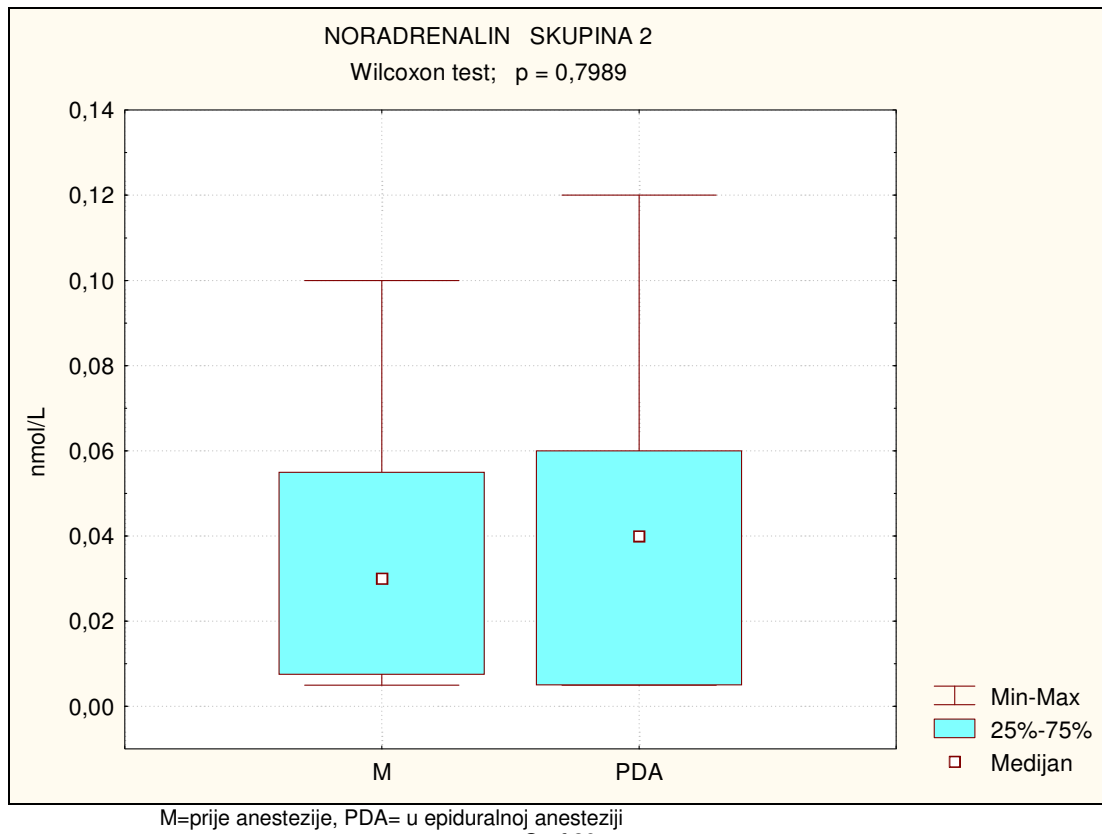
**Graf 28**

Nema značajnijih promjena kortizola u skupini 2 PDABK pod epiduralnom anestezijom. Vrijednosti ostaju u referentnim područjima.



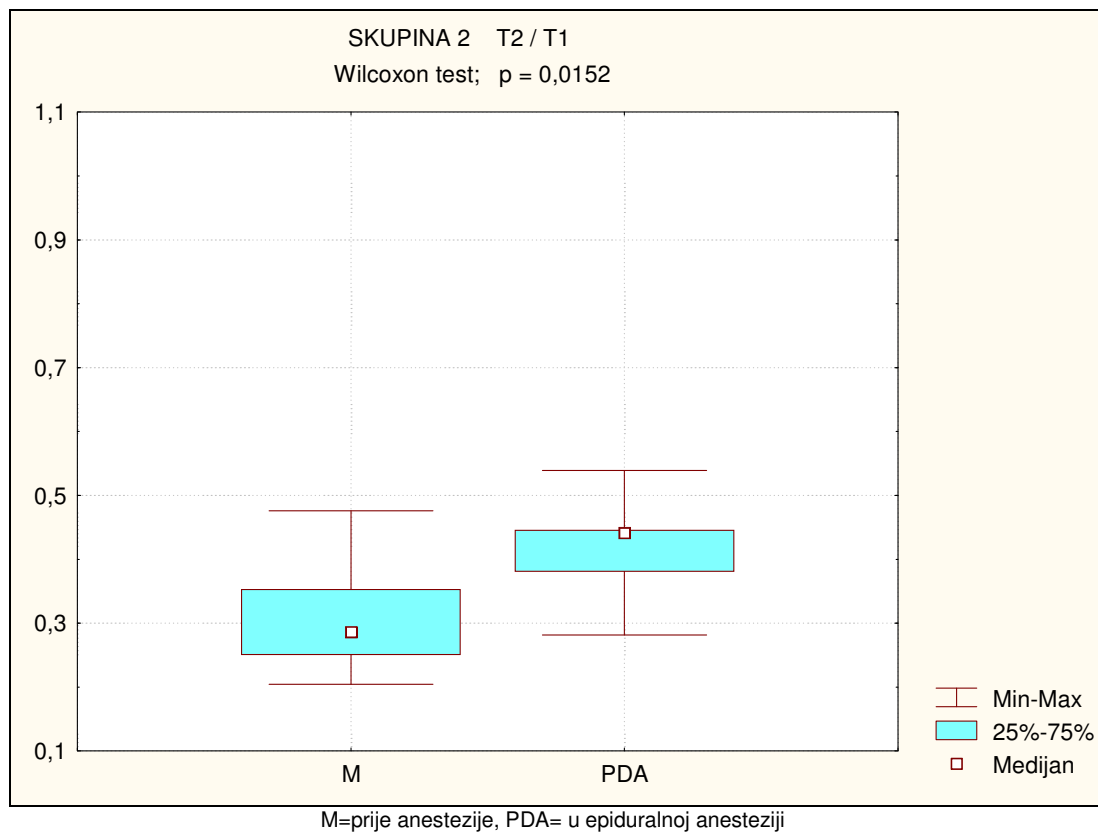
**Graf 29**

Noradrenalin u skupini 1 PDAB pokazuje značajne promjene pod epiduralnom anestezijom u odnosu na stanje prije anestezije, međutim ostaje u referentnom području.

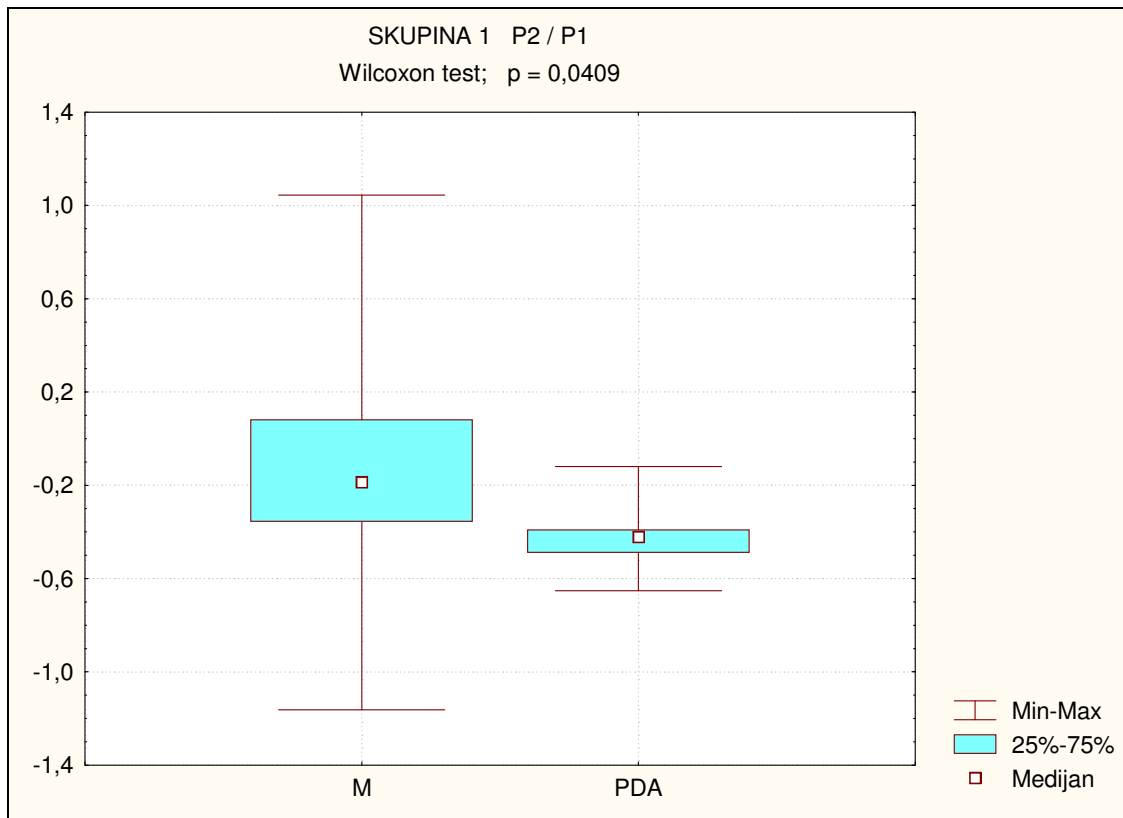


Noradrenalin u skupini 2 PDABK pod epiduralnom anestezijom ne pokazuje značajne promjene. Vrijednosti ostaju u referentnom području.





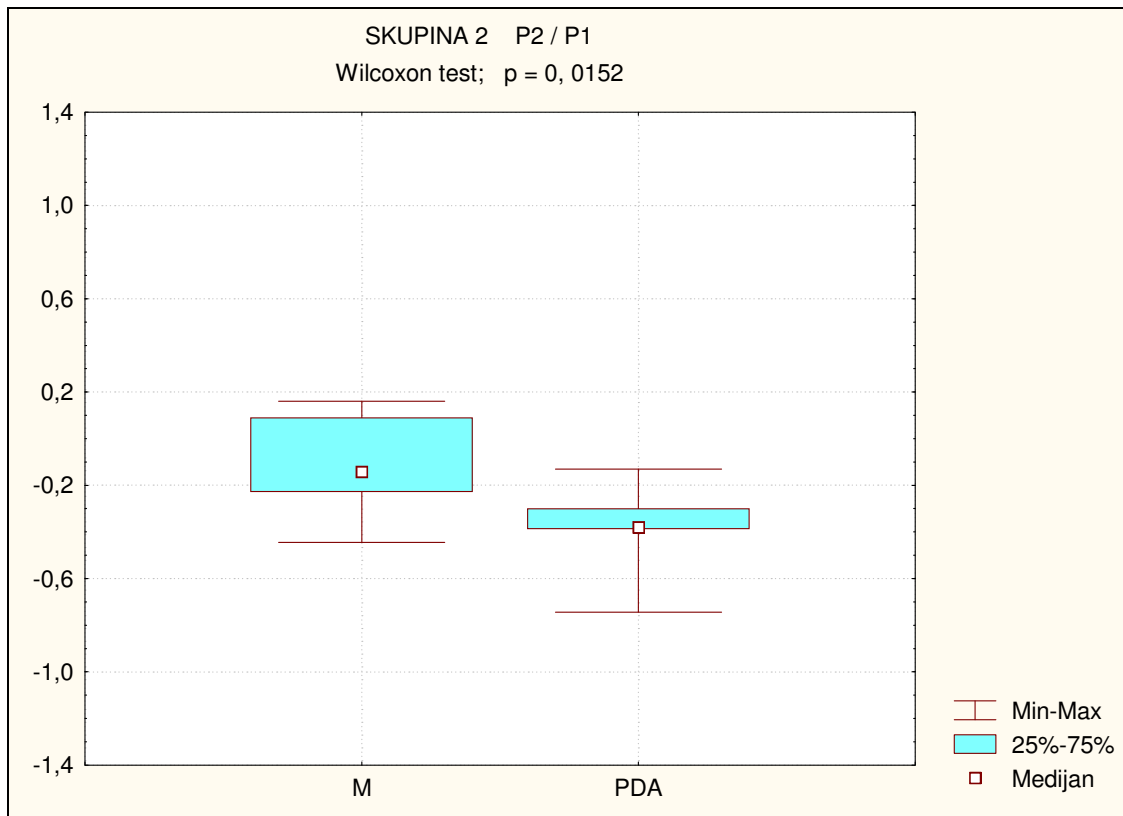
Postoje značajne promjene pod epiduralnom anestezijom u skupini 1 PDAB u odnosu T2/T1, dolazi do povećanja omjera.



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 32**

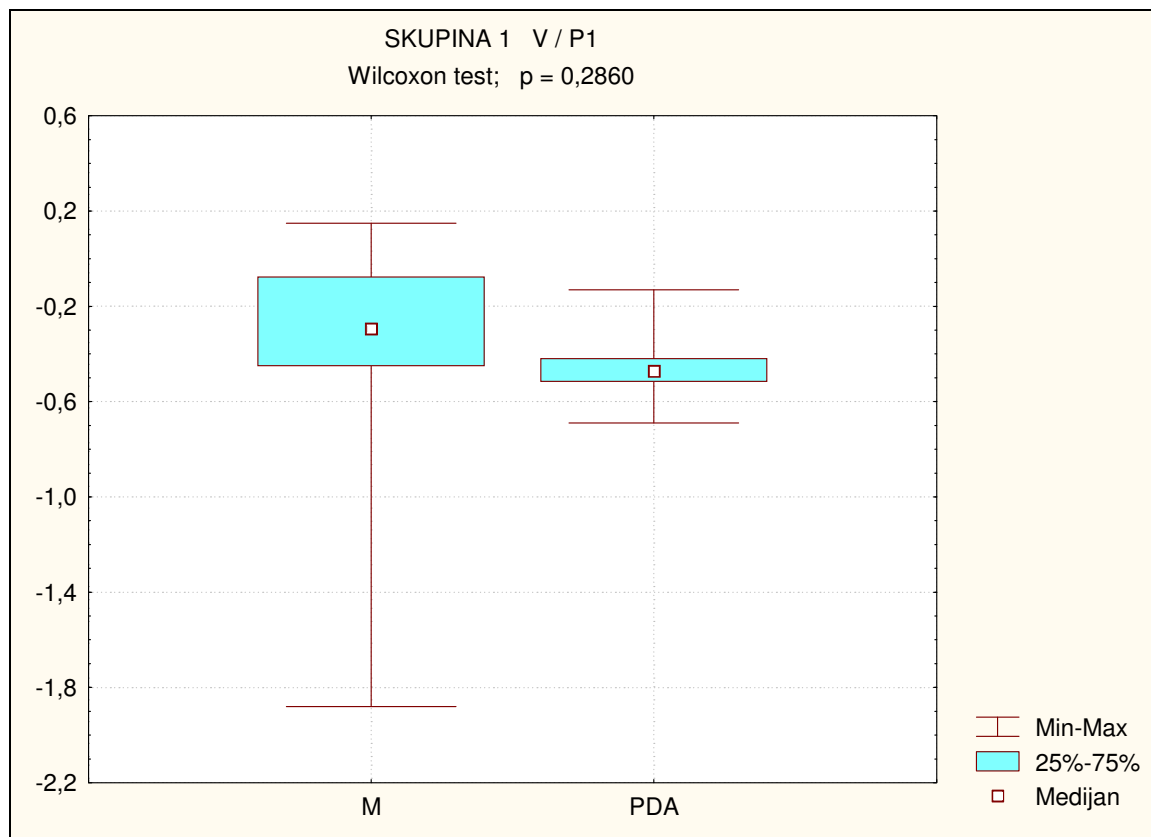
Značajne su promjene odnosa P2/P1 u skupini 1 PDAB pod epiduralnom anestezijom



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 33**

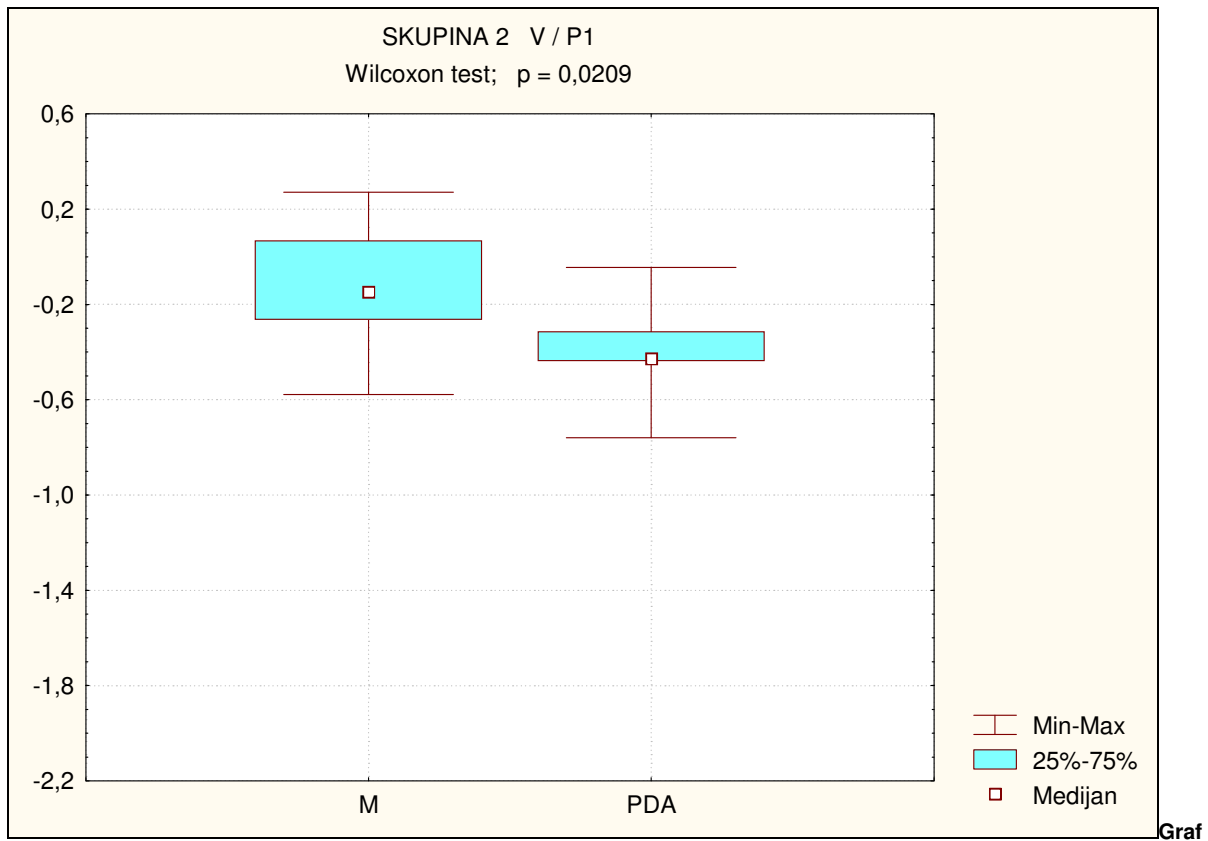
Postoje značajne promjena odnosa P2/P1 u skupini bolesnika-2 PDABK anesteziranih bupivakainom s dodatkom S-(+) ketamina.



M=prije anestezije, PDA= u epiduralnoj anesteziji

**Graf 34**

Ne postoje značajne statističke promjene u skupini 1PDAB pod epiduralnom anesztizijom



graf35

Postoje značajne statističke razlike odnosa V/P1 u mirovanju i nakon PDA kad je 0,5% bupivakainu dodan S(+) ketamin u skupini 2 PDABK.

## 5. RASPRAVA

### FOTOPLETIZMOGRAFIJA- PPG

U ovom radu korištena je fotopletizmografija (PPG) za procjenu i usporedbu analiza arterijskog pulsa i krivulje njegovog vala i vremena prijenosa pulsa kao odraz hemodinamskih promjena induciranih simpatičkom blokadom donjih ekstremiteta nakon epiduralne anestezije 0,5% bupivakainom i 0,5% bupivakainom s dodatkom 25 mg S-(+) ketamina.

Spigulius<sup>104</sup> i sur. (2002) navodi da su analizom signala više od 50 ispitanika došli do zaključka da svaki od njih ima svoju specifičnu krivulju srednjeg signala (SPPG); taj ispis SPPG signala daje jasan uvid u kardiovaskularno stanje svakog pojedinog bolesnika. Za dobivanje pouzdane kliničke informacije mora se uzeti u obzir da pulsevi srčanog udara nisu jednaki, značajno se mijenjaju amplituda signala i period u odnosu na vrijeme. Da se to prebrodi, razrađen je kao metoda obrade pristup pojedinačnom srednjem (SPPG) signalu. Glavni koncept se sastoji u tome da se pronađe i skupi niz od 50 pulseva i subsekventno odredi precizna krivulja prosječnog signala perioda jednog otkucaja srca. Ispis SPPG jasno daje uvid u kardiovaskularno stanje svakog pojedinog bolesnika prije i nakon epiduralne anestezije

Svaki naš bolesnik u obje skupine imao je svoju specifičnu krivulju srednjeg PPG signala koja niti u jednom slučaju nije bila jednaka drugoj.

U obje skupine naših bolesnika skupljan je niz od 60 pulseva za svakog pojedinog bolesnika i potom određena precizna krivulja prosječnog PPG signala specifična za svakog pojedinog bolesnika prije i poslije anestezije i nakon infuzije 500 ml kristalodine otopine.

Po određivanju krivulje prosječnog PPG signala pristupilo se analizi.

#### Izvori pogrešaka

Korištenje fotopletizmografije na bolesnicima u operacijskoj sali zahtjeva posebno korištenje mjernog sistema. Smetnje PPG signala izbjegavale su se pažljivim pričvršćivanjem sonde bez velikog pritiska na jagodicu prsta. Osim pažljivog postavljanja sonde nužno je pažljivo pričvrstiti i pripadajući kabel.

Svi pokreti sonde, izazvani aktivnim ili pasivnim pokretima ispitivanog prsta, dovode do pojave artefakata u bilježenju signala. Artefakti mogu biti toliki da onemogućuju analizu zabilježenog signala. Čak i pokreti ispred sonde izazivaju artefakte. Nije isključeno da mali pokreti ostanu neprepoznati i imaju utjecaja na dobivene rezultate.

Promjene temperature kože i okoline imaju znatan utjecaj na PPG signal.

Direktan odnos postoji između termoregulacije i nastanka PPG signala<sup>16,17</sup>, što otežava neovisnu procjenu. Održavanje stalne temperature operacijske sale smanjuje utjecaj temperature okoline na zabilježeni PPG signal. Za vrijeme bilježenja signala 17-24 minuta poslije PDA promjene temperature su zanemarive.

## Izbor anestezijskog postupka

Najvažnija odluka kod izbora adekvatne visine punkcije mora biti analiza pratećih kardiovaskularnih djelovanja, jer dolazi do blokade simpatikusa u anestetiziranom području i aktivacije simpatikusa u neanestetiziranom području.<sup>112</sup>

Lumbalna punkcija epiduralnog prostora u odnosu na torakalnu punkciju manje je rizična, punkcija je ispod conus medularis i ne postoji opasnost od ozljede medule spinalis. Da bi se postigla dovoljna visina blokade, kod korištenja lumbalne epiduralne anestezije birane su količine anestetika koje bi uvijek dovele do senzibilne blokade donjeg abdomena i nogu<sup>76</sup>.

Punkcija epiduralnog prostora i uvođenje katetera izvođeno je u lumbalnoj regiji, da bi rizik punkcije bio što manji. Visina anestezije omogućila je izvođenje zahvata u donjem abdomenu i donjim ekstremitetima. Za vrijeme provođenja studije ni u jednom slučaju nije bilo komplikacija zbog provođenja anestezije ili postavljanja epiduralnog katetera. Da bi se postigla dovoljna visina blokade za predviđeni operacijski zahvat, birane su količine anestetika koje dovode do senzibilne blokade donjeg abdomena i donjih ekstremiteta.

Promjenjivost fotopletizmografskog signala pouzdana je metoda za procjenu autonomnog živčanog sustava.<sup>84</sup>

Babchenko<sup>15</sup> i Nitzan<sup>15</sup> koriste fotopletizmografiju za dobivanje informacije o učinku epiduralne anestezije i posljedično nastale simpatičke blokade na hemodinamske parametre. Epiduralna simpatička blokada inducira povećanje u arterijskoj komplijansi i tkivnom volumenu krvi.

PPG metodom dobiveni hemodinamski parametri omogućuju informaciju o djelovanju epiduralne anestezije na cirkulacijski sustav, a kako je to neinvazivna i pogodna metoda mogu se PPG parametri koristiti za kliničku procjenu svakog pojedinog bolesnika kao i za fiziološka i klinička farmakološka ispitivanja.<sup>15</sup>

## Doziranje medikamenata

Marhofer<sup>76</sup> izvještava da je dodavanje S(+) ketamina lokalnim anestheticima u kaudalnoj anesteziji. svrsishodno.

Kombinacijom bupivakaina i S(+) ketamina postignuta je bolja i dulja analgezija. Hepelmann<sup>49</sup> govori da je neurofarmakološkoj osnova djelovanja S(+) ketamina na NMDA receptorima centralnih neurona i ekscitacijskih sinapsa, na opijatnim receptorima na spinalnoj i cerebralnoj ravnini, te preko noradrenergičkih, dopaminergičkih i serotoninergičkih mehanizmama.<sup>49</sup>

Polireceptorsko djelovanje nastoji se iskoristiti i u regionalnim tehnikama anestezije. Doza i koncentracija lokalnog anestetika određuje intenzitet i kvalitetu blokade, dok volumen injiciranog anestetika određuje proširenost blokade.<sup>34</sup>

Volumen injiciranog anestetika bupivakaina definira proširenost blokade tako da visina bloka omogućuje izvođenje operacijskih zahvata u donjem abdomenu i donjim ekstremitetima.<sup>65</sup>

U praksi se preporučuju slijedeća doziranja: 1 ml po segmentu kod visine bolesnika od 150 cm, kod bolesnika preko 150 cm 1 ml /segmentu + 0,1 ml/segmentu za svakih 5 cm preko 150 cm<sup>65</sup>

Doza i koncentracija lokalnog anestetika bupivakaina kod naših bolesnika (80 u obje skupine) određena je u koncentraciji dovoljnoj da se postigne intenzitet i kvaliteta blokade koja omogućuje izvođenje zahvata u donjem abdomenu i donjim ekstremitetima i odgovara preporukama o doziranju.

U radovima izvještavaju da kod kombinacije ketamina i bupivakaina možemo reducirati intratekalno datu količinu lokalnog anestetika. Intratekalna aplikacija analgetski djelotvorne količine od 30 mg ketamina daje koncentraciju u likvoru od 150 µg/ml).<sup>98,108,109,116</sup>

Scmidt<sup>98</sup> kaže da se kao nadopuna u regionalnoj anesteziji može dodati po potrebi 0,125-0,25 mg S-(+) ketamina/kg/tt x sat.

Ispitivana skupina 2 bolesnika u epiduralni prostor dobila je 25 mg S-(+) ketamina, što odgovara preporučenim dozama.

Niska doza ketamina je doza manja od 1 mg/kg data intravenski ili epiduralno.<sup>98</sup>

## HEMODINAMSKI PARAMETRI

### Krvni tlak i srčana frekvencija

Spontane promjene u vrijednostima srčane frekvencije, krvnog tlaka i drugih parametara kardiovaskularnog sustava dobro su poznate.<sup>11,75,94</sup> Ove promjene razvrstane su prema njihovoj frekvenciji i različita frekvencija promjena dolazi od različite aktivnosti dviju grana autonomnog živčanog sustava simpatičkog i parasimpatičkog<sup>11,94</sup>. Napravljene su mnoge studije da se odredi korelacija promjena srčane frekvencije i promjena krvnog tlaka sa različitim promjenama u autonomnom živčanom sustavu.

Parametar koji je mjera arterijskog elasticiteta je arterijska komplijansa.

Definirana je kao  $D = (dV/dP)/V$ , gdje je (dV) povećanje arterijskog krvnog volumena (V) kao odgovor na povećanje (dP) u arterijskom krvnom tlaku. Promjene u volumenu krvi inducirane promjenama krvnog tlaka mogu se mjeriti pomoću fotopletizmografije<sup>15,84,85,86</sup>.

Ketamin izaziva izrazitu kardiovaskularnu stimulaciju (povećava MV srca, povećava potrošnju kisika u miokardu, povećava frekvenciju srca, povećava srednji aortalni i pulmonalni tlak i centralni venski tlak.<sup>4,5,6,7</sup>

Dodavanje S-(+) ketamina bupivakainu intratekalno ne daje značajne razlike u arterijskom tlaku u odnosu na skupinu koja je dobivala samo bupivakain.<sup>116</sup>

Stabilnost krvnog tlaka održava se mehanizmom negativne povratne sprege: niži tlak se detektira pomoću sinoaortalnih baroreceptora, koje stimuliraju simpatički živci<sup>43</sup>. Veća simpatička aktivnost iznad mjesta blokade rezultira u većem tonusu i nižoj komplijansi u kutanim (kožnim arterijama)<sup>84,89,86</sup>

Arterijska komplijansa na prstima ruke smanjena je nakon simpatičke blokade.<sup>84,85,86</sup>

Togal<sup>116</sup> izvještava da kod intratekalne uporabe S-(+) ketamina kod starijih bolesnika nije našao negativne hemodinamske učinke.

U jednoj studiji na životinjama Ovadia sa sur<sup>15</sup> demonstrirao je da amplituda fotopletizmogرافskog signala može poslužiti kao senzibilni indikator hipovolemičnog šoka, jer može prepoznati simpatičku proturegulaciju sa perifernom vazokonstrikcijom, prije drugih parametara poput krvnog tlaka i pulsa.

U naših bolesnika nakupljanje krvi u donjim dijelovima tijela nakon epiduralne simpatičke blokade ne mijenja značajno značajno sistolički, dijastolički niti srednji



arterijski tlak niti kod skupine 1- PDAB (epiduralni prostor- 0,5% bupivakain) niti kod skupine 2 -PDABK koja je u epiduralni prostor dobila 0,5% bupivakaina i S-(+) ketamin. Nema statistički značajne razlike između skupina PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjem)(graf 21,22,23,24) Usprkos dodavanju S-(+) ketamina nema promjena krvnog tlaka i pulsa za vrijeme epiduralne anestezije. Ne postoji razlika između bolesnika anesteziranih bupivakainom ili onih anesteziranih bupivakainom i S-(+) ketaminom. Rezultati dobiveni kod bolesnika kod kojih je epiduralno injiciran S-(+) ketamin slični su rezultatima Togala pri intratekalnom davanju bupivakaina i S-(+) ketamina. U skupini 2- PDABK nije došlo do negativnih hemodinamskih učinaka epiduralno injiciranog S-(+) ketamina.

### **Kateholamini (adrenalin, noradrenalin) i kortizol**

Učinak anestetika ima za primarni cilj djelovanje na živčani sustav, ali je nedjeljivo povezan sa učinkom na endokrini sustav. Kateholamini adrenalin i noradrenalin i kortizol su važni stresni hormoni, koji se luče kao posljedica različitih stresnih podražaja. Perioperativni stresni odgovor organizma izaziva se s više čimbenika. Već preoperativno je kod mnogih bolesnika povećani tonus simpatikusa izazvan strahom i neizvješnošću zbog operacijskog zahvata. Ovo možemo izbjeći razgovorom s bolesnikom i objašnjavanjem planiranog tijeka anestezije i operacije kao adekvatnom premedikacijom.<sup>67</sup>

U našoj studiji obavljen je razgovor s bolesnicima i objašnjen protokol anestezije, bolesnici su bili upoznati koji će se medikamenti koristiti u anesteziji, uz to su dali i svoj pismeni pristanak, a dobili su i premedikaciju.

Monoanestezija S(+) ketaminom je izrazito simpatomimetička forma anestezije. Simpatomimetski efekti S(+) ketamina na kardiovaskularni sustav ne temelje se samo na direktnoj stimulaciji centralnih struktura već i na oslobađanju kateholamina na periferiji.

S-(+) ketamin izaziva značajan porast adrenalina i noradrenalina. Monoanestezija sa S-(+) ketaminom dovodi, sama po sebi, i bez kirurškog stresa, do opće stimulacije endokrinog stresnog odgovora, osim porasta ADH-antidiuretskog hormona. «Disocijativna anestezija» izazvana ketaminom predstavlja endogeni psihički stres i doprinosi stresnom odgovoru.<sup>124</sup>

Ketamin inhibira ponovni prijem kateholamina na simpatičkoj završnoj ploči, čime se može objasniti pojačano djelovanje endogenog i egzogenog kateholamina (poraste koncentracija adrenalina i noradrenalina).

Isto tako postoji mišljenje da kateholamini u plazmi ne moraju sami biti uzrok kardiovaskularnih promjena, to može biti i stimulacija centralnih simpatičkih areala.<sup>4,5,6,7</sup> Steven i sur.<sup>34</sup> pokazali su usporedbom različitih lokalnih anestetika da postoje razlike u djelovanju na koncentracije kateholamina u plazmi.

Kad se bupivakainu koji se daje intratekalno dodaje S-(+) ketamin, nema značajnih promjena u vrijednostima arterijskog tlaka u odnosu na vrijednosti arterijskog tlaka koje se nađu kada se samo bupivakain daje u intratekalni prostor.<sup>116</sup>

Kod epiduralnog davanja bupivakaina srčana frekvencija značajno je veća od srčane frekvencije kod epiduralnog davanja bupivakaina i S-(+) ketamina.<sup>116</sup>

Izvješće Togala<sup>116</sup> upućuje da intratekalno davanje kombinacije bupivakaina i S-(+) ketamina odgovara našim rezultatima. Pri epiduralnom davanju bupivakaina i S-(+) ketamina ne dolazi do značajnijih promjena sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka i pulsa (graf 21,21,23,24), koji su odraz kardiovaskularne simpatomimetske aktivnosti i koncentracije stresnih hormona u plazmi.

Dahl<sup>68</sup> i surr dokazali su da postavljanje epiduralne živčane blokade samo sa lokalnim anestetikom prije kožnog reza ne mijenja koncentracije stresnih hormona u plazmi.

U ovom radu proširujemo tvrdnju Dahla<sup>68</sup> i dokazujemo da samo postavljanje centralne živčane blokade prije kožnog reza sa lokalnim anestetikom i simpatomimetikom S(+) ketaminom ne mijenja plazmatske koncentracije stresnih hormona van referentnog područja.

U našoj studiji pokazuje se da vrijednosti plazma koncentracija kateholamina i kortizola ostaju u referentnim vrijednostima i prije i poslije lumbalne epiduralne anestezije bupivakainom i lumbalne epiduralne anestezije bupivacainom i S(+) ketaminom (tablica 5,6,7,8, graf 26,27,28,29,30) Drugim riječima, dodatak S(+) ketamina kao simpatomimetika i tvori sa osobinama lokalnog anestetika nije imao utjecaj na plazmatske koncentracije kateholamina i kortizola. Usporedbom epiduralne anestezije bupivakainom i anestezije bupivakainom s dodatkom S(+) ketamina koncentracije plazma kateholamina i kortizola ostale su u referentnim vrijednostima.

U obje skupine naših bolesnika izostaje stresni odgovor, stresni hormoni su prije i poslije epiduralne anestezije u obje skupine bolesnika (PDAB i PDABK) u granicama referentnih vrijednosti. Dodavanje S-(+) ketamina, anestetika sa simpatomimetičkim djelovanjem u epiduralni prostor, nije izazvalo porast koncentracije stresnih hormona u plazmi. Moramo istaknuti da su mjerenja vršena prije kožnog reza, pa je kirurški stres isključen.

## **Nadoknada volumena**

Perioperacijska nadoknada tekućina bitna je za intraoperacijsku hemodinamsku stabilnost bolesnika. Dovoljan intravazalni volumen neminovan je za stabilnost krvnog tlaka i adekvatnu tkivnu perfuziju. Samo zbog neuzimanja hrane i vode od 22h sata navečer dan prije operacije kod odraslih postoji preoperativno deficit tekućine od prosječno 1400 ml.<sup>101</sup> Kristalne izotonične otopine raspodjele se u ekstracelularni prostor; od 1000 ml infundiranih kristaloidnih otopina poslije 1 sata nalazi se još samo 200 – 300 ml intravazalno. Intravazalni volumen je u pogledu hemodinamske stabilnosti presudna veličina.

Nakupljanje krvi u donjim dijelovima tijela nakon epiduralne simpatičke blokade ne smanjuje značajno srednji sistolički i dijastolički krvni tlak. Stabilnost arterijskog tlaka održava se preanestezijskom nadoknadom volumena te mehanizmom negativne povratne sprege; sniženi tlak bude detektiran od sinoaortnih baroreceptora koje stimuliraju simpatički živci. Veća simpatička aktivnost iznad mjesta simpatičke blokade rezultira u većem tonusu i nižoj komplijansi u kutanim kožnim arterijama<sup>43</sup>. Epiduralnom anestezijom smanjeno oslobađanje adrenalina i blokada simpatičkog

živčanog sustava nedovoljno se kompenzira aktivacijom renin-angiotenzin i vazopresin sustava.<sup>33</sup>

Obje skupine bolesnika (PDAB i PDABK) dobile su, neposredno prije epiduralne anestezije, volumnu nadoknadu kristaloidima i mjerenja su vršena prije nego li je došlo do potpune preraspodjele kristaloidne otopine u ekstracelularni prostor.

Veća simpatička aktivnost iznad mjesta blokade u području gornjeg dijela tijela i u području splanhikusa, te volumna nadoknada, doprinijeli su hemodinamskoj stabilnosti. Nakon mjerenja nastavljena je kontinuirana nadoknada volumena, ovisno o potrebama svakog bolesnika.

### **PPG signal (graf 1-11, tablica 3-4)**

U ovom radu PPG je korišten za procjenu hemodinamskih promjena induciranih simpatičkom blokadom donjih ekstremiteta pod epiduralnom anestezijom 0,5% bupivakainom i 25 mg S-(+) ketamina.

Analizirani su parametri koji se izvode iz PPG signala: parametri jačine signala (pp, max, min, slope, area) i parametri vremenskog trajanja ukupnog perioda PPG signala.

Period PPG signala sastoji se od brzo rastućeg dijela ili *anacrote* i slijedećeg dijela koji se spušta *catacrota*.

Anacrota predstavlja širenje zida krvnih žila pod povećanim krvnim tlakom. Catacrota može biti različito zakrivljena ovisno o vaskularnim uvjetima te normalno sadrži predikrotični «dip» koji može biti više ili manje izražen te sekundarni ili dikrotični peak (notch) koji izražava elastičnost arterijskog sistema.<sup>104</sup>

Amplituda može biti parametar za evaluaciju aktivnosti simpatičkog živčanog sustava.<sup>15</sup> Većina dosadašnjih istraživanja bila su ograničena na razumjevanje amplitude. U jednoj studiji na životinjama Ovadia<sup>2</sup> sa surr. demonstrirao je da amplituda fotopletizmografskog signala može poslužiti kao senzibilni indikator hipovolemičnog šoka, jer može prepoznati perifernu vazokonstrikciju prouzročenu simpatičkom proturegulacijom, prije nego li se to odrazi na promjenama krvnog tlaka i pulsa.

Nakon epiduralne simpatičke blokade povećanje arterijske komplijanse manifestira se većom amplitudom PPG signala.<sup>15,18,63</sup>

Vidimo da više autora koristi amplitudu PPG signala za procjenu aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, zato jer se analizom amplitude može prepoznati simpatička blokada ali i simpatička proturegulacija prouzročena perifernom vazokonstrikcijom.

U obje skupine naših bolesnika evaluirana je aktivnost simpatičkog živčanog sustava

Analizirani su parametri jačine signala koji u stvari predstavljaju različite vrijednosti amplituda signala ili pojedinih dijelova signala. Izračunava se površina ispod krivulje (area) i brzina porasta pulsnog vala (slope) vrijednosti koje predstavljaju parametre jačine signala.

Računalni program nam omogućuje paralelno mjerenje svih amplitudnih parametara, polja ispod krivulje i brzinu porasta pulsnog vala.

Analizom vrijednosti amplituda: pp, max, min. (graf 1-11) PPG signala, te pojedinačnom analizom vrijednosti amplituda anacrota i catacrota dijela krivulje PPG signala postoje statistički značajne razlike u skupini 1- (PDAB) i skupini 2 - (PDABK) za vrijeme epiduralne anestezije ( $p < 0,005$ ).

Area (područje ispod krivulje) značajno se razlikuje nakon epiduralne anestezije u skupini 1 (PDAB) i skupini 2 PDABK ( $p < 0,005$ ) u odnosu na stanje prije anestezije (Wilcoxonov test parova).

Porast amplitudnih vrijednosti u uskoj je vezi s promjenama arterijske komplijanse, koja rezultira iz nižeg tonusa mišića zida krvnih žila, a kao posljedice simpatičke blokade. Značajno se mijenja područje ispod krivulje, area, ( $p < 0,005$ ) u obje skupine bolesnika kao posljedica epiduralne simpatičke blokade.

Svi parametri jačine signala pokazuju značajne promjene u prstu noge nakon epiduralne anestezije, kod obje skupine bolesnika PDAB(1) i PDABK(2).

Nepostojanje statistički značajne razlike u vrijednostima parametara jačine signala - amplituda perioda PPG signala i pojedinih dijelova PPG signala anacrote i catacrote te u arei (području ispod krivulje) i slope (brzini poraste krivulje u jedinici vremena) između skupina bolesnika u zadanim točkama mjerenja  $p > 0,005$  (ANOVA s ponovljenim mjerenjem), govori o tome da epiduralno injiciran S-(+) ketamin nije imao utjecaja na epiduralnu simpatičku blokadu. Nije mijenjao vrijednosti amplituda PPG signala niti vrijednosti koje se izračunavaju (area, slope) odnosno nije došlo do promjene arterijske komplijanse kožnih krvnih žila donjih ekstremiteta u epiduralnoj anesteziji 0,5% bupivacainom kod koje je dodan S-(+) ketamin u odnosu na epiduralnu anesteziju sa samim bupivacainom.

Smanjenje vrijednosti parametara jačine signala može među ostalim izazvati nedostatak volumena ili smanjenu kontraktilnost srca.<sup>90</sup>

U naših bolesnika preanestezijska nadoknada volumena rezultira statistički značajnim povećanjem vrijednosti parametara jačine signala u obje skupine bolesnika jer je nadoknada volumena adekvatna.

Nepostojanje statistički značajnih promjena vrijednosti PPG signala među skupinama, upućuje na to da epiduralno dat S-(+) ketamin nije deprimirao kardiovaskularni sustav.

Amplituda je direktno proporcionalna tkivnom volumenu koji raste za vrijeme sistole, period je u svezi sa srčanom frekvencijom<sup>2</sup>.

Značajno veće vrijednosti amplituda, kao parametara jačine signala, koje predstavljaju intenzitet svjetla koji se prenosi kroz prst nakon epiduralne lumbalne anestezije, treba pripisati većem volumenu krvi u njihovim prstima.

Volumne promjene krvi u prstu i amplitude krivulje u područjima niske frekvencije nastaju zbog spontanih promjena aktivnosti središnjeg živčanog sustava. Za vrijeme perioda visoke aktivnosti središnjeg živčanog sustava inducirana je jača vazokonstrikcija. Jača vazokonstrikcija rezultira sniženim tkivnim volumenom krvi i sniženom komplijansom arterijskog sustava.<sup>14,15,84,85,86</sup>

Uspjeh lumbalne simpatičke blokade kod obje skupine bolesnika očitava se iz dobivenih rezultata (graf 1-11). Jasno je vidljivo da su značajno veće vrijednosti amplituda ukupnog PPG signala te anacrote i catacrote posljedice epiduralne simpatičke blokade. Volumen krvi u prstima noge ne mijenja se injiciranjem 25 mg S-(+) ketamina u epiduralni prostor. Osnova stajališta je da ne dolazi do prenosa S-(+)ketamina u cirkulacijski sustav preko debelih epiduralnih venskih spletova u količini koja bi izazvala centralnu simpatičku stimulaciju. S-(+) ketamin svojim lokalnim anestezijskim djelovanjem na o naponu ovisne  $\text{Na}^+$  kanaliće ne povećava broj blokiranih  $\text{Na}^+$  kanalića čime bi produbio anesteziju i simpatičku blokadu. Time izostaju učinci epiduralno injiciranog S-(+) ketamina na centralnoj i neuroaksijalnoj ravnini.

Volumna nadoknada prije epiduralne anestezije dovodi do značajnih promjena parametara jačine signala u odnosu na stanje mirovanja ali nema utjecaj na cilj ispitivanja stoga se zanemaruje.

### **V- deep ( točka infleksije ) (graf 17)**

Phillip<sup>27</sup> tvrdi da se pulsni val mora analizirati kao superpozicija dva odijeljena vala: početno putovanje vala od srca do periferije i reflektirani val koji putuje od periferije i od mjesta refleksije vala prema srcu. DVP (digitalni volumni puls) pokazuje karakterističan notch-udolinu (točka infleksije: točka u kojoj funkcija prelazi iz koveksne u konkavnu i obrnuto) na svojoj krivulji. Popratne promjene pulsa i krvnog tlaka su zanemarive u usporedbi s promjenama DVP i IPDVP. Notch može biti iskazan kao postotak maksimalne DVP amplitude (IPDVP).

Phillip<sup>27</sup> naglašava da digitalni volumni puls (DVP) predstavlja izravnu komponentu nastalu iz tlaka valova što se šire iz srca u prst i zakašnjelu komponentu nastalu iz pritiska valova reflektiranih većinom od perifernih arterija u donjem dijelu tijela, koje se onda širi u prste i kasne u odnosu na izravne valove te stoga rade točku infleksije (V- notch) na drugom vrhu (peak) digitalnog volumnog pulsa.<sup>7</sup>

Avolio<sup>12</sup> navodi da sistemsko davanje NTG (nitroglicerina) smanjuje tlak valne refleksije.

Phillip<sup>27</sup> također ističe da bi se promjena IPDVP ( notch) mogla dogoditi kao rezultat vazodilacije arterija, koja najviše doprinosi valnoj refleksiji, stoga smanjuje reflektirane valove jednako kao IPDVP.

Lundin<sup>69</sup> na osnovu istraživanja na postganglionskim vlaknima kože i mišića nogu pokazuje potpunu blokadu simpatikusa za vrijeme lumbalne epiduralne anestezije.

Uspjeh epiduralne anestezije rezultira sa statistički značajnim smanjenjem V (notch) amplitude u obje skupine bolesnika PDAB i PDABK (Wilcoxonov test parova) zbog smanjenja simpatičkog arterijskog tonusa.

Pad aktivnosti simpatikusa zbog dilatacije malih arterija smanjuje valnu refleksiju iz donjeg dijela tijela. Kako reflektirani valovi proizilaze uglavnom iz donjeg dijela tijela i kasne u odnosu na izravne valove, V (notch) se mijenja u epiduralnoj anesteziji. Značajno smanjenje V (notch, IPDVP) u obje skupine bolesnika posljedica je epiduralne anestezije, međutim nema značajne razlike kod V između skupina bolesnika PDAB i PDABK (Mann-Whitney U test), a nema značajne razlike ni u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjem).

S-(+) ketamin nije imao utjecaj na promjene V (IPDVP) u PDABK skupini bolesnika. Pri davanju S-(+) ketamina u epiduralni prostor nije došlo do izražaja njegovo centralno niti neurooksijalno djelovanje na tonus simpatikusa. Također, nije utjecao na valnu refleksiju promjenom tonusa malih arterija zbog promjenjene aktivnosti simpatikusa u donjim ekstremitetima.

### **DIKROTIJA- P2 (graf 14)**

Abricht<sup>2</sup> unutar PPG signala kod bolesnika s nepromjenjenim krvnim žilama prepoznaje dikrotni val kao drugi manji vrh (peak 2 - P2) poslije prvog vrha (peak 1 - P1).

Također navodi da se dikrotije mlađih bolesnika daju jasno prikazati, dok je kod bolesnika s arteriosklerotskim promjenama krvnih žila to veoma teško. Kod ovih bolesnika dikrotija je vrlo mala, često nije niti prisutna.

Hlimonenko<sup>51</sup> i niz drugih istraživača<sup>27,104</sup> ukazuje na značenje dikrotije kod procjene arteriosklerotskih promjena.

Panier<sup>89</sup> iz vremenske točke dikrotije izvodi hemodinamske parametre. Tvrdi da je položaj dikrotije ovisan o brzini pulsog vala i arterijskom žilnom sistemu, koji su pod utjecajem komplijanse velikih i srednjih krvnih žila.

Abricht<sup>2</sup> definira pojavu «relativne dikrotije» koja se na krivulji PPG signala nađe u 95% slučajeva.

Iz navedenog vidi se različitost pristupa u analizi dikrotije, međutim, zajedničko im je da je dikrotija odraz komplijanse krvnih žila.

U ovom radu kvantificiranje amplitude vala dikrotije PPG signala radilo se manuelno na izabranom PPG signalu.

Uspjeh lumbalne simpatičke blokade isčitava se u obje skupine bolesnika PDAB i PDABK s tim da u epiduralnoj anesteziji dolazi do statistički značajnog pada amplitude P2 ( $p < 0,005$ ) u odnosu na stanje mirovanja. P2: sekundarni ili dikrotični "peak"-notch ne pokazuje značajne razlike između skupine bolesnika PDAB i PDABK u mirovanju  $p = 0,6934$  (Mann-Whitney test). Ne postoje značajne razlike između skupina niti nakon epiduralne anestezije  $p = 0,2389$  (Mann-Whitney test).

Postoje značajne razlike nakon epiduralne anestezije u odnosu na stanje mirovanja skupine I PDAB  $p = 0,0076$  i skupine PDABK  $p = 0,1086$  (Wilcoxonov test parova, tablica 3-4). Značajne razlike između skupina PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjima) ne postoje.

Dodatak 25mg S-(+) ketamina nije imao utjecaj na dinamiku promjena amplitude vala dikrotije P2. Epiduralna anestezija je prouzročila značajni pad amplitude vala dikrotije odnosno njegovo nestajanje.

### **Analiza vremenskih parametara.**

Abricht<sup>2</sup> navodi da se vremenski parametri mjere u normiranim jedinicama – milisekundama. Vremenski parametri signala su manje ovisni o tehničkim performansama od parametara jačine signala. Pomicanje mjerne sonde npr. sa sredine jagodice prsta smanjuje amplitudu PPG signala. Vremenski parametri pulsog vala upotrebljivi su za mjerenja i kod prepoznavanja kontura PPG signala. Noviji algoritmi posjeduju mogućnost određivanja točnih vremenskih intervala i kod slabije izražene točke dikrotije.

Iz gore navedenih radova vidi se da je pouzdanija analiza vremenskih parametara od analize amplitudnih vrijednosti. U ovom radu obje ove analitičke metode pokazale su se jednako pouzdane.

### **$\Delta t_1$ - vrijeme trajanja PPG signala (graf 16)**

Pannier<sup>89</sup> tvrdi da je vrijeme trajanja pulsa PPG signala ovisno o frekvenciji srca; kod brže frekvencije srca, vrijeme trajanja pulsa je kraće i obrnuto.

Nitzan<sup>84,85,86</sup> ističe da su promjene u periodu PPG signala slične onima u periodu srčanog ritma. Simultana mjerenja PPG i EKG pokazuju vrlo visoku korelaciju (98%) između perioda PPG signala i perioda EKG signala.

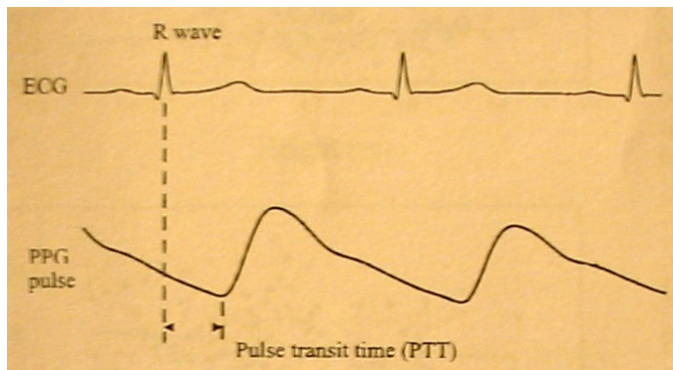
U ovom radu  $\Delta t_1$ -vrijeme trajanja PPG signala, ne mijenja se značajno niti u jednoj skupini bolesnika poslije epiduralne anestezije ( $p = 0,2985$  Mann-Whitney U test), niti

ima značajne razlike između skupina PDAB i PDABK u zadanim točkama mjerenja, (ANOVA s ponovljenim mjerenjem, graf 16). Značajnijih promjena nema također niti poslije infuzije ( $p=0,1262$ , Wilcoxonov test parova, tablice 3, 4) u odnosu na stanje prije epiduralne anestezije.

Između skupina bolesnika PDAB (skupina 1) i PDABK (skupina 2) nema značajne razlike u frekvenciji pulsa u ponovljenim mjerenjima (ANOVA s ponovljenim mjerenjima, graf 21).

Dodavanje 25mg S(+) ketamina u epiduralni prostor nije mijenjalo vrijeme trajanja PPG signala ( $\Delta t_1$ ) niti je utjecalo na promjenu frekvencije srca.

### Vrijeme prijenosa pulsa ( $\Delta T$ ) (graf 15)



slika 15

Nitzan<sup>84,85,86</sup> ističe da je arterijska komplijansa (D) mjera elasticiteta arterija. Definira se kao  $D=(dV/dP)/V$  gdje je dV povećanje arterijskog krvnog volumena V, kao odgovor na povećanje dP u arterijskom krvnom tlaku. Indirektna metoda za procjenu arterijske komplijanse je mjerenje vremena prijenosa pulsa.

Nitzan<sup>85</sup> također tvrdi da je vremenska razlika između R vala ili Q vala na EKG i početno vrijeme korespondirajućeg PPG pulsa parametar koji stoji u odnosu prema vremenu prijenosa pulsa u aorti i arterijama donjih ekstremiteta.

Spigulis<sup>104</sup> tvrdi da svaki bolesnik ima svoju specifičnu krivulju srednjeg PPG signala (SPPG), i da ispis SPPG signala daje jasan uvid u kardiovaskularno stanje svakog pojedinog bolesnika.

Hlimonenko<sup>51</sup> navodi da je kod mladih ljudi, kod kojih su arterije rastezljivije, brzina pulsog vala relativno mala.

Nitzan<sup>84,85,86</sup> zaključuje da veća rigidnost arterija može biti strukturalna, zbog procesa starenja i arterioskleroze, ili funkcionalna, zbog povišenog krvnog tlaka ili veće simpatičke aktivnosti.

Babchenko<sup>15</sup> dolazi do spoznaje da je lumbalna epiduralna anestezija data za operativne zahvate donjeg abdomena i donjih ekstremiteta popraćena sa smanjenom simpatičkom aktivnošću u donjim ekstremitetima i nožnim prstima, pa se stoga vrijeme prijenosa pulsa produžuje nakon primjene epiduralne anestezije.

Elyad<sup>36</sup> ističe da su promjene u vremenu prijenosa pulsa (vrijeme kašnjenja pulsa) bile značano drugačije kod većih koncentracija lokalnog anestetika ( $p<0,001$ ) i vrijeme prijenosa pulsa je bilo duže za sve osim za one s dozom 0,0625% bupivakaina. Promjena vremena prijenosa pulsa (vrijeme kašnjenja pulsa) bila je veća kod 0,5% bupivakaina nego kod 0,25% bupivakaina ( $p<0,05$ ). Ovaj parametar

je ovisan o dozi i može odraziti hemodinamske promjene inducirane sa simpatičkim blokom sa većom pouzdanošću nego promjene krvnog tlaka i temperature.

U našem istraživanju korišteni softver bilježio je, uz PPG signal i EKG krivulju. Vremena prijenosa pulsa predstavlja vremenski interval između R vala na EKG i položaja prve udoline krivulje PPG signala (dno sistoličkog porasta PPG krivulje) (gleda se na X osi). Simultano mjerenje EKG i PPG signala omogućilo je mjerenje vremena prijenosa pulsa ( $\Delta T$ , graf 15, slika 15).

Vrijeme prijenosa pulsa do prsta noge značajno se mijenja u obje skupine bolesnika nakon epiduralne anestezije u odnosu na stanje mirovanja, skupina 1 PDAB  $p=0,007$ , skupina 2 PDABK  $p=0,0079$ . Međutim, nema značajnije promjene u zadanim točkama mjerenja između skupine 1 PDAB i skupine 2 PDABK (ANOVA s ponovljenim mjerenjima). Ne postoje značajne razlike vremena prijenosa pulsa između skupina u PDA ( $p=0,7043$  Mann-Whitney U test).

Zaključujemo da epiduralno dodani S-(+) ketamin nije imao utjecaja na vrijeme prijenosa pulsa.

Sigham ističe da promjene u vremenu prijenosa pulsa reflektiraju autonomni odgovor na bolne stimuluse i promjene u dubini anestezije neovisno o srčanoj frekvenciji. Vrijeme prijenosa pulsa kod naših bolesnika reflektira samo utjecaj lumbalne simpatičke blokade izazvane epiduralnom anestezijom bupivakainom kod skupine 1-PDAB i i bupivakainom i S-(+) ketaminom kod skupine 2- PDABK.

U našim mjerenjima vremena prijenosa pulsa nije bilo bolnih stimulacija, pa tako ni odgovora autonomnog živčanog sustava na bolne stimuluse. Zato nema statistički značajne razlike između vremena prenosu pulsa između skupine bolesnika koja je anestezirana 0,5% bupivakainom i skupine koja je anestezirana 0,5% bupivakainom i 25 mg S-(+) ketaminom. ( $p>0,903108$ ). Nema statistički značajnih razlika između skupini 1 i skupini 2 u frekvenciji pulsa/min neovisno o tome da li su mjereni u nultoj ili 20 minuti ( $p=0,1415$ ,  $p=0,3606$ , ANOVA s ponovljenim mjerenjem, graf 21).

Nitzan<sup>85</sup> navodi da se smanjenje vremena prijenosa pulsa u odnosu na starost ispitanika pripisuje direktnom strukturalnom smanjenju arterijske komplijanse uvjetovane godinama, a ne funkcionalnim efektima povećanog krvnog tlaka udruženog sa godinama, dok parametri vremena prenosu pulsa ne ovise o dijastoličkom tlaku, premda se mjerenja rade na kraju dijastole (end-dijastola).

U našem istraživanju strukturalno smanjenje arterijske komplijanse obzirom na godine ispitanika nije moglo utjecati na vrijeme prijenosa pulsa.

Prosječna starost skupine 1 je 41god.(23-45), a skupine 2 je 42god(19-45) te ne postoji statistički značajna razlika ( Mann Whitney U test  $p=0,7234$  tablica 2) koja bi utjecala na smanjenje vremena prijenosa pulsa.

Nitzan tvrdi da su promjene u periodu PPG signala slične onima u periodu srčanog ritma. Simultana mjerenja PPG i EKG pokazuju vrlo visoku korelaciju (preko 98%) između perioda PPG signala i perioda EKG signala.

Babchenko<sup>15</sup> ističe da se arterijska komplijansa smanjuje zbog veće simpatičke aktivnosti čiji je rezultanta veća napetost arterijskog zida i veće brzine tlaka pulsa. Kod naših bolesnika epiduralno injiciran 0,5% bupivakain doveo je do smanjenja arterijske komplijanse, što je vidljivo iz produženja vremena prijenosa pulsa u obje



skupine bolesnika (Wilcoxonov test parova, ANOVA u zadanim točkama mjerenja graf 15). S-(+) ketamin u dozi od 25 mg u kombinaciji s 0,5% bupivakainom nije doveo do dodatnog smanjenja arterijske komplijanse, što se isčitava iz promjena vremena prijenosa pulsa ( $\Delta T$ , graf 15), koji služi kao indirektna mjera za arterijsku komplijansu. Kada S-(+) ketamin dajemo intravenski, povećava se krvni tlak i udarni volumen krvi. Međutim, mi te promjene ne nalazimo na PPG krivulji kod epiduralnog dodavanja S-(+) ketamina bupivakainu, jer nam vrijeme prijenosa pulsa nije statistički značajno promjenjeno.

Lokalne anestetske osobine S-(+) ketamina u smislu utjecaja na blokadu simpatikusa ne isčitavamo iz rezultata našeg istraživanja pa zaključujemo da nije produbio simpatičku blokadu.

Allen<sup>2</sup> navodi da su razlike u vremenu prijenosa pulsa kod bolesnika sa arterijskim bolestima dale dijagnostičku točnost od 88% za sve stupnjeve tih bolesti, s tim da je kod većih stupnjeva arterijske bolesti ta točnost mjerenja bila do 93%.

Velika točnost dijagnostičke uporabe vremena prijenosa pulsa pridonosi i točnosti naših rezultata, tim više što su naša mjerenja rađena na bolesnicima sa zdravim krvnim žilama.

### **Analiza forme pulsni valova**

Hlimonenko<sup>51</sup> analizira oblika pulsni valova da bi odredio karakteristike PPG signala. Uspoređuje tri metode procjene krivulje signala ( $t_2/t_1$ ,  $P_2/P_1$ ,  $V/P_1$ ) i pokazuje da dvije od njih mogu biti jednostavan, neinvazivan način za proučavanje promjena komplijanse vaskularnog sustava u odnosu na dob bolesnika.

Babchenko<sup>14,15</sup> naglašava da epiduralna simpatička blokada inducira povećanje u arterijskoj komplijansi i tkivnom volumenu krvi. PPG metodom dobiveni hemodinamski parametri omogućavaju informaciju o djelovanju epiduralne anestezije na cirkulacijski sustav, a kako je to i pogodna, neinvazivna metoda, mogu se PPG parametri koristiti za kliničku procjenu svakog pojedinog bolesnika kao i za fiziološka i farmakološka ispitivanja.

Hlimonenko<sup>51</sup> zaključuje da je smanjenje vrijednosti  $t_2/t_1$  vezana za dob; kod starijih osoba ta je vrijednost manja, zato što su arterije rigidnije, te je i komplijansa manja. Istovremeno, za povećanje vrijednosti  $V/P_1$  kaže da raste s godinama starosti bolesnika, odnosno da je taj broj veći jer su arterije sve rigidnije i manja je arterijska komplijansa.

Pannier<sup>89</sup> tvrdi da pletizmografija omogućuje procjenu efekta godina i vazoaktivnih tvari na arterijski sistem.<sup>89</sup>

### **$t_2/t_1$ (graf 18,31)**

Uspjeh lumbalne simpatičke blokade vidimo iz statistički značajnog porasta vrijednosti  $t_2/t_1$  u obje skupine bolesnika u epiduralnoj anesteziji. Porast vrijednosti  $t_2/t_1$  upućuje na povećanje arterijske komplijanse, koje nastaje nakon epiduralne simpatičke blokade zbog smanjenog tonusa mišića zida krvne žile.

ANOVA s ponovljenim mjerenjem u zadanim točkama mjerenja (graf 18) pokazuje omjer  $t_2/t_1$  koji značajno raste u epiduralnoj anesteziji. Nema značajne razlike omjera  $t_2/t_1$  između bolesnika skupine 1 PDAB I skupine 2 PDABK u mirovanju  $p = 0,3992$

Mann-Whitney U test, niti između bolesnika koji su u epiduralnoj anesteziji  $p=0,3555$  (Mann-Whitney U test). Značajna razlika postoji u odnosu mirovanja i bolesnika sa epiduralnom anestezijom (tablica 3-4).

Nepostojanje značajne razlike omjera  $t_2/t_1$  kod obje skupine anesteziranih bolesnika PDAB i PDABK i nepostojanje razlike omjera  $t_2/t_1$  u zadanim točkama mjerenja, govori o tome da je porast arterijske komplijanse kod obje skupine bolesnika jednak. Dodavanje 25 mg S-(+) ketamina u epiduralni prostor nije imao utjecaj na promjenu arterijske komplijanse ni u vremenu između 17-24 minute nakon postavljanja epiduralne anestezije (kada je djelovanja epiduralne anestezije najizraženije) niti centralnim niti djelovanjem na neuroaksijalnoj ravnini.

### **P2/P1** (sekundarni peak/primarni peak), (graf 19,32,33)

Vrijednost omjera P2/P1 pokazuje značajan pad u epiduralnoj anesteziji (Wilcoxonov test parova  $p=0,0409$ ). U točkama zadanog mjerenja vrijednost omjera P2/P1 ne pokazuje značajnu razliku između naše dvije skupine bolesnika PDAB i PDABK (ANOVA s ponovljenim mjerenjem,  $p=0,92275$ ). Nema značajne razlike među skupinama bolesnika PDAB i PDABK u mirovanju  $p=0,3993$  niti u epiduralnoj anesteziji ( $p=0,0153$ , Mann-Whitney U test).

Značajano smanjenje vrijednosti P2/P1 za vrijeme epiduralne anestezije upućuje na jasno izraženu ovisnost u odnosu na stanje prije i poslije anestezije. Značajne razlike u skupini 1- i skupina 2 u zadanim točkama mjerenja ne postoje (ANOVA).

Omjer P1/P2 ne ovisi o dobi bolesnika. Injiciranje S-(+) ketamina u epiduralni prostor nije utjecalo na arterijsku komplijansu te je i omjer P2/P1 u obje skupine jednak poslije epiduralne anestezije.

### **V/P1** (graf 20,34,35)

Hlimonenko<sup>51</sup> navodi da se povećanje odnosa V/P1 dešava također s godinama. Nepostojanje značajne razlike u skupini 1 PDAB i skupini 2 PDABK u zadanim točkama mjerenja (ANOVA s ponovljenim mjerenjima) navodi nas na zaključak da dodatak S(+) ketamina nije imao utjecaj na odnos V/P1, odnosno da nije utjecao na arterijsku komplijansu i elastična svojstva krvnih žila kože u epiduralnoj anesteziji.

Gatenbain<sup>42</sup> i surr. izvjestili su da je ketamin značajno povećao lokalni anestezijski učinak bupivakaina. Povećanje lokalnog anestezijskog učinka bupivakaina, inducirano ketaminom, može se objasniti kinetičkim modifikacijama, npr. moguće inhibitorno djelovanje ketamina na metabolizam bupivakaina. Toga<sup>116</sup> ističe da se ovim mogućim inhibitornim djelovanjem ketamina može objasniti adekvatan intraoperativni učinak intratekalno datog S-(+) ketamina kada se on daje uz malu dozu bupivakaina. Moguće je da S-(+) ketamin epiduralno ima istu mogućnost povećanja lokalnog anestezijskog učinka u smislu bržeg nastupa i bolje analgezije; međutim ne mijenja hemodinamske reperkusije epiduralno datog bupivakaina u trenutku najizraženije simpatičke blokade. Thiel<sup>114</sup> i Larsen<sup>65</sup> navode da poslije epiduralnog davanja intratekalne koncentracije bupivakaina porastu nakon 10-20 minuta. Larsen<sup>65</sup> također navodi da se periduralno injicirani lokalni anestetik dijelom apsorbira u krv, pri čemu se postiže visoka koncentracija u plazmi 10-20 minuta poslije injekcije.

Vidljivo je da porast koncentracije bupivakaina ne prati i porast koncentracije S-(+) ketamina, jer bi se porast koncentracije ketamina odrazio na PPG signal utjecajem na arterijsku komplijansu. Nema promjene ni u koncentraciji stresnih hormona koji ostaju u referentnim vrijednostima.

Iz rezultata je vidljivo da nema značajne razlike pri epiduralnoj anesteziji bupivakainom i bupivakainom zajedno sa S-(+) ketaminom, dok ostaje mogućnost koju navodi Gatembain<sup>42</sup> sa suradnicima, o povećanju lokalnog anestezijskog učinka bupivakaina induciranog S-(+) ketaminom u smislu skraćanja vremena nastupa i produženog trajanja analgezije, ali bez posljedica na blokadu simpatikusa jer smo mjerenja radili kad je blokada simpatikusa bila najizraženija.

## **Ekonomski aspekti**

Fotopletizmografija je sigurna, snažna i laka metoda za brzu dijagnostiku i rano otkrivanje različitih kardiovaskularnih bolesti.

Također, može je bolesnik i sam koristiti za monitoriranje vaskularnih stanja, kod kuće ili za vrijeme individualnog fizičkog napora. Bitna je i mogućnost teledijagnostike, tj. da se PPG signal može poslati i očitati kao digitalni zapis na daljinu.

Jednostavnost izvedbe, neinvazivnost, dijagnostička točnost i niska cijena izvedbe su osobine koje PPG metodu čine lako dostupnom i poželjnom metodom, značajnom i preporučljivom u kliničkoj praksi.

## 6. ZAKLJUČCI:

Lumbalnu epiduralna anesteziju korištenu za operacijske zahvate na donjem abdomenu i donjim ekstremitetima prati smanjena simpatička aktivnost donjih ekstremiteta.

Parametri fotopletizmogorskog signala mogu biti parametri za evaluaciju aktivnosti simpatičkog živčanog sustava u lumbalnoj epiduralnoj anesteziji..

PPG metodom dobiveni hemodinamski parametri omogućuju informaciju o djelovanju epiduralnog tretmana na cirkulacijski sustav, a kako je to i neinvazivna metoda mogu se PPG parametri koristiti za kliničku procjenu svakog pojedinog bolesnika kao i za farmakološka ispitivanja.

Uspjeh lumbane simpatičke blokade isčitava se iz promjene parametra jačine signala i vremena prijenosa pulsa, analize krivulje pulsa te izvedenih parametara za procjenu arterijske komplijanse. Statistički značajne promjene aktivnosti simpatikusa nakon epiduralne simpatičke blokade induciraju povećanje u arterijskoj komplijansi i tkivnom volumenu krvi.

Ne postoje značajne statističke promjene parametara jačine signala, vremenskih parametara trajanja, vremena prenosa pulsa, analize krivulje pulsa te izvedenih parametara za procjenu arterijske komplijanse između skupine u kojoj je za epiduralnu blokadu korišten bupivakain i skupine u kojoj je uz bupivakain korišten S-(+) ketamin.

Epiduralni dodatak 25 mg S-(+) ketamina 0,5% bupivakainu uz poboljšanje lokalnog anestezijskog učinka u smislu bržeg nastupa i bolje analgezije ne djeluje deprimirajuće na tonus simpatikusa ispod nivoa epiduralne u trenutku najizraženije simpatičke blokade, drugim rječima epiduralni dodatak S-(+) ketamina nema deprimirajući učinak na hemodinamiku.

Samo postavljanje centralne živčane blokade sa lokalnim anestetikom bupivakainom i S-(+) ketaminom prije kožnog reza ostavlja koncentracije stresnih hormona u plazmi u normalnom području.

## 7. SAŽETAK:

Fotopletizmografski signal obrađen je kompjuterskom analizom Biopac sustavom. Za kvantificiranje jačine signala paralelno su identificirane vrijednosti parametara jačine signala pp, max, min, area, slope. Za prepoznavanje vremenskih točaka korištene su oznake. Vrijeme prijenosa pulsa analizirano je u pomoć paralelno snimanog EKG-a. Analizirani su odnosi  $t2/t1$ ,  $P2/p1$ ,  $v/p1$ .

Fotopletizmografski podaci su uzimani prije anestezije, poslije infuzije kristaloida i nakon epiduralne lumbalne simpatičke blokade.

Istovremeno je kvantificirana koncentracija stresnih hormona u plazmi (adrenalin, noradrenalin i kortizol) u dva vremena prije i u vremenu maksimalne lumbalne simpatičke blokade.

Cilj je bio istražiti kod bolesnika podvrgnutih operacijskom zahvatu u epiduralnoj anesteziji mogućnosti utjecaja 0,5% bupivacaina i niskih doza (25 mg) S-(+) ketamina datih u epiduralnoj anesteziji na PPG signale zabilježene PPG metodom. Parametri su testirani Mann-Whitney U-test, Wilcoxonov testom parova, Friedman ANOVA, analizom varijance s ponovljenim mjerenjem.

Statistička obrada napravljena je na PC računalu u programu Statistica 6.

Rezultati: Ne postoje značajne statističke promjene parametara jačine signala, vremenskih parametara trajanja, vremena prenosa pulsa, analize krivulje pulsa te izvedenih parametara za procjenu arterijske komplijanse između skupine je u kojoj je za epiduralnu blokadu korišten bupivakain i skupine u kojoj je uz bupivakain korišten S-(+) ketamin.

Nisu evidentirane promjene koncentracije stresnih hormona u plazmi poslije epiduralne anestezije, a prije kožnog reza van referentnih područja niti u jednoj skupini bolesnika.

Epiduralni dodatak 25 mg S-(+) ketamina 0,5% bupivakainu ne djeluje deprimirajuće na tonus simpatikusa ispod nivoa epiduralne blokade, drugim riječima epiduralni dodatak S-(+) ketamina ne odražava se deprimirajuće na hemodinamiku, ne dovodi do dodatnih makro i mikrocirkulacijskih promjena.

Uz korisne osobine poboljšanja kvaliteta anestezije i uz izostanak učinka na simpatikus ispod nivoa blokade ove spoznaje doprinose sigurnijem vođenju epiduralne anestezije s dodatkom S-(+) ketamina.

## SUMMARY:

Photoplethysmographic signal was analyzed using Biopac computer system.

In order to quantify the signal power, we parallelly identified the values of signal power parameters: pp, max, min, area, slope. Algorithms were used to detect marked points on PPG signal. Puls transit time was analyzed using parallelly recorded ECG. Relations between  $t_2/t_1$ ,  $p_2/p_1$  and  $v/p_1$  were analyzed. Photoplethysmographic data was taken before anaesthesia, after infusion of crystalloids and after perydural lumbal sympathetical blockade. Instantaneously, the concentration of stress hormones (adrenalin, nor--adrenalin and cortisol) in plasma was quantified twice, before and after maximal lumbal sympathetical blockade.

The aim was to study out the possibilities that 0,5% of bupivacaine and low doses (25 mg) of S-(+)-ketamine could have on patients subjected to operation in epidural anaesthesia, which was recorded by PPG. Parameters were tested with Mann-Whitney U-test, Wilcoxon's pair test, Friedman ANOVA and analysis of variance with repeated assessment. Statistical analysis was made on PC using programme Statistica 6.

Results: There were no significant statistical changes in power of signal partameters, time parameters, pulse transit time, analysis of pulse curve and derivated parameters for estimating arterial compiliance between the group where bupivacaine was used for epydural blockade and the group where S-(+)-Ketamine was used alongside bupivacain.

Concentration of stress hormones in plasma changes were not recorded after epidural anaesthesia and before skin cut they were within the referent values in all groups of patients. Epidural addition of 25 mg S-(+)-Ketamine to 0,5% bupivacaine hasn't got an oppressive effect neither on sympathetical tonus below the level of epydural blockade, neither on hemodynamic, it doesn't lead to additional micro- or macrocirculation changes.

Among useful features regarding improved qualities o anaesthesia and without having an effect on sympathetic nervous system below the level of blockade, these acquisitions contribute the more safety leading of epydural anaesthesia with addition of S-(+)-Ketamine.

## Prilog : tablica mjernog alata Biopac-a

Mjerni alat	Objašnjenje
<b>Area (područje)</b>	Mjerenje <b>area</b> -e je jednako mjerenju integrala, osim što za baznu liniju umjesto nule crta ravnu crtu između krajnjih točaka označenog područja i postavlja ju za baznu liniju preko koje onda računa integralno.
<b>BPM</b>	<b>Beats Per Minute</b> (otkucaji po minuti) se mjere tako da se prvo izračuna vremenska razlika između početne i završne točke označenog područja a onda se ta vrijednost podijeli sa 60 sekundi/minuta da bi se izračunao BPM. Isti bi se rezultat dobio i računom $((1/\Delta T)*60)$ .  <i>Napomena:</i> Da biste dobili točnu BPM vrijednost, morate označiti područje sa I-Beam kursorom koji predstavlja jedan cjeloviti otkucaj-otkucaj (beat-to-beat) interval. Jedan način za napraviti to je označiti područje koje ide sa vrha jednog perioda/ciklusa R vala na vrh sljedećeg ciklusa/perioda R vala (R-R interval). BPM za mjerenje jednostavno koristi početnu i krajnju točku označenog područja kao mjeru za jedan otkucaj (beat). Ako je više od jednog otkucaja označeno, neće izračunati srednju vrijednost (mean) BPM-a u označenom području.
<b>Δ</b>	<b>Δ</b> (delta amplitude) mjeri razlike u amplitudi između krajnje i početne točke označenog područja. Posebice je korisna za mjerenje EKG-a jer bazna linija ne mora biti nula da bi se dobili točni, brzi izračuni.
<b>ΔS</b>	<b>ΔS</b> (delta uzorci) mjeri razliku točaka uzoraka između kraja i početka označenog područja.
<b>ΔT</b>	<b>ΔT</b> (delta vrijeme) mjeri vremensku razliku između kraja i početka označenog područja.
<b>Freq.</b>	<b>Frekvencija</b> pretvara vremenski segment između krajnjih točaka označenog područja u frekvenciju ciklus/period po sekundi. Freq računa frekvenciju u Hz između krajnjih točaka označenog područja tako što izračuna recipročnu vrijednost <b>ΔT</b> u tom prostoru. Neće dati točan rezultat ako označeno područje sadržava više od jednog perioda/ciklusa. Pažljivo morate označiti početak i kraj perioda.  <i>Napomena:</i> Ovo se mjerenje primjenjuje na svim kanalima nakon što je izračunato na vodoravnoj vremenskoj ljestvici.
<b>∫ (integral)</b>	<b>Integral</b> računa integralnu vrijednost uzoraka između krajnjih točaka označenog područja. Ovo je posebno važno kod sumacije podataka.
<b>Max</b>	<b>Maximum</b> računa najveću vrijednost amplitude unutar označenog područja (uključujući i krajnje točke).
<b>Mean</b>	<b>Mean</b> računa srednju vrijednost amplitudnih vrijednosti ili podataka/uzoraka između krajnjih točaka označenog područja i ispisuje ju.
<b>Min</b>	<b>Minimum</b> računa najmanju amplitudnu vrijednost unutar označenog područja (uključujući i krajnje točke).
<b>None</b>	Ne čini ništa.
<b>p-p</b>	<b>p-p</b> računa najveću vrijednost u označenom području i odbija najmanju vrijednost u označenom području. Pokazuje razliku između najveće i najmanje amplitudne vrijednosti u označenom području.
<b>Samples</b>	Nema veliki utjecaj na mjerenje.
<b>Slope</b>	<b>Slope</b> koristi krajnje točke označenog područja da bi odredio razliku magnitude podijeljenu sa vremenskim intervalom. Slope vraća nestandardizirani koeficijent regresije koji opisuje promjenu jedinice veličine na Y osi kroz jedinicu veličine na X osi. Ova se vrijednost obično iskazuje u jedinici promjene po sekundi budući da visoke vrijednosti uzoraka mogu umjetno smanjiti vrijednost slope-a.
<b>Stddev</b>	<b>Stddev (standardna devijacija)</b> mjeri varijabilnost točaka podataka. Stddev računa standardnu devijacijsku vrijednost podataka uzoraka u odabranom krugu.
<b>Time</b>	Pokazuje vrijeme na valnoj točki na točno određenom mjestu.
<b>Value</b>	Pokazuje amplitudnu vrijednost kanala u točki određenoj I-Beam kursorom. Ako je uzeta samo jedna točka, ispisati će se vrijednost na krajnjoj točki označenog područja.

## 8. LITERATURA:

1. Allen A, Oates C, Lees T, Murray A. Photoplethysmography detection of lower limb peripheral arterial occlusive disease: a comparison of pulse timing, amplitude and shape characteristics. *Physiol. Meas* 2005, 26;811-821

2. Abricht J. Computerunterstützte Analyse photoplethysmographische Signale /Disertation/ München: Medizinischen Fakultät der Ludwig – Maximilian Universität zu München 2003.

3. Achaleri H, Rachev A, Strgiopulos N and Meister JJ . A theoretical of low frequency diameter oscillations of muscular arterioles *Ann Biomed Eng* 1994; 22:253 -63.

4. Adams HA. S-(+) Ketamin – heute und morgen. *Anaesthesist* 1997; 46(1);1-2

5. Adams HA. Endokrine Reaktionen nach S(+) Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997; 46:30-37.

6. Adams HA, Werner C. Von Racemat zum Eutomer (S) Ketamin .*Anaesthesist* 1997;46:1026-1042

7. Adams HA, Bauer R, Gebhard B, Menke W, Balthes-Götz. TIVA mit S-(+) Ketmain in der orthopädischen Alterschirurgie Endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. *Anaesthesist* 1994; 43 (2): 92-100

8. Agnew WS, Levinson SR, Brabson JS, Raftery MA. Purification of the tetrodotoxin-binding component associated with the voltage-sensitive sodium channel from *Electrophorus electricus* electroplax membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75: 2606-2010

9. Albrecht S, Hering W, Schüttler J, Scwildwn H. Neue intravenöse Anästhetika. Remifentanyl, S-(+) Ketamin , Eltanolon und targed Controlled Infusion. *Anaesthesist* 1996;45:1129-1141

10. Asmar R. Arterial Stiffnes and pulse wave Velocity. *Clinical Applications*, Paris 1999.

11. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC ,Cohen R J. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis *Am J Physiol* 1985; 249:867-75

12. Avolio AP, Chen SG, Wang RP et al. Effects of aging on chaning arterial compliance and left ventricular load in a northerm Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-58

13. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et all. Effects of aging on arterial distensibility in populations with and low pre3valence of hypertension: comparison between urban and rural communites in China. *Circulation* 1985;71:202-210



14. Babchenko A, Davidson E, Ginosar Y, Kurtz V, Faib I, Adler D, Nitzan M. Photoplethysmographic measurement of changes in total and pulsatile tissue blood volume, following sympathetic blockade. *Physiol Meas* 2001; 22:389-396.
15. Babchenko A, Davidson E, Adler D, Ginosar Y, Kurz V, Nitzan M. Increase in pulse transit time to the foot after epidural anaesthesia treatment. *Med Biol Eng Comput* 2000; 38(6):674-9.
16. Barron SA, Rogowski Z, Kanter Y, Hemli J,. DC photoplethysmography in the evaluation of sympathetic vasomotor responses. *Clin Physiol* 1993;13:561-572
17. Bearluk JF, Abrams JH, Gilmour IJ, O, Connor SR, Knighton DR, Cera FB. Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial. *Ann. Surg.* 1991;214:289-297
18. Beene TK, Eggers GW Jr. Use of the pulse monitor for determining sympathetic block in the arm. *Anesthesiology* 1974; 40(4):412- 414
19. Beltrutti DP, Trompeo AC, Di Santo S. The Epidural and Intrathecal Administration of Ketamine . *Curr. Rev.Pain* 1999;3(6):458-472
20. Bion JF. Intrathecal ketamine for war surgery. A preliminary study under field conditions. *Anaesthesia* 1984;39:1023-102
21. Blanc VF, Haig M, Troli M, Sauve B,. Computerized photoplethysmography of the finger. *Can. J. Anaesth.* 1993;40:271-278.
22. Bokesch PM, Post C, Strichartz G. Structure –activity relationship of lidocaine homologs producing tonic and frequency dependent impulse blockade in nerve. *J Pharmacolo Exp Ther* 1986; 237:773-781
23. Bornnschneuer A, Lübbe N, Mahr KH, Adams A, Piepenbrock S, Kirchner E. Endokrine Reactionene, Kreislauf- und Aufwach- verhalten bei Ketamin-/ Midazolam-Narcosen. Eine vergleichstudie Ketamin-Razemat vs. (S)-Ketamin beim Eingriffen am Knie. *Anesthesit* 1997;46(12):1043-1049
24. Brodner G, Meißner A, Rolf N, Aken van H. Die thorakale Epidural anästhesie- mehr als ein Anästhesieverfahren. *Anaesthesist* 1997;46:751-762
25. Buckbinder L, Robinson RP. The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:127-36
26. Butler MJ, Britton BJ, Wood WG, Mainwaring-Burton R, Irving MH. Plasma catecholamine concentrations during operation. *BrJ Surg* 1977;64:786-90

27. Chowienczyk P, Kelly R, MacCallum H, Millasseau S, Anderson T, Gosling R, Ritter J. Photoplethysmographic Assessment of Pulse Wave Reflection Journal of American College of Cardiology 1999;34(7)
28. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth 1986; 58:701-716
29. DArgosa LS, Hertzman AB. Opacity pulse of individual minute arteries. J. Appl. Physiol. 1967, 23:613-620.
30. Detsch O, Kochs E. Effekte von Ketamin auf die ZNS- Funktion. Anaesthesist 1997;46(1) 520
31. Domino Ef, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man, Clin Pharmacol 1965; Ther 6: 279-291
32. Doenicke A, Angster R, Mayer M, Adams HA, Grillenberger G, Neubauer AE. Die Wirkung von S-(+) Ketamin auf Katecholamine und Cortisol im Serum. Vergleich zu Ketamin- Razemat. Anaesthesist 41:597-603
33. Dick A. Kombinationsanästhesie verändert die Stressantwort auf chirurgischen Reiz-Untersuchungen von hämodynamischen und hormonellen Regulationsvorgängen im vergleich zur balancierten Allgemeinenanästhesie. Dissertation Medizinischen Fakultät der Charite- Universitätsmedizin Berlin 2005
34. Dullenkopf A, Borgeat A. Lokalanästhetika. Anaesthesist 2003;52:329-340
35. Dyszkiewicz A. Vubration syndrome diagnosis using a cooling test verified by computerized photoplethysmography. Physiol. Meas 2000 ;27:353-369
36. Elyad M, Davidson MD, Yehuda G, Nitzan M. Erhöhte Impusdurchfahrtzeit zum Fuß lujmbaler Epidural Anästhesie folgend. Anaesthesist (Suppl 2) 43:76-82
37. Euler .Pathophysiological aspect of catecholamine production. Clin Chem 1972;18:1445-1448.
38. Fink BR. The long and the short of conduction block. Anesth Analg 1989; 68:551-555
39. Fitzal S. Ketamin und Neuroprotektion - klinischer Ausblick (Ketamine and neuroprotection-a clinicial outlook) Der Anaesthesist 1997; 46:65-70.
40. Froněk A. Photopčethasmography in the diagnosis of venous disease. Dermatol. Surg. 1995; 21 (1)64-66

41. Comparison With Standard Testis of Autonomic Funktion. Arch. Neurol 1991;48:185-190
42. Gantenbein M, Abat C, Attolini I, Pisano P, Emperaire N, Bruguerolle B. Ketamin effects on bupivacaine local anaesthetic activity and pharmacokinetics of bupivacaine in mice . Life Sci 1997;61:2027-2033
43. Guyton A.C. and Hall J.E. Textbook of medical physiology, 9 th edn ( W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1996 chap 18
44. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe De. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused quinea pg heart. Anesthesiology 1997;86:410-419
45. Graf BM. Wichtige und neue Gesichtspunkte zur Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001;36:170-174
46. Haeseler G, Tetzlaff D, Bufler J, Dengler R, Munte S, Heckler H, Leuwer M. Blockade of voltage-operated neuronal and skeletal muscle sodium channels by S(+)- and R (-)-ketamine. Anesth Analg 2003 ;96(4):1019-26
47. Hahnenkamp K, Theilmeier G, Aken H, Hoenemann CW. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation. Anaesth Analg 2002;94:1441-1447
48. Hales JRS, Roberts RGD, Westerman RA, Stephens FRN, Fawcett AA. Evidence for skin microvascular compartmentization by laser Doppler and photoplethysmographie techniques. Int. J. Microcir. Clin. Exp. 1993;12: 99-104.
49. Hepelmann G, Kuhn D.F.M. Klinischer Stellenwert des S-(+) Ketamin. Anaesthesist 1997 (suppl) 46 : 3-57
50. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitis D, Argiriariidou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S (+) ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. Anesth Analg 2001; 92(5):1290-1295.
51. Hlmonenko I, Meigas K, Vahisalu R. Waveform Analysis of Peripheral Pulse Wave Detected in the Fingertip with Photoplethysmograph. Measurement Science Review 2003; 3: Section 2.
52. Hogan Q, Stadnicka A, Stekiel T, Boszniak Z, Kampine J. Effects of epidural and systemic lidocaine activity and mesenteric circulation in rabbits. Anesthesiology 1993;79: 1250-1260.
53. Hogan Q, Stadnicka a, Stekiel T, Bosnjak Z, Kampine J. region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. Anesthesiology 1995;83:604-610.

54. Holte K, Nicolai B, Christer MD, Lund C, Jan L, Kehlet H. Epidural Anesthesia, Hypotension, and Changes in Intravascular Volume. *Anesthesiology* 2004 ;100:281-286
55. Intaglietta M. Vasomotion and low motion: physiological mechanisms and clinical evidence. *Vasc Med Rev* 1990;1:101-12.
56. Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anaesthesist* 1994;43:34-40
57. Jaattela A, Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja V et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: A prospective study on 45 patients with multiple injuries. *Br J Surg* 1975;62:177-181
58. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 4:CD001893
59. Kamal AAR, Harness JB, Irving G, Mearns AJ. Skin photoplethysmography – a review. *Comp. Meth. Progr. Biomed.* 1989;28:257-269
60. Khanokh B, Slovik Y, Landau D., Nitzan M. . Sympathetically induced humans :connection with heart rate and blood pressure variability. *J Physiol* 1993; 450:641-55.
61. Kienbaum P, Heuter T, Pavlakovic G, Martin C, Jurgen P. S(+) Ketamine Increases Muscle Sympathetic Activity and Maintains the Neural Response to Hypotensive Challenges in Humans. *Anesthesiology* 2001; 94:252-8.
62. Kienbaum P, Thorsten H, Martin C, Jurgen P. Racemic Ketamine Decreases Muscle Sympathetic Activity but Maintains the Neural Response to Hypotensive Challenges in Humans. *Anesthesiology* 2000; 92:94-101.
63. Kim JM, Arakawa K, Benson KT, Fox DK. Pulse oximetry and circulatory kinetics with pulse volume amplitude measured by photoelectric plethysmography. *Anaesth. Analg.* 1986;65:1333-1339
64. Kress. HG. Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997; 46:8-12
65. Larsen R: Lokalanästhetika. In: Larsen R (Hrsg) *Anästhesie*. Urban&Schwarzenberg, München Wien Baltimore. 1995;S 428-454.
66. Lindberg LG, Lennmarken C, Vegfors M. Pulse oximetry – clinical implications and recent technical development. *Acta. Anaesth. Scand.* 1995;39:279-287
67. Litz R. Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die postoperative Stressantwort.

- 68.Litz R, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM. Kombinierte Anästhesieverfahren. *Anästhesist* 1999; 48:359-72
- 69.Lundin S, Kirnö K, Wallin B. Intraneural recording of muscle sympathetic activity during epidural anesthesia in human. *Anesth Analg* 1989; 69:788-793
- 70.Loefgren N. Studies on local anaesthetics xylocaine, a new synthetic drug. *hoeggstroem, Stockholm*.1948
- 71.Loefgren N, Lundquist B. Studies on local anesthetics. *Svenska Kem Todskr* 1948:58-206
- 72.Long WB, Rosenblum S, Grady IP Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989;69:403-406
- 73.Machens H-G, Mailanender P, Rieck B, Berger A. Techniques of postoperative blood flow monitoring after free tissue transfer : an overview. *Microsurgery* 1994;15:778-786
- 74.Magnusdottir H, Kirno K, Rickstein SE, Elam M. High thoracic epidural anesthesia does not inhibit sympathetic nerve activity in the lower extremities. *Anesthesiology* 1999;91(5):1299-1304
- 75.Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S *Med Biol Eng Comput* 2000; 38(6):674-9
- 76.Marhofer P, Koinig H, Kapreal s. Kaudalanästhesie. *Anaesthesist* 2003;52:55-67
- 77.Marietta Mp, Way WL. On the pharmacology of the ketamine enantiomers in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 202:157-165
- 78.Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:90-102
- 79.Martindale S.J, Dix P, Stoddart p.A. Double-blind randomized controlled trial of caudal versus intravenous S-(+)-ketamine for supplementation of caudal analgesia in children. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 92(3):344-347
- 80.Marx GF. Cardiotoxicity of local anesthetics. The plot thickens. *Anesthesiology* 1984;60:3-5
- 81.Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienzyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin. Sci. (Lond)* 2002;103(4):371-377
- 82.Mönnigmann S. Frühzeitige Erkennung arterieller und venöser Gefäßkomplikationen bei Lappenplastiken durch die Kombination der digitalen Photoplethysmographie (= Lichtreflexionsrheographie) mit dem Lagewechseltest. *Medizinischen Fakultät Aachen* 2003

- 83.Nijboer JA, Dorlas JC. The origin of inverted waveforms in the reflection plethysmogram. *Br J Anaesth* 1982, 11:261-264
- 84.Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B, Landau D. The variability of the photoplethysmographic signal – a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiol Meas* 1998; 19:93-102
- 85.Nitzan M, Khanokh B, Slovik Y .The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography. *Physiol Meas* 2; 23: 85-93
- 86.Nitzan M, Babchenko A, Khanokh B, Landau D. The variability of the photoplethysmographic signal – a potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiol Meas* 1998; 19:93-102
- 87.Noda M, Ikeda T, Suzuki H, Takeshima H, Kurasaki M, Takahashi H, Numa S.Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. *Nature* 1986;322 :826-828
- 88.Quasthoff S, Grosskreutz J, Schroder JM, Schneider U, Grafe P. Calcium potentials and tetrodotoxin-resistant sodium potentials in unmyelinated C fibres of biopsied human sural nerve. *Neuroscience* 1995;69:955-965
- 89.Panier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancina G, Takazawa K. Methods and devices for measuring compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002; 15(8):743-753
- 90.Patridge BL, Stanford J. Finger plethysmography in anaesthesia. *Seminars in Anaesthesia* 1989;8:102-111
- 91.Pfenningner E, Himmelseher S. Neuroprotektion durch ketamin auf zellulärer Ebene. *Anaesthesist* 1997; 46(1) 547
- 92.Pfenninger E, Baier CH, Claus S, Hege G. Untersuchung zu psychomimetischen Veränderungen sowie zur analgetischen Wirkung und kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ketamin-Razemat versus S-(+) Ketamin in subanästhetischer Dosierung . *Anaesthesist*1997;43(2):568-575
- 93.Piepoli M, Garrard ChS, Kontoyannis DA, Bernardi L. Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock. *Intens. Care. Med.*1995;21:112-119
- 94.Pinna GD, Maesteri R, Mortara A. Estimation of arterial blood pressure variability by spectral analysis: comparison between Finapres and invasive methods. *Physiol Meas* 1996;17:147-9
- 95.Rawlinson WA, Loach AB, Benedict CR. Changes in plasma concentration of adrenaline and noradrenaline in anaesthetized patients during sodium nitroprusside-induced hypotension. *Br J Anaesth* 1978;50:937-943

- 96.Reckziegel G, Friederich P, Urban B.W. Ketamine effect on human neuronal Na<sup>+</sup> channels. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:634-640
- 97.Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, Capen CC. Adrenal gland:Structure, function and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol* 2001;29:41-48
- 98.Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain : a review of current techniques and outcomes.- *Pain* 1999;82(2): 111-125
- 99.Schüttler J. S-(+) Ketamin . beginn einer neuen Ketamin-Ära? *Anaesthesist* 41;585-587
- 100.Schumacher J, Klotz KF. perioperative infusion therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001;36(4):225-42
- 101.Scholz M . Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth* 2002;89:52-61
- 102.Seyle H Geschichte und Grundzüge des Streßkonzepts, In : Nitsch (Hrsg) Streß:Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen. 1981 Huber, Bern Stuttgart Wien ,S163-187
- 103.Sluite ER, Rowaan Cj, Dorlas JC, Nijboer JA, Jorritsma FF, Blom JA et al. Peak-to peak detector for the arterial pulsations in the plethysmogram., II Results of its use during anaesthesia. *Med Biol. Eng. Comp* 1981;19:267-270
- 104.Spigulis J, Kukulis I, Fridenberg E, Venckus G. Potential of advancedspontaneous fluctuations of the photoplethysmographic signal. *Med Biol Eng Comput.* 2004; 42:80-85.
- 105.Stehr-Zirngibl S, Dobliger L, Neumeier S, Zirngibl H, Taeger K. Intravenöse versus thorakale-epidurale patienten kontrollierte Analgesie bei ausgedehnten Oberbauch und Thoraxeingriffen. *Anaesthesist* 1997(Supl 3) 46;172-178
- 106.Strichaertz G. Molecular mechanism of nerve block by local anesthesich. *Anesthesiology* 1976; 45:421-331
- 107.Stuhmer W, Conti F, Suzuki H et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature* 1994; 339:597-603
- 108.Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK, Kumar L. Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 2001; 13(5):339-44.

- 109.Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids. A quantitative and qualitative systemic review. *Anesth Analg* 2004, 99(2):482-95.
- 110.Tan PH, Kuo MC, Kao PF, Chia YY, Liu K . Patient – controlled epidural analgesia with morphine plus ketamine for post-operative pain relief. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(12):820-5.
- 111.Tanaka G, Yukihiro S. Examination of normalized pulse volume-blood volume relationship: toward a more valid estimation of the finger sympathetic tone. *International Journal of psychophysiology* 2003; 48:293-306
- 112.Taniguchi M, Kasaba T, Takasaki M. Epidural anesthesia enhances sympathetic nerve activity in the unanesthetized segments in cats. *Anaesth Analg* 1997; 84:391-397
- 113.Tetzlaff JE, YoonHJ, O Hara J, Reaney J, Stein D, Grimes-Rice M. Alkalinization of mripivacaine accelerates the onset of interscalene block for shoulder surgery. *Reg Anesth* 1990 ;15:242-244.
- 114.Thiel H, Roewer N. *Anästhesiologische Pharmakotherapie Thieme*2003;107-142
- 115.Thomas JM, Schug SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics *Clin Pharmacokinet* .*Clin Pharmacokinetik* 1999;36: 67-83.
- 116.Togal T. Demirbilek S, Koroglu A,Yapici E, Ersoy O. Effect of S (+) ketmaine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21(3):193-7
- 117.Vigas M, Jezova D, Jurcovicova J, Kellerova V, Strbak V, Kvetnansky R. Effect of increased catecholamines on adenopituitary secretion. In:Usdin E, Kvetnansky R, Kopin IJ, Catecholamines and stres;recent advances. Elsevier/North-Holland,New York ,Amsterdam Oxford, 1980;pp 143-148
- 118.Wacker J, Pasch T,Schaub M.C.,Zaug M. Perioperative Strategien zur regulierung des Sympathikotonus. *Anaesthesist* 2005;54: 303-318
- 119.Wesseling KH, Settels JJ, van der Hoeven GMA, Nijboer JA, Butijin MW, Dorlas JC. Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovasc Res* 1985; 19:139-45
- 120.Weir PS, Fee JP. Double – blind comparison of extradural block with three bupivacaine- ketamine mixtures in knee arthroplasty. *Br.J Anaesth* 1998; 80(3):299-301
- 121.White PE, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 52:231-239
- 122.White PE, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology* 1982;S6:119-136



123.Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effect and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. Clin J Pain 2003; 19(5):317-22

124.Zielmann N, Kazmaier S, Schnull S, Weyland A. S (+) Ketamin und Kreislauf. Der Anaesthetist 1997; 46:43-46

## 9. ŽIVOTOPIS

Mr.sc. Slobodan Mihaljević dr.med. rođen je 1959 godine. Medicinski fakultet završio je u Sarajevu. Pripravnički staž za liječnika opće medicine obavio je u Institutu za vaskularne bolesti «dr.Ernest Grin « u Sarajevu. Odmah po završenom stažu položio je i stručni ispit. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja započinje i završava za KB Osijek. Od tada bavi se užim područjem svoje djelatnosti, te hiperbaričnom oksigenacijom. Završava postdiplomski studij iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva znanstvenog polja kliničke medicinske znanosti, znanstvena grana pulmologija. Magisterij pod naslovom «Učinak uvođenja u anesteziju intravenskim anesticima na hemodinamske parametre politraumatiziranih ranjenika u hipovolemijskom šoku» obranio je 2000. godine. Sada radi u KBC Zagreb na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje.