

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ-ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Δ/ντρια: Επίκουρη Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Παπαϊωάννου**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Επίδραση της μετεγχειρητικής αναλγησίας στη μετεγχειρητική  
κινητικότητα του πεπτικού συστήματος**

**Αργυρώ Ζουμπρούλη**  
Αναισθησιολόγος  
St. George's University Hospitals NHS FoundationTrust, London, UK

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2017**



**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ-ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**  
**Δ/ντρια: Επίκουρη Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Παπαϊωάννου**

## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Επίδραση της μετεγχειρητικής αναλγησίας στη μετεγχειρητική  
κινητικότητα του πεπτικού συστήματος**

**Αργυρώ Ζουμπρούλη**  
Αναισθησιολόγος  
St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2017**



## Επίβλεψη Διατριβής

### Τριμελής Επιτροπή

Επιβλέπουσα:

**Ασκητοπούλου Ελένη**, Ομότιμη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

**Χρυσός Εμμανουήλ**, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

**Παπαϊωάννου Αλεξάνδρα**, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

### Επταμελής Επιτροπή

1. Επιβλέπουσα: **Ασκητοπούλου Ελένη**, Ομότιμη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
2. Μέλος 3μελούς: **Χρυσός Εμμανουήλ**, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής
3. Μέλος 3μελούς: **Παπαϊωάννου Αλεξάνδρα**, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας
4. Μέλος 7μελούς: **Ζώρας Οδυσσέας**, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής
5. Μέλος 7μελούς: **Μουζάς Ιωάννης**, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας
6. Μέλος 7μελούς: **Αγγουριδάκης Παναγιώτης**, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής
7. Μέλος 7μελούς: **Ιωάννου Χρήστος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής
8. Μέλος 7μελούς: **Eelco De Bree**, Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής-Χειρουργικής Ογκολογίας



*Οὐ γὰρ κατὰ ἀξιώματα κενὰ καὶ νομοθεσίας φυσιολογητέον,  
ἀλλ' ὡς τὰ φαινόμενα ἐκκαλεῖται*

Επίκουρος (επιστολή προς Πυθοκλή)





## Περιεχόμενα

<b>Επίβλεψη Διατριβής</b> .....	<b>5</b>
Τριμελής Επιτροπή .....	5
Επταμελής Επιτροπή .....	5
<b>Περιεχόμενα</b> .....	<b>9</b>
<b>Πρόλογος</b> .....	<b>13</b>
<b>Εισαγωγή</b> .....	<b>14</b>
	<b><i>I. Γενικό μέρος</i>..... 16</b>
<b>Μετεγχειρητικός ειλεός</b> .....	<b>17</b>
Παθοφυσιολογία του μετεγχειρητικού ειλεού .....	18
Νευρογενής φάση .....	18
Φλεγμονώδης φάση .....	19
Λύση του ειλεού .....	19
Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού ειλεού.....	20
<b>Φυσιολογία της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος</b> .....	<b>21</b>
Ενδογενής νευρικός έλεγχος .....	22
Εξωγενής νευρικός έλεγχος .....	25
Μέθοδοι μελέτης της κινητικότητας του πεπτικού .....	27
Μέθοδος εκπνεόμενου υδρογόνου – Χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης .....	28
Μέθοδος ακτινοσκιερών σφαιριδίων .....	29
<b>Απάντηση στο stress</b> .....	<b>33</b>
Ενδοκρινική απάντηση στο stress .....	33
Τροποποίηση της απάντησης στο χειρουργικό stress .....	36
<b>Αναισθησία και κινητικότητα του πεπτικού</b> .....	<b>36</b>
Επίδραση οπιοειδών στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος.....	37
<b>Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία</b> .....	<b>40</b>
Φαρμακολογικές ιδιότητες θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας .....	40
Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και συμπαθητικός αποκλεισμός.....	42
Επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου στη μεταβολική απάντηση στο stress .....	43
Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και εντερική αιμάτωση .....	45
Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και κινητικότητα του πεπτικού.....	46

## **II. Ειδικό μέρος.....49**

<b>Υπόθεση προς διερεύνηση.....</b>	<b>50</b>
<b>Μέθοδος.....</b>	<b>51</b>
Κριτήρια αποκλεισμού: .....	51
Εκβάσεις.....	52
Τυχαιοποίηση σε ομάδες .....	52
Αναισθησιολογική τεχνική.....	53
Μετεγχειρητική αναλγητική μέθοδος.....	54
Μετεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος .....	55
Μετρήσεις-καταγραφές .....	57
Προεγχειρητικά .....	57
Διεγχειρητικά .....	57
Μετεγχειρητικά.....	57
<b>Στατιστική ανάλυση .....</b>	<b>58</b>
<b>Αποτελέσματα.....</b>	<b>59</b>
<b>Συζήτηση .....</b>	<b>69</b>
<b>Συμπέρασματα.....</b>	<b>73</b>

## **III. English Summary.....74**

<b>Background.....</b>	<b>75</b>
<b>Methods .....</b>	<b>75</b>
Outcomes .....	76
Randomisation .....	76
Measurements-data collection .....	77
Preoperatively .....	77
Perioperatively .....	77
Postoperatively.....	77
Statistical analysis.....	78
<b>Results .....</b>	<b>78</b>
<b>Conclusions.....</b>	<b>79</b>
<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>80</b>

## **IV. Βιογραφικό σημείωμα.....92**

I. Γενικές πληροφορίες.....	93
II. Ιατρικοί τίτλοι.....	94
III. Εκπαίδευση & κλινικό έργο.....	95
IV. Επιστημονικές εταιρείες.....	96
V. Επιστημονικό έργο .....	97
Εισηγήσεις-Ομιλίες σε συνέδρια .....	97
Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά .....	99
Συμμετοχή σε επιστημονικά βιβλία.....	102
Οργάνωση σεμιναρίων / ημερίδων .....	102
VI. Ενδιαφέροντα-δραστηριότητες .....	103
<i>V. Ξενόγλωσση δημοσίευση.....</i>	<i>104</i>



## Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην Αναισθησιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Είναι αποτέλεσμα της αρμονικής συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών μελών των κλινικών Αναισθησιολογίας, Γενικής Χειρουργικής και Θωρακοχειρουργικής που σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της και τους οποίους ευχαριστώ θερμά.

Κατά πρώτον θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, την επιβλέπουσα της διατριβής Καθηγήτρια κα. Ελένη Ασκητοπούλου, που ενθάρρυνε και ενέκρινε την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης. Η πολύπλευρη συμπαράστασή της σε κάθε στάδιο των σπουδών μου, αλλά και η υπομονή και επιμονή της στη βελτίωση αυτής της διατριβής, η ανεξάντλητη διάθεσή της και κυρίως η ξεχωριστή επιστημονική καθοδήγησή της επηρέασαν τόσο την κλινική αλλά και ερευνητική μου πορεία.

Ευχαριστώ επίσης τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για τη βοήθειά τους: τον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής κ. Εμμανουήλ Χρυσό καθώς και την Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κα. Αλεξάνδρα Παπαϊωάννου.

Επιπλέον, θέλω ιδιαιτέρως να ευχαριστήσω τον κ. Ευάγγελο Ξυνό (πρώην Αναπληρωτή Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής) για τις προτάσεις, τις ιδέες και συμβουλές του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου.

Πολύτιμη βοήθεια στη διατριβή αυτή προσέφερε η συνάδελφος και φίλη Αικατερίνη Χατζημιχάλη - Επιμελήτρια Αναισθησιολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Η συμπαράστασή της σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής ήταν αμέριστη. Η βοήθειά της σε δύσκολες στιγμές και οι πολύωρες συζητήσεις αποτέλεσαν οδηγό για την επίλυση πολλών προβλημάτων. Την ευχαριστώ πολύ.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου. Η ηθική τους συμπαράσταση και κατανόηση αποτέλεσαν τη βάση για την περαίωση της μελέτης.

Αργυρώ Ζουμπρούλη  
Ηράκλειο, Δεκέμβριος 2017

## Εισαγωγή

Η διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος είναι μια ανεπιθύμητη αλλά αναπόφευκτη συνέπεια των κοιλιακών αλλά και άλλων χειρουργικών επεμβάσεων, που καθυστερούν την ανάρρωση των ασθενών και μπορεί να παρατείνουν την ενδονοσοκομειακή νοσηλεία τους.<sup>1,2</sup> Αυτή η επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα αναφέρεται ως *μετεγχειρητικός ειλεός*, και ορίζεται ως «μια παροδική διαταραχή της φυσιολογικής συντονισμένης κινητικότητας του εντέρου που παρεμποδίζει τελικά την αποτελεσματική μετακίνηση του περιεχομένου του εντέρου σε ποικίλο βαθμό».<sup>3</sup> Η αιτιολογία αυτής της λειτουργικής, μη μηχανικής απόφραξης του εντέρου είναι πολύπλοκη και σχετίζεται κυρίως με την απάντηση στο χειρουργικό stress, καθώς επίσης και με την ενεργοποίηση του αντανακλαστικού τόξου της συμπαθητικής δραστηριότητας λόγω του χειρουργικού τραύματος και του μετεγχειρητικού πόνου.<sup>4</sup> Το μετεγχειρητικό stress προκαλεί έναν καταρράκτη οξέων φυσιολογικών, μεταβολικών και φλεγμονωδών γεγονότων, που ξεκινούν με την έναρξη της αναισθησίας και διαρκούν 3-4 ημέρες μετεγχειρητικά και εξαρτώνται από τον τύπο της αναισθησίας και της μετεγχειρητικής αναλγητικής τεχνικής.<sup>5,6</sup>

Η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία (TEA) μπορεί να ενισχύσει την κινητικότητα του εντέρου εξαιτίας του αποκλεισμού της συμπαθητικής εκροής που προκαλεί και την επικράτηση της παρασυμπαθητικής νεύρωσης του εντέρου, ενώ εξαιτίας της ανακούφισης του πόνου που προκαλεί εξασθενεί την συστηματική απάντηση στο stress.<sup>7-12</sup> Ο Steinbrook προτείνει 6 διαφορετικούς πιθανούς μηχανισμούς δράσης της θωρακικής επισκληριδίου στη κινητικότητα του πεπτικού: (α) αποκλεισμό προσαγωγών ινών αλγαισθητικού πόνου, (β) αποκλεισμό θώρακο-οσφυϊκών συμπαθητικών απαγωγών νεύρων που αναστέλλουν το γαστρεντερικό σύστημα, (γ) διατήρηση ανεπηρέαστων παρασυμπαθητικών απαγωγών νευρικών ινών που αυξάνουν την κινητικότητα του πεπτικού, (δ) κατάργηση του μετεγχειρητικού πόνου και μείωση της ανάγκης συστηματικής χορήγησης οπιοειδών μετεγχειρητικά, τα οποία παρουσιάζουν δοσοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση, (ε) αύξηση της αιματικής ροής στο γαστρεντερικό σύστημα, (στ) συστηματική απορρόφηση των τοπικών αναισθητικών.<sup>10</sup>

Η μετεγχειρητική αναλγησία με ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης έχει αρνητική δράση στην προωθητική ικανότητα του εντέρου, μέσω της ενεργοποίησης των περιφερικών μ-υποδοχέων στο έντερο.<sup>13</sup> Η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με οπιοειδή σε σχέση με το συνδυασμό οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών έχει αμφιλεγόμενη επίδραση στην ενεργοποίηση της συμπαθητικής απάντησης.<sup>14</sup> Η θετική επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας γίνεται περισσότερο

ξεκάθαρη στο πλαίσιο ενός πολυδιάστατου και πολυπαραγοντικού σταθερού προγράμματος μετεγχειρητικής φροντίδας και ανάρρωσης,<sup>1,11,15</sup> και όταν η επισκληρίδιος αναλγησία διατηρείται για περισσότερο από δύο μετεγχειρητικές ημέρες.<sup>7,9</sup>

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη δυσλειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος χρησιμοποιούν κλινικούς δείκτες για την εκτίμηση του μετεγχειρητικού ειλεού. Παρόλα αυτά, οι κλινικοί δείκτες όπως η πρώτη κένωση ή ο χρόνος μέχρι την αποβολή αερίων από το ορθό, δεν έχουν καλή συσχέτιση με την ανάνηψη της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς μπορεί να αντανακλούν την κένωση του ορθού και μόνο.<sup>16,17</sup> Περισσότερο αντικειμενικές μετρήσεις αποτελούν (α) η μέτρηση της στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT) με τη χρήση λακτουλόζης, μια μη επεμβατική μέθοδος που βασίζεται στη μεταβολική απελευθέρωση του H<sub>2</sub> στο ανθρώπινο έντερο, και (β) η μέτρηση του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου (CTT) με τη χρήση ακτινοσκιερών σφαιριδίων, που καθορίζεται με τη βοήθεια ακτινογραφίας κοιλίας σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές.<sup>18,19</sup>

Η παρούσα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη διερεύνησε την υπόθεση του κατά πόσο η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με ροπιβακαΐνη ή με συνδυασμό ροπιβακαΐνης και μορφίνης επιταχύνει τη μετεγχειρητική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και μειώνει τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης.

## ***I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***



## Μετεγχειρητικός ειλεός

Ο μετεγχειρητικός ειλεός είναι μια γνωστή κλινική οντότητα που απαντάται κυρίως μετά από ενδοκοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις αλλά και έξω-περιτοναϊκές επεμβάσεις (ορθοπεδικές και αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις των άκρων, επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης) όπως επίσης και μετά από περιφερικά επώδυνα ερεθίσματα. Κλινικά χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ναυτίας και έμετου, αδυναμία λήψης τροφής, κοιλιακή διάταση, και αναστολή της αποβολής αερίων και κοπράνων.<sup>20-22</sup>

Έχει δειχθεί ότι ο μετεγχειρητικός ειλεός καθυστερεί την ανάνηψη του ασθενούς και αυξάνει την μετεγχειρητική νοσηρότητα, το χρόνο νοσηλείας, τα έξοδα νοσηλείας και την πιθανότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο.<sup>23-25</sup>

Η εμφάνιση του μετεγχειρητικού ειλεού μετά από ενδοκοιλιακές επεμβάσεις θεωρούνταν ένα «φυσιολογικά» αναμενόμενο φαινόμενο και συχνά αποκαλούνταν «φυσιολογικός μετεγχειρητικός ειλεός».<sup>20</sup> Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα το μειωμένο ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από αυτό το κλινικό φαινόμενο. Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αναζωπυρωθεί μιας και έχουν αναγνωρισθεί οι εξουθενωτικές για τον ασθενή επιδράσεις του ειλεού.

Παρόλο ότι οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτή τη «στάση» του γαστρεντερικού είναι περισσότερο κατανοητοί σήμερα, δεν υπάρχει προς το παρόν ένας ξεκάθαρος, διεθνώς αναγνωρισμένος ορισμός του μετεγχειρητικού ειλεού.<sup>26,27</sup> Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν διάφοροι επιθετικοί προσδιορισμοί, που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τον μετεγχειρητικό ειλεό, όπως:

*Φυσιολογικός ειλεός:* συχνά μέχρι 4 ημέρες μετεγχειρητικά ή η περίοδος μέχρι να μπορεί ο ασθενής να σιτισθεί κανονικά με ταυτόχρονη αποβολή αερίων ή κοπράνων.

*Παρατεταμένος ειλεός:* Εάν ο ασθενής εμφανίζει κλινικά σημεία φυσιολογικού ειλεού 96 ώρες μετά το χειρουργείο.

*Δευτερογενής ειλεός:* όταν σχετίζεται με μετεγχειρητικές επιπλοκές (π.χ. περιτονίτιδα).

*Υποτροπιάζων ειλεός:* όταν τα κριτήρια του μετεγχειρητικού ειλεού (ναυτία ή έμετος, ανικανότητα λήψης τροφής τις τελευταίες 24 ώρες, απουσία αποβολής αερίων τις τελευταίες 24 ώρες, κοιλιακή διάταση, ακτινολογική επιβεβαίωση) επανεμφανίζονται μετά από την προφανή λύση του.

Παρόλες τις προσπάθειες δεν υπάρχει ομοφωνία για το χρονικό διάστημα διάκρισης μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού μετεγχειρητικού ειλεού, το οποίο στη βιβλιογραφία κυμαίνεται από 1 έως 7 ημέρες.<sup>21</sup>

Η ασάφεια γύρω από τον ορισμό του μετεγχειρητικού ειλεού κάνει δύσκολο τον υπολογισμό της επίπτωσης του, που συχνά αναφέρεται μεταξύ 3% και 32% μετά από κοιλιακές επεμβάσεις καθώς και την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση του.<sup>21</sup>

Γενικά, μετά από λαπαροτομία, η γαστρική κινητική δραστηριότητα επανέρχεται σε 24-48 ώρες περίπου, η κινητικότητα του λεπτού εντέρου σε 12-24 ώρες, ενώ αυτή του παχέος εντέρου μεταξύ 2-5 ημερών.<sup>20,21,28</sup>

Οι συνέπειες του μετεγχειρητικού ειλεού μπορεί να είναι δριμείς αφού προκαλεί γαστρεντερική στάση με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ναυτίας και έμετου, συμπτώματα που μπορεί να επιπλακούν από πνευμονική εισρόφηση. Εκτός από αυτή τη σοβαρή επιπλοκή, ο μετεγχειρητικός ειλεός μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση, ανεπαρκή λήψη θερμίδων, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και σήψη. Σημαντική είναι επίσης η αρνητική επίδραση στην έκπτυξη του θωρακικού τοιχώματος λόγω διαφραγματικής ναρθηκοποίησης.<sup>29</sup>

## **Παθοφυσιολογία του μετεγχειρητικού ειλεού**

Είναι πλέον κοινώς αποδεκτό ότι η αιτιολογία του μετεγχειρητικού ειλεού είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση νευρωνικών, ορμονικών, φλεγμονωδών, ηλεκτρολυτικών και φαρμακολογικών στοιχείων. Σε αυτές περιλαμβάνεται η ενεργοποίηση κυττάρων φλεγμονής, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (πρωτογενώς αλλά και ως αποτέλεσμα του χειρουργικού stress), η συμμετοχή των υποδοχέων οπιοειδών του εντέρου, η μεταβολή της δραστηριότητας των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος και ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Ο μετεγχειρητικός ειλεός εκδηλώνεται σε τρεις φάσεις. Η αρχική περιλαμβάνει νευρογενείς διαδικασίες (μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος), η δεύτερη φάση περιλαμβάνει ορμονικούς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς, ενώ στην τρίτη φάση συμμετέχει η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού, το οποίο φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη λύση του ειλεού.<sup>21,30</sup>

### **Νευρογενής φάση**

Η αναισθησία και η χειρουργική τομή του δέρματος ενεργοποιούν τους προσυναπτικούς νορ-αδρενεργικούς υποδοχείς τύπου βήτα (beta-adrenoreceptors) μέσω του παράγοντα απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (corticotrophin releasing factor -CRF) οδηγώντας σε οξεία παράλυση του εντέρου.<sup>21,31</sup> Αυτοί οι παραγοντες δρουν στο εντερικό νευρικό σύστημα και τους νευρώνες του συμπαθητικού.<sup>32</sup> Η ενεργοποίηση των άλφα-αδρενεργικών υποδοχέων στον φλεγμένοντα μυϊκό βλεννογόνο πιθανόν να παίζει ρόλο στην επιδείνωση του ειλεού μέσω της αύξησης σύνθεσης mRNA της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOs) και την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO).<sup>14</sup> Με τη σειρά του, το μονοξείδιο του αζώτου ενεργοποιεί την κυκλοξυγενάση-2 (COX-2).<sup>33</sup>

### **Φλεγμονώδης φάση**

Η δεύτερη φάση ξεκινά περίπου 4 ώρες μετά την έναρξη του χειρουργείου και έχει ως μεσολαβητές μηχανισμούς της φλεγμονώδους αντίδρασης. Στο οιδηματώδες (φλεγμένον) εντερικό τοίχωμα (ιδιαίτερα στην εξωτερική μυϊκή στιβάδα) συναντώνται μικροφάγα, μονοκύτταρα, και μαστοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν προ-φλεγμονώδεις παράγοντες και αυτορρυθμίζονται.<sup>21</sup> Αυτή η φάση οφείλεται κυρίως στο χειρουργικό χειρισμό του εντέρου και δεν παρατηρείται κατά τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις<sup>21</sup>. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης η διαπερατότητα του επιθηλιακού φραγμού αυξάνεται και η βακτηριακή μετατόπιση που παρατηρείται μπορεί με τη σειρά της να επιδεινώσει την φλεγμονή.<sup>34</sup> Σε αυτή τη φάση σημαντική είναι η ισορροπία του καλίου. Το κάλιο ευοδώνει την εκπόλωση της μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων, προκαλώντας το άνοιγμα των καναλιών ασβεστίου που οδηγεί σε μυϊκή συσπαση.<sup>20</sup> Η υποκαλιαιμία πιστεύεται ότι προκαλεί ειλεό.

### **Λύση του ειλεού**

Η αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού μειώνει την φλεγμονώδη αντίδραση που επάγεται από τους χειρισμούς του εντέρου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω νικοτινικών άλφα-7-υποδοχέων-ακετυλοχολίνης (alpha7-nAChR) και υποδοχέων 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT4R).<sup>35</sup> Αυτή η μεσολάβηση του παρασυμπαθητικού στη λύση του ειλεού μπορεί να εξηγήσει τη θετική επίδραση της μάσησης τσίχλας ή της γρήγορης μετεγχειρητικά κινητοποίησης, οι οποίες ερεθίζουν το παρασυμπαθητικό και μειώνουν τον μετεγχειρητικό ειλεό.<sup>36</sup>

## Αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού ειλεού

Η εμφάνιση μετεγχειρητικού ειλεού πρέπει να αναμένεται μετά από σημαντικές χειρουργικές επεμβάσεις (κοιλιακές και μη) και οι προσπάθειες αντιμετώπισής του πρέπει να αρχίζουν προεγχειρητικά με οργανωμένα προγράμματα βελτιωμένης ανάνηψης (enhanced recovery programs-ERPs). Τα προγράμματα αυτά έχουν στόχο την ελάττωση της απάντησης στο stress του χειρουργείου.

Η συνήθης χρήση ρινογαστρικών σωλήνων δεν συνιστάται, παρά μόνο εάν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παρατεταμένου ειλεού.<sup>37</sup> Άλλα στοιχεία αυτών των προγραμμάτων με στόχο τη μετεγχειρητική κινητικότητα του πεπτικού περιλαμβάνουν<sup>1,8,9,12,15,38,39</sup>:

- Προεγχειρητική φόρτιση με υδατάνθρακες και πρώιμη σίτιση μετεγχειρητικά
- Προτίμηση λαπαροσκοπικών τεχνικών
- Διεγχειρητικός έλεγχος της γλυκόζης
- Στοχευμένη αναπλήρωση υγρών ή περιορισμένη αναπλήρωση υγρών
- Αποφυγή περιεγχειρητικής σπλαχνικής υποάρδρευσης
- Αποφυγή υποθερμίας
- Πρώιμη λήψη τροφών και υγρών μετεγχειρητικά από του στόματος
- Χρήση θωρακικής επισκληριδίου για μετεγχειρητική αναλγησία
- Χρήση υπαραχνοειδούς έγχυσης οπιοειδών
- Χρήση ενδοφλέβιας συνεχούς έγχυσης λιδοκαΐνης
- Χρήση πολύτροπης αναλγησίας (multimodal analgesia)
- Πρώιμη επιβαλλομένη ή οργανωμένη κινητοποίηση
- Ανταγωνιστές οπιοειδών (Alvimopan, Metiltrexone)
- Χρήση προκινητικών ουσιών και καθαρτικών
- Μάσημα τσίχλας.

## Φυσιολογία της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος

Η μετάβαση της τροφής από το στοματοφάρυγγα στο στομάχο, και από εκεί στο λεπτό και το παχύ έντερο είναι αποτέλεσμα συντονισμένης κινητικής δραστηριότητας του γαστρεντερικού συστήματος.

Η κινητική λειτουργία του κάθε τμήματος του πεπτικού σωλήνα διαφέρει ανάλογα με τη λειτουργία που επιτελεί. Η μεταβολή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης της λείας μυϊκής ίνας του γαστρεντερικού συστήματος οδηγεί σε μυϊκή σύσπαση, ο συντονισμός της οποίας βρίσκεται κάτω από νευρικό έλεγχο (ενδογενή και εξωγενή) αλλά και τη δράση ενδογενών ορμονικών και άλλων χυμικών παραγόντων.<sup>20</sup>

Οι εντερικές λείες μυϊκές ίνες παρουσιάζουν δυο τύπους ηλεκτρικής δραστηριότητας: βραδέα κύματα (slow waves) και δυναμικά ενεργείας ή αιχμές (action potential-spikes).<sup>20</sup> Τα βραδέα κύματα αποτελούν κυκλικές αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης, οι οποίες είναι αυτόματες και επαναλαμβανόμενες και δεν συνοδεύονται από μηχανική δραστηριότητα. Στο λεπτό και παχύ έντερο τα κύματα αυτά εκκινούν από τα κύτταρα Cajal που βρίσκονται μεταξύ επιμήκους και κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας.<sup>20</sup> Τα δυναμικά δράσης είναι υπεύθυνα για τη μυϊκή σύσπαση. Συνήθως είναι πολλαπλά και εμφανίζονται με τη μορφή δέσμης κατά τη φάση plateau ενός βραδέος κύματος.

Η ικανότητα της λείας μυϊκής ίνας να παρουσιάζει αυτόματη, ρυθμική και επαναλαμβανόμενη εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης αποτελεί τη βάση της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος. Τα μωσηλεκτρικά χαρακτηριστικά των επιμέρους τμημάτων του γαστρεντερικού όμως διαφέρουν από τμήμα σε τμήμα (π.χ. ο οισοφάγος δεν παρουσιάζει την κλασσική μορφή βραδέων κυμάτων). Επιπρόσθετα διαφέρουν η συχνότητα, η διάρκεια και το ύψος των κυτταρικών δυναμικών στα διάφορα τμήματα του πεπτικού σωλήνα.

Η κινητική συμπεριφορά του γαστρεντερικού που έχει σαν σκοπό τη μεταφορά / προώθηση των τροφών στο έντερο, την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και αποβολή των άχρηστων στοιχείων, διαμορφώνεται από μια σειρά επιμέρους οργανωμένων μορφών κινητικότητας, όπως:

- βασικό περισταλτικό αντανεκλαστικό (peristaltic reflex),
- γευματική ή μετα-γευματική κινητικότητα,
- κινητικότητα κατά τη φάση νηστείας (μεσογευματική), που εκδηλώνεται με τη μορφή του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος (migratory motor complex - MMC)

- διάφορα άλλα αντανακλαστικά (χάλαση υποδοχής στομάχου, ανασταλτικό ειλεϊκό αντανακλαστικό κ.α.)

Αυτές οι επιμέρους οργανωμένες μορφές κινητικότητας προέρχονται από τη δράση τόσο της μυογενούς δραστηριότητας όσο και από τη δράση του μυεντερικού νευρικού πλέγματος. Τα επιμέρους χαρακτηριστικά τους μεταβάλλονται από την εξωγενή νεύρωση. Διαταραχές των επιμέρους μορφών κινητικότητας επηρεάζουν τη μεταφορά του περιεχομένου του πεπτικού σωλήνα και μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα.<sup>20,40,41</sup>

## Ενδογενής νευρικός έλεγχος

Τα ενδογενή νευρικά πλέγματα (δίκτυα νευρικών κυττάρων) παίζουν σημαντικό ρόλο στο νευρικό έλεγχο της λειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο γαστρεντερικός σωλήνας έχει το δικό του ενδοτοιχωματικό νευρικό σύστημα, το οποίο περιέχει τόσα νεύρα όσα και ο νωτιαίος μυελός και παρέχει στο πεπτικό σύστημα ένα σημαντικό βαθμό αυτορρύθμισης.

Δυο είναι τα κύρια δίκτυα νευρικών ινών που σχηματίζουν τα πλέγματα του γαστρεντερικού σωλήνα: (α) το εξωτερικό ή μυεντερικό νευρικό πλέγμα ή πλέγμα του Auerbach που βρίσκεται μεταξύ της επιμήκους και κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας, και (β) το εσωτερικό ή υποβλεννογόνιο πλέγμα ή πλέγμα του Meissner που βρίσκεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα (Σχήμα 1).<sup>40,41</sup>

Αυτά τα δύο πλέγματα είναι γνωστά ως εσωτερικά νευρικά πλέγματα διότι εντοπίζονται εντελώς μέσα στο τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα και βρίσκονται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα από τον οισοφάγο ως τον πρωκτό. Τα δύο αυτά πλέγματα μαζί αποτελούν το εντερικό νευρικό σύστημα (ENS). Το ENS είναι το μόνο τμήμα του περιφερικού νευρικού συστήματος, που έχει την ικανότητα να ολοκληρώνει τοπικά αντανακλαστικά, χωρίς την παρέμβαση ώσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ο «εγκέφαλος του εντέρου»). Το ENS επηρεάζεται από τον εξωγενή νευρικό συντονισμό του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Σχήμα 2).<sup>41</sup>

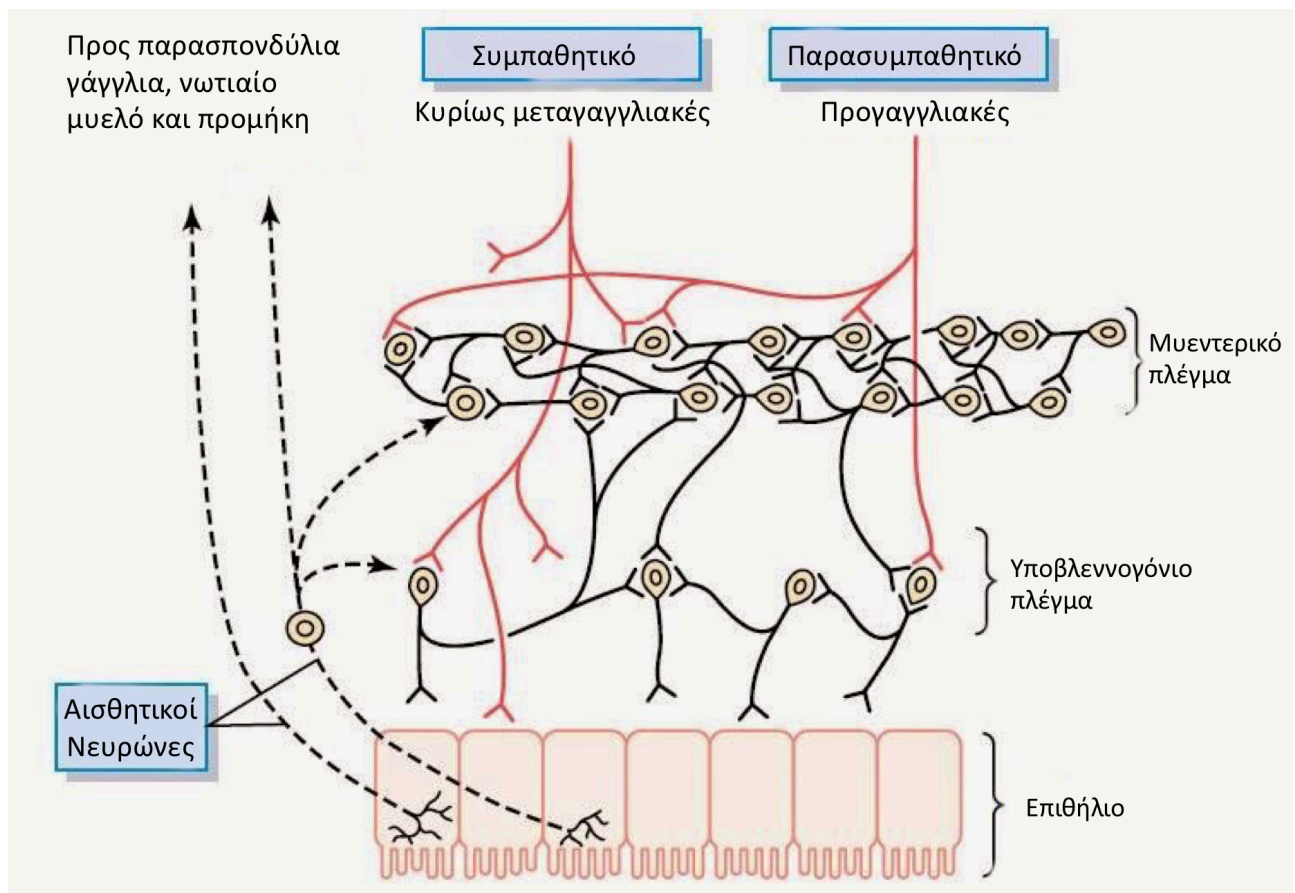
Τα ενδογενή νευρικά πλέγματα επηρεάζουν άμεσα, μέσω της νεύρωσης των λείων μυϊκών ινών, των εξωκρινών και ενδοκρινών κυττάρων, όλες τις δραστηριότητες του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως την έκκριση των πεπτικών χυμών και των γαστρεντερικών ορμονών, και είναι υπεύθυνα για τον εναρμονισμό της τοπικής δραστηριότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.

Συγκεκριμένα, το μυεντερικό νευρικό πλέγμα ελέγχει κυρίως τις κινήσεις, το δε υποβλεννογόνιο πλέγμα ελέγχει κυρίως την έκκριση και τοπική αιμάτωση.

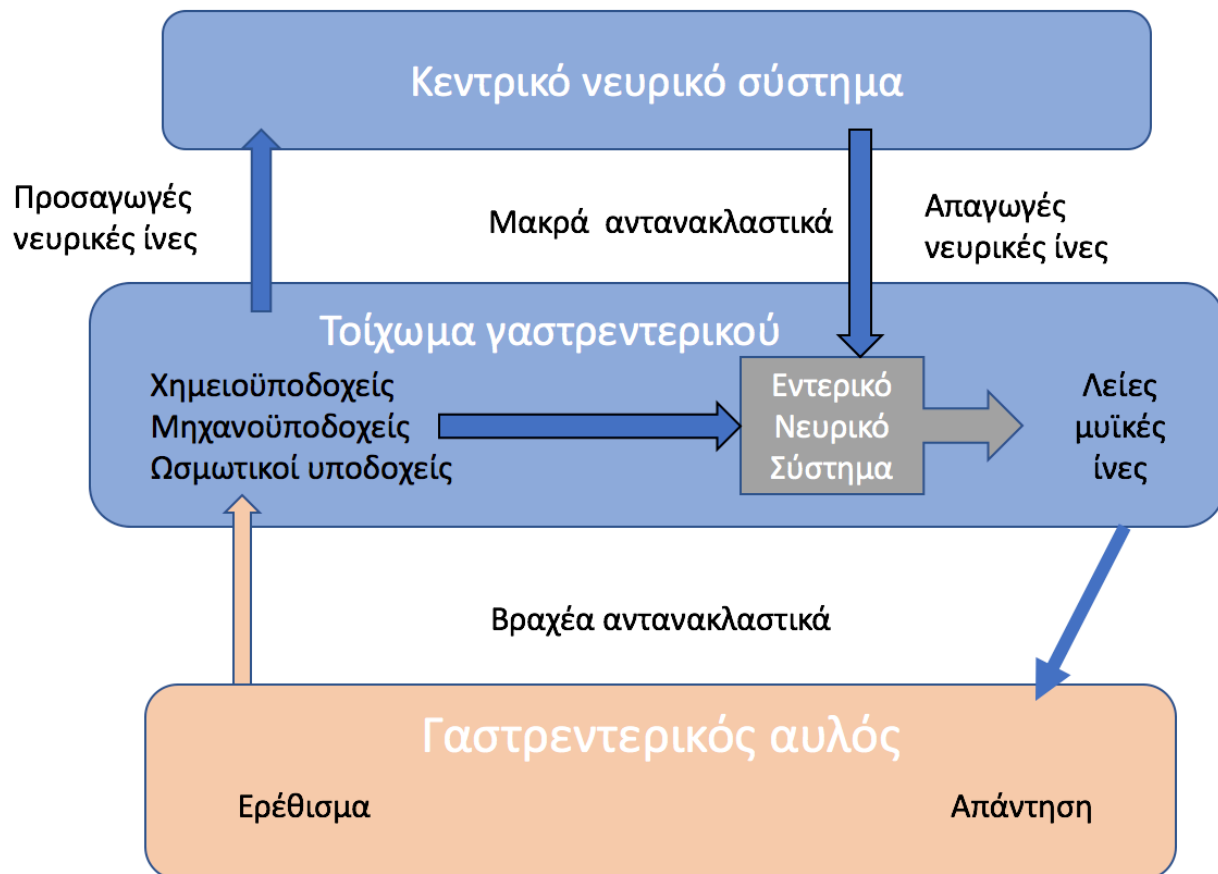
Τρεις διαφορετικές κατηγορίες νευροδιαβιβαστών εκκρίνονται από τις νευρικές απολήξεις του μυεντερικού πλέγματος προς τις λείες μυϊκές ίνες:

- χοληνεργικοί με διεγερτική δράση
- αδρενεργικοί με ανασταλτική δράση
- μη αδρενεργικοί-μη χοληνεργικοί (NANC) με διεγερτική ή ανασταλτική δράση.

Από τις κυριότερες ουσίες με ταυτοποιημένη δράση νευροδιαβιβαστή είναι το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο (VIP), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και οι ταχυκινίνες (ουσίες P και K), όλες με ανασταλτική δράση, προκαλώντας χάλαση του μυοκυττάρου. Τη σύνθεση και απελευθέρωση του NO διεγείρουν η ακετυλοχολίνη, η βραδυκινίνη, οι ενδοτοξίνες, το stress κ.α.<sup>42,43</sup>



**Σχήμα 1. Τα κύρια νευρικά πλέγματα του γαστρεντερικού σωλήνα.**



Σχήμα 2. Αλληλεπίδραση ενδογενούς και εξωγενούς νευρικού ελέγχου του γαστρεντερικού συστήματος



## Εξωγενής νευρικός έλεγχος

Ο εξωγενής νευρικός έλεγχος επιτελείται μέσω του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Εάν και δεν είναι ο κύριος υπεύθυνος της κινητικής συμπεριφοράς του γαστρεντερικού συστήματος παρόλα αυτά διαδραματίζει ουσιαστικό συντονιστικό ρόλο στην προώθηση των τροφών και την αποβολή των κοπράνων.

Το παρασυμπαθητικό δρα κυρίως μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων. Η κυρία δράση των πνευμονογαστρικών έγκειται στη μετάπτωση της κινητικής συμπεριφοράς του γαστρεντερικού σωλήνα από τη φάση της νηστείας στη μετα-γευματική μορφή κινητικότητας ρυθμίζοντας έτσι τη διάρκεια επαφής της τροφής (θρεπτικών συστατικών) με το βλεννογόνο και κατά συνέπεια την απορροφητική του ικανότητα.<sup>20,44</sup>

Στον άνθρωπο το πνευμονογαστρικό ξεκινά κυρίως από τον οπίσθιο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού στον προμήκη και νευρώνει το στόμαχο, το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο μέχρι το μέσο του εγκάρσιου τμήματος του παχέος εντέρου.

Οι προγαγγλιακοί νευρώνες καταλήγουν στο ενδογενές νευρικό σύστημα. Το παχύ έντερο δέχεται παρασυμπαθητική νεύρωση από τα ιερά νευροτόμια (I<sub>1</sub>-I<sub>3</sub>) μέσω των πυελικών νεύρων τα οποία δημιουργούν συνάψεις με νευρώνες των πυελικών γαγγλίων. Γι' αυτό το λόγο το παχύ έντερο έχει επικαλυπτόμενη παρασυμπαθητική νεύρωση.

Πνευμονογαστρικές απαγωγές προγαγγλιακές ίνες νευρώνουν μεταγαγγλιακούς νευρώνες οι οποίοι έχουν δυο διαφορετικές δράσεις: η μια είναι χολινεργική και διεγερτική στους λείους μύες και η άλλη ανασταλτική και προκαλεί χάλαση. Η τελευταία ευοδώνεται μέσω νευρώνων που ανήκουν στην ομάδα των μη αδρενεργικών-μη χολινεργικών (NANC). Ο νευροδιαβιβαστής είναι το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP). Ο μηχανισμός αυτός είναι υπεύθυνος για την χάλαση του σώματος του στομάχου κατά τη διάρκεια του γεύματος. Η έκκριση VIP και ο μηχανικός ερεθισμός του λεπτού εντέρου προκαλούν αντανακλαστική ενεργοποίηση των ιερών παρασυμπαθητικών οδών και κατά συνέπεια αγγειοδιαστολή στο επίπεδο του παχέος εντέρου.

Η συμπαθητική νεύρωση του εντέρου ξεκινά από την πρόσθιο-πλαγιά στήλη του νωτιαίου μυελού. Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες δεν συνδέονται απευθείας με τις λείες μυϊκές ίνες του πεπτικού συστήματος, αλλά καταλήγουν μέσω συνάψεων στους νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος. Προγαγγλιακές ίνες φτάνουν στο έντερο μέσω των σπλαχνικών νεύρων αφού περάσουν από τα κοιλιακά και μεσεντέρια γάγγλια και καταλήγουν στο μυεντερικό και

υποβλεννογόνιο πλέγμα (α-αδρενεργικοί υποδοχείς). Αντίθετα, οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς στη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων του πεπτικού σωλήνα ενεργοποιούνται από τις κατεχολαμίνες που βρίσκονται στην κυκλοφορία ή που απελευθερώνονται από το μυεντερικό πλέγμα.

Γι' αυτό το λόγο το συμπαθητικό έχει μόνο έμμεση δράση (αναστολή των ενδογενών νευρώνων). Γενικά, το συμπαθητικό δεν τροποποιεί τη μορφή της κινητικότητας αλλά την ισχύ της μυϊκής σύσπασης, συμβάλλοντας έτσι στη μεταφορά και την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών από το έντερο.<sup>20</sup>

## Μέθοδοι μελέτης της κινητικότητας του πεπτικού

Η ικανότητα εκτίμησης των πολύπλοκων κινητικών λειτουργιών του γαστρεντερικού συστήματος με ακρίβεια βοηθά στην κατανόηση και αντιμετώπιση των ασθενειών του. Η πολυπλοκότητα των ποικίλων κινητικών συμπεριφορών του πεπτικού αποτελεί μεγάλη πρόκληση για την ανάπτυξη και χρήση κλινικών μεθόδων μελέτης της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος. Εξ' αιτίας αυτής της πολυπλοκότητας η τυποποίηση αυτών των μεθόδων παρουσιάζει εμπόδια στην γενικευμένη χρήση τους.<sup>45</sup> Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι διάφορες μέθοδοι αξιολόγησης της κινητικότητας του πεπτικού (εκτός από αυτές που αφορούν τον οισοφάγο) και η χρήση τους.

<b>Πίνακας 1. Μέθοδοι για τη μέτρηση της κινητικότητας πεπτικού συστήματος</b>	
<b>Λειτουργία</b>	<b>Διαθέσιμες μέθοδοι</b>
<b>Γαστρική χωρητικότητα</b>	μετρήσεις με χρήση βαροστάτη με μπαλόνι μέθοδος θρεπτικού ποτού SPECT υπερηχογραφία μαγνητική τομογραφία γαστρική μανομετρία υψηλής ανάλυσης
<b>Γαστρική κένωση</b>	σπινθηρογραφία (ράδιο-ισοτοπική μελέτη) ασύρματη pH-μετρία και κάψουλα κινητικότητας μέθοδος εκπνεόμενου σταθερού ισότοπου
<b>Διάβαση λεπτού εντέρου</b>	μέθοδος εκπνεόμενου υδρογόνου μέθοδος εκπνεόμενου σταθερού ισότοπου σπινθηρογραφία (ράδιο-ισοτοπική μελέτη) ασύρματη pH-μετρία και κάψουλα κινητικότητας
<b>Διάβαση παχέος εντέρου</b>	μέθοδος ακτινοσκιερών σφαιριδίων σπινθηρογραφία (ράδιο-ισοτοπική μελέτη) ασύρματη pH-μετρία και κάψουλα κινητικότητας
<b>Συσταλτικότητα εντέρου &amp; ορθοπρωκτικής περιοχής</b>	άντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλική μανομετρία ασύρματη pH-μετρία και κάψουλα κινητικότητας εκτατική συσταλτικότητα παχέος εντέρου ορθοπρωκτική μανομετρία
<b>Όλες οι παραπάνω λειτουργίες καθώς και κινητικότητα &amp; ανατομική ακεραιότητα της ορθοπρωκτικής περιοχής και πυέλου</b>	νέες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας

### **Μέθοδος εκπνεόμενου υδρογόνου – Χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης**

Η ανθρώπινη αναπνοή περιέχει πάνω από 2000 διαφορετικές ουσίες. Η τεχνικές εκπνεόμενου υδρογόνου βασίζονται στην αρχή ότι τα υγιή άτομα κατά τη διάρκεια της νηστείας και σε κατάσταση ηρεμίας δεν εκπνέουν υδρογόνο. Το υδρογόνο παράγεται μόνο κατά τον αναερόβιο μεταβολισμό. Σε κατάσταση ηρεμίας, ο ανθρώπινος οργανισμός παρουσιάζει αερόβιο μεταβολισμό. Κατά συνέπεια το υδρογόνο που αποβάλλεται γεννάται από αναερόβια βακτήρια. Το παχύ έντερο περιέχει ένα μεγάλο αριθμό βακτηρίων τα οποία είναι κυρίως αναερόβια και τα οποία παράγουν μεγάλη ποσότητα υδρογόνου. Αντίθετα, το λεπτό έντερο περιέχει πολύ μικρό αριθμό αναερόβιων βακτηρίων. Τα αναερόβια βακτήρια προτιμούν να μεταβολίζουν σάκχαρα, τα οποία κατά τη διάρκεια της ζύμωσης καταβολίζονται σε λιπαρά οξέα βραχέων αλύσων, διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) και υδρογόνο (H<sub>2</sub>). Το μεγαλύτερο μέρος του CO<sub>2</sub> παραμένει στο έντερο και προκαλεί τυμπανισμό. Τα λιπαρά οξέα δημιουργούν μια οσμωτική κλίση με αποτέλεσμα νερό να απορροφάται στον αυλό του εντέρου και αυτό τελικά οδηγεί στην εμφάνιση διάρροιας. Το υδρογόνο που παράγεται περνά μέσω του εντερικού τοιχώματος στην κυκλοφορία, μεταφέρεται στους πνεύμονες και εκπνέεται. Το εκπνεόμενο υδρογόνο μετράται σε parts per million (ppm) με μη επεμβατικό τρόπο. Το υδρογόνο που παραμένει στον αυλό του εντέρου μεταβολίζεται από τα βακτήρια του εντέρου σε CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>S και λιπαρά οξέα βραχέων αλύσων.<sup>46</sup> Η μέθοδος εκπνεόμενου υδρογόνου αποτελεί έναν απλό, φτηνό και μη επεμβατικό τρόπο ποσοτικοποίησης του χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT). Η λακτουλόζη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο υπόστρωμα υδατάνθρακα για τον καθορισμό του χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης. Μετά από λήψη λακτουλόζης από το στόμα, υδρογόνο παράγεται κατά την ζύμωση αυτού του μη απορροφήσιμου δισακχαρίτη από τα βακτήρια του παχέος εντέρου.<sup>45</sup>

Ο ασθενής θα πρέπει να προετοιμαστεί πριν τη μέτρηση με νηστεία για τουλάχιστον 12 ώρες. Κατά τη διάρκεια της νηστείας επιτρέπεται μόνο η λήψη νερού από του στόματος. Το τελευταίο γεύμα θα πρέπει να είναι μικρό και να αποφεύγονται φυτικές ίνες. Πρέπει επίσης να αποφεύγονται το κάπνισμα και το μάσημα τσίχλας για 12 ώρες.

Η αρχική μέτρηση καθορίζει τη βασική τιμή H<sub>2</sub> και πρέπει να είναι < 10 ppm. Πρέπει να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες του μηχανήματος μέτρησης που χρησιμοποιείται. Όλες οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται σε ηρεμία, και στην ίδια στάση σώματος. Μετά τη λήψη του υποστρώματος υδατάνθρακα, το εκπνεόμενο υδρογόνο μετράται κάθε 15 λεπτά για τουλάχιστον 2 ώρες.

Ο χρόνος OCTT καθορίζεται από τη χρονική στιγμή που εμφανίζεται παρατεταμένη αύξηση κατά 10ppm στην βασική τιμή αναφοράς του υδρογόνου. Διάφορες μελέτες έχουν επιδείξει τους παράγοντες που επηρεάζουν τη μέθοδο με αποτέλεσμα μεγάλο εύρος τιμών.<sup>18</sup> Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη διαφόρων παθήσεων του πεπτικού αλλά και για τη μελέτη της επίδρασης φαρμάκων στο γαστρεντερικό.<sup>47</sup>

Άλλοι τρόποι μέτρησης του OCTT βασίζονται σε ακτινολογικές και σπινθηρογραφικές μεθόδους<sup>47</sup> αλλά κάποιες φορές η χρησιμοποίησή τους δεν ενδείκνυται (παιδική ηλικία, εγκυμοσύνη).

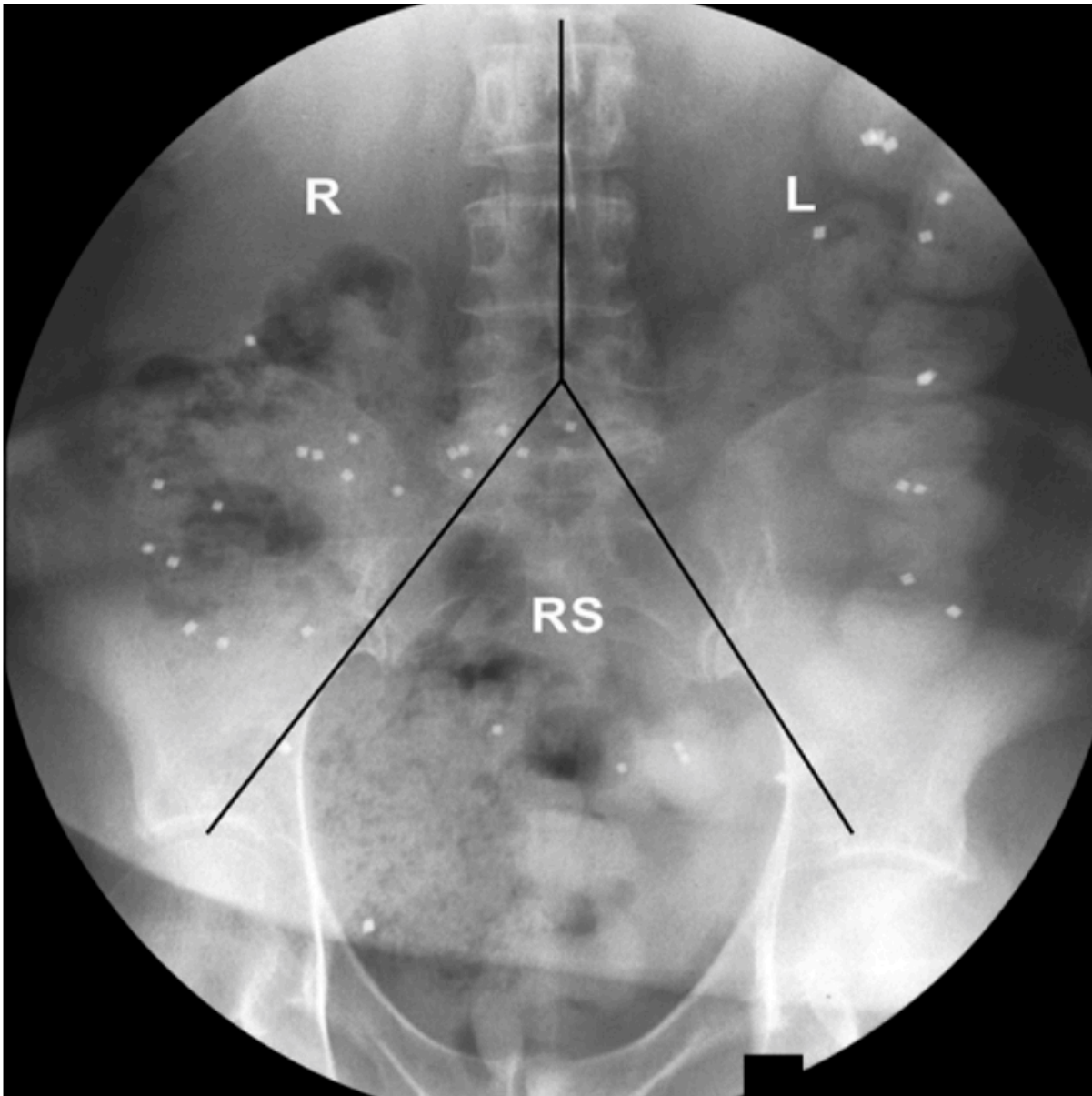
**Περιορισμοί της μεθόδου:** Δυστυχώς η λακτουλόζη επιταχύνει το χρόνο διάβασης λόγω της οσμωτικής της δράσης. Διαταραχές διάβασης παρατηρούνται σε πολύ χαμηλή (< 10 g), ή υψηλή (> 10 g) δόση λακτουλόζης, μετά από δυσαπορρόφηση τροφικών ινών, ή όταν έχουμε ασθενείς που δεν παράγουν υδρογόνο (H<sub>2</sub>-non-producers). Ασθενείς με δυσκοιλιότητα μπορεί να έχουν μεγάλο OCTT και να χρειάζονται μετρήσεις πέρα των 180 λεπτών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μειώνουν τη χρησιμότητα της μεθόδου για τη μέτρηση του OCTT.<sup>18</sup>

### **Μέθοδος ακτινοσκοπιών σφαιριδίων**

Η μέθοδος των ακτινοσκοπιών σφαιριδίων μπορεί να εκτιμήσει τον ολικό ή τμηματικό χρόνο διάβασης του παχέος έντερο και θεωρείται μέτρο αναφοράς για την μέτρηση του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου στην κλινική πράξη. Η μέθοδος δεν απαιτεί συγκεκριμένη προετοιμασία του ασθενούς.<sup>48</sup>

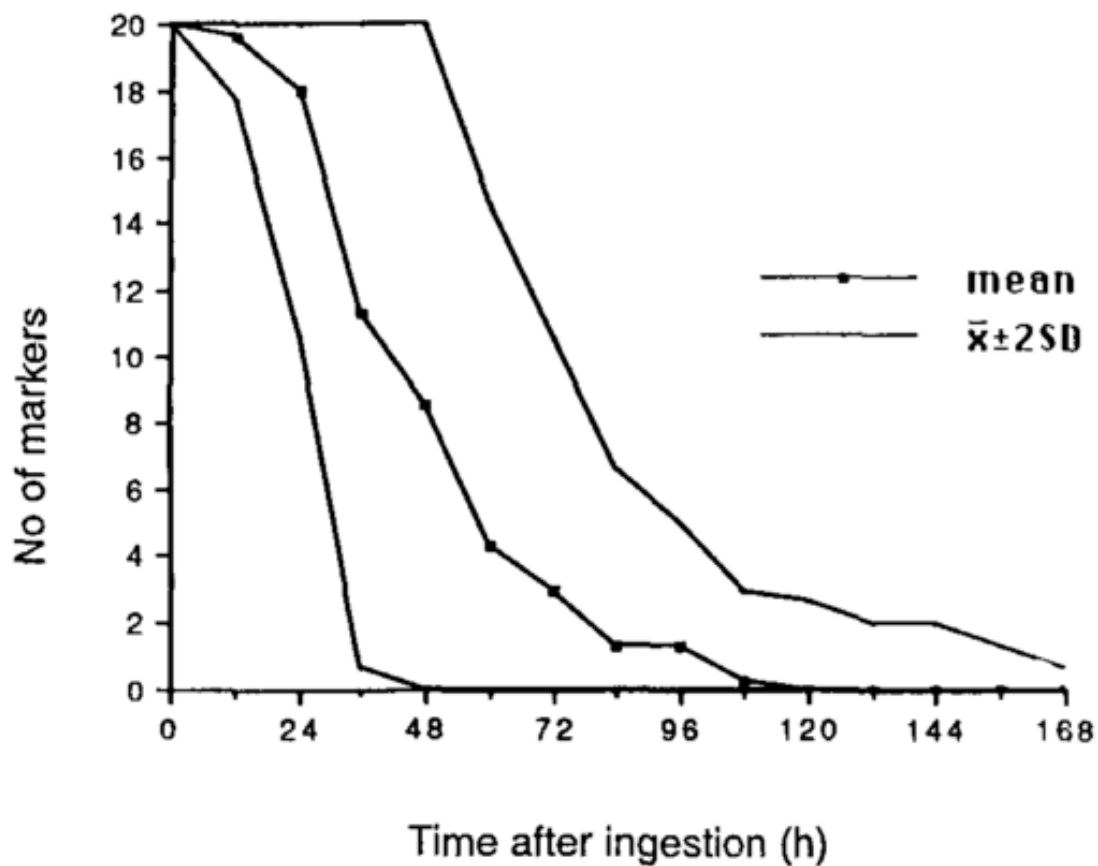
Έχουν περιγράψει διάφορες παραλλαγές της μεθόδου.<sup>19,48-52</sup> Ο μικρότερος αριθμός σφαιριδίων που θα πρέπει να χρησιμοποιείται είναι 10-12, για να μπορεί να εκτιμηθεί ο χρόνος διάβασης σε μονάδες ημέρων ή ωρών.<sup>53</sup> Η παρουσία εναπομείναντων δισκίων στη περιοχή του ορθού/σιγμοειδούς υποδηλώνει λειτουργική απόφραξη εξόδου, ενώ διάσπαρτη εικόνα των παρακρατημένων σφαιριδίων υποδηλώνει δυσκοιλιότητα αργής διάβασης, χωρίς αυτό να είναι απόλυτο διαγνωστικά.

Για την μέτρηση του τμηματικού χρόνου διάβασης το οδηγία σημεία που χρησιμοποιούνται είναι οι σπονδυλικές αποφύσεις και οι νοητές γραμμές από τον 5<sup>ο</sup> οσφυϊκό σπόνδυλο μέχρι την πυελική έξοδο (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1. Οδηγά σημεία για τη μέτρηση του τμηματικού χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου.**  
Όπου: R=δεξιά ζώνη, L=αριστερή ζώνη, RS=ορθοσιγμοειδική ζώνη. (Από το άρθρο: "Error count of radiopaque markers in colonic segmental transit time"<sup>52</sup>).

Τα προτερήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι οι φυσιολογικές τιμές είναι καλά εδραιωμένες, η μέθοδος είναι τυποποιημένη, άμεσα διαθέσιμη και σχετικά φτηνή. Τα περισσότερα υγιή άτομα αποβάλλουν όλα τα σφαιρίδια μεταξύ 4<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> ημέρας. Οι αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές (χρόνος/αριθμός εναπομεινάντων σφαιριδίων σε απλή ακτινογραφία κοιλίας)<sup>19,45</sup> δίδονται στα σχήματα 3 και 4.



Σχήμα 3. Φυσιολογικές τιμές ( $mean \pm SD$ ) για τον αριθμό των εναπομεινάντων σφαιριδίων σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά από κατάποση 20 σφαιριδίων. (Από το άρθρο “The normal range and simple diagram for recording whole gut transit time”).<sup>19</sup>

Time after ingestion of Markers (hours)	Female				Male	
	Follicular		Luteal		Mean	Range
	Mean	Range	Mean	Range		
0	20	–	20	–	20	–
12	20	19–20	20	18–20	19	16–20
24	18	11–20	18	10–20	18	11–20
36	12	0–20	12	2–20	10	0–20
48	10	0–20	9	0–20	7	0–20
60	4	0–11	5	0–16	4	0–17
72	2	0–7	4	0–15	3	0–10
84	1	0–5	2	0–8	2	0–7
96	1	0–2	2	0–7	1	0–6
108	–	0–2	–	0–2	1	0–5
120	–	0–2	–	0–2	–	0–4
132	–	0–1	–	0–1	–	0–4
144	–	0–1	–	0–1	–	0–4
156	–	0–1	–	0–1	–	0–2
168	–	0–1	–	0–1	–	0

**Σχήμα 4:** Φυσιολογικές τιμές (*mean±SD*) για τον αριθμό των εναπομεινάντων σφαιριδίων σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά από κατάποση 20 σφαιριδίων. (Από το άρθρο “The normal range and simple diagram for recording whole gut transit time”).<sup>19</sup>



## Απάντηση στο stress

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος που σχετίζεται με το τραύμα επάγει διακριτές ορμονικές, μεταβολικές και ανοσοποιητικές αλλαγές<sup>5</sup>. Η απάντηση στο stress αποτελεί ερευνητικό ενδιαφέρον από το 1932. Αρχικά το ενδιαφέρον ήταν επικεντρωμένο στο τραύμα από ατυχήματα, αλλά σύντομα επικεντρώθηκε στις αλλαγές που συμβαίνουν λόγω του χειρουργικού τραύματος και ακολούθησε η έρευνα σχετικά με την ικανότητα των αναισθητικών φαρμάκων και τεχνικών (νευρικός αποκλεισμός) να τροποποιήσει την ενδοκρινική και μεταβολική απάντηση.

Παρόλο ότι ο μηχανισμός απάντησης στο stress φαίνεται να έχει αναπτυχθεί εξελικτικά για να επιτρέπει την επιβίωση του τραυματισμένου ζώου χρησιμοποιώντας τις δικές του αποθήκες ενέργειας, οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να είναι άχρηστοι και ακατάλληλοι στο ελεγχόμενο νοσοκομειακό περιβάλλον. Αντίθετα, η απάντηση αυτή μπορεί να οδηγεί σε ανεπιθύμητα αποτελέσματα ή/και παρενέργειες (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2. Συστηματική απάντηση στο χειρουργικό stress**

<b>Ενεργοποίηση συμπαθητικού νευρικού συστήματος</b>
<b>Ενδοκρινική απάντηση</b>
Έκλυση ορμονών υπόφυσης
Αντίσταση στην ινσουλίνη
<b>Αλλαγές στο ανοσοποιητικό &amp; στο αίμα</b>
Παραγωγή κυτοκινών
Οξεία φάση
Αύξηση ουδετερόφιλων
Πολλαπλασιασμός λεμφοκυττάρων

### ***Ενδοκρινική απάντηση στο stress***

Η απάντηση στο χειρουργικό stress χαρακτηρίζεται από αύξηση των ορμονών της υπόφυσης και ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος (Πίνακας 3). Επιβλαβή ερεθίσματα στις μικρές εμμέλες ίνες Αδ και αμύελες C αισθητικές νευρικές ίνες προκαλούν ενεργοποίηση των νευρικών οδών του νωτιαίου μυελού (οπίσθιες ρίζες), οι οποίες καταλήγουν σε υποθαλαμική ενεργοποίηση και έκκριση ορμονών. Οι ίνες πόνου από μόνες τους δεν είναι υπεύθυνες για αυτή

την απάντηση μιας και ο ασθενής μπορεί να εκδηλώσει την απάντηση στο stress ενώ είναι απόλυτα ελεύθερος πόνου.

Οι αλλαγές στις ορμόνες της υπόφυσης έχουν δευτερογενή δράση στα όργανα στόχους και δυσλειτουργία των μηχανισμών ανάδρασης, όπως τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης που αποτυγχάνουν να αναστείλουν περαιτέρω την παραγωγή ACTH.

Το συνολικό μεταβολικό αποτέλεσμα της ορμονικής απάντησης χαρακτηρίζεται από αύξηση του καταβολισμού, ο οποίος κινητοποιεί διάφορα υποστρώματα (υδατάνθρακες, λίπος, πρωτεΐνες) ως πηγές ενέργειας και από κατακράτηση υγρών και άλατος σε μια προσπάθεια διατήρησης της καρδιαγγειακής ομοιόστασης.<sup>5</sup>

Η υποθαλαμική αυτή ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια και την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από τις προσυναπτικές ίνες. Αυτό καταλήγει στην αναγνωρίσιμη καρδιαγγειακή απάντηση της ταχυκαρδίας με υπέρταση και τη συνεπαγόμενη αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου.

**Πίνακας 3. Ορμονικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του χειρουργείου**

	Υπόφυση	Επινεφρίδια	Πάγκρεας	Άλλα
<b>Αύξηση της έκκρισης</b>	Αυξητική ορμόνη	Κατεχολαμίνες	Γλουκαγόνο	Ρενίνη
	ACTH	Κορτιζόλη		
	B-ενδορφίνη	Αλδοστερόνη		
	Προλακτίνη			
	AVP			
<b>Σταθερή έκκριση (χωρίς μεταβολή)</b>	TSH			
	LH			
	FSH			
<b>Ελάττωση της έκκρισης</b>			Ινσουλίνη	Τεστοστερόνη
				Οιστρογόνα
				T <sub>3</sub>

Ο ρόλος των «ορμονών τραύματος» όπως οι προσταγλαδίνες, ιντερλευκίνες (IL), παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF), βραδυκινίνες, σεροτονίνη και ισταμίνη δεν είναι ξεκάθαρος. Αντιδρομικές ώσεις προκαλούν έκλυση ουσίας P από τις νευρικές ίνες, οι οποία προάγει το σχηματισμό οιδήματος και τοπικής φλεγμονής καθώς και έκλυση μεσολαβητών από τα μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα στο σημείο τραυματισμού. Αυτοί οι μεσολαβητές παίζουν ρόλο στον καταβολισμό πρωτεϊνών που συμβαίνει μετεγχειρητικά.

Η πιο σημαντική κυτοκίνη που σχετίζεται με την απάντηση στο χειρουργικό stress είναι η IL-6, που εμφανίζει μέγιστα επίπεδα 12-24 ώρες μετά το χειρουργείο. Το μέγεθος έκλυσης της IL-6 αντανακλά το βαθμό ιστικής βλάβης. Η IL-6 και οι άλλες κυτοκίνες προκαλούν την απάντηση της «οξείας φάσης», η οποία περιλαμβάνει την παραγωγή ινωδογόνου, ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, πρωτεϊνών συμπληρώματος, κ.α. Άλλες δράσεις των κυτοκινών περιλαμβάνουν κοκκιοκυττάρωση, πυρετό, έλεγχο της βλάβης των ιστών και προαγωγή της επούλωσης.

Το stress επάγει μια κατάσταση υπερπηκτικότητας ακόμα και επί απουσίας φυσικού τραύματος.<sup>54</sup> Αυτή η δράση παρατείνεται με την αύξηση της ηλικίας και μπορεί να επιμείνει για πολλές εβδομάδες μετά το χειρουργείο.<sup>55,56</sup> Τέλος, οξέως, μετά από στρεσογόνες καταστάσεις, η φλεγμονώδης απάντηση μπορεί να οδηγήσει σε αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας μέσω ενεργοποίησης των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας (matrix metalloproteinases).<sup>57</sup> Οι παραπάνω μηχανισμοί είναι η αιτία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά τη διάρκεια ή/και μετά από στρεσογόνα ερεθίσματα. Κατά συνέπεια, τα καρδιοαγγειακά συμβάματα αποτελούν το 63% της περιεγχειρητικής θνησιμότητας σε ασθενείς υψηλού κινδυνού.<sup>58</sup>

Συμπερασματικά, το χειρουργικό stress καταλήγει σε μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αφύπνιση του συμπαθητικού μεταβολή της κατανάλωσης οξυγόνου και αύξηση των καταβολικών ορμονών με αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και τροποποιημένη ενδοκρινική κατάσταση. Επίσης, εμφανίζεται αυξημένη απώλεια της μυϊκής πρωτεΐνης, η οποία μπορεί να συνεισφέρει στην μετεγχειρητική κόπωση και καθυστερημένη ανάνηψη, ενώ η ναυτία και ο ειλεός είναι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό. Οι αλλαγές στο σύστημα πήξης αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικής εμβολής και σχηματισμού θρόμβων, ενώ οι μεταβολές του ανοσοποιητικού συστήματος αυξάνουν την προδιάθεση σε λοιμώξεις και την επανεμφάνιση των καρκινικών όγκων μετά από τη χειρουργική αφαίρεσή τους.

## Τροποποίηση της απάντησης στο χειρουργικό stress

Την απάντηση στο χειρουργικό stress μπορεί να επηρεάσουν οι ακόλουθοι αναισθητικοί παράγοντες.

**Οπιοειδή:** τα οπιοειδή είναι γνωστό ότι μπορούν να καταστείλουν την έκλυση ορμονών από τον υποθάλαμο και την υπόφυση. Σε υψηλές δόσεις φεντανύλης (>50 µg/kg), η ορμονική απάντηση στις χειρουργικές επεμβάσεις πύελου και κοιλίας καταργείται. Σε καρδιακές επεμβάσεις όμως η διεγερτική επίδραση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης είναι τέτοια που η ανασταλτική επίδραση των οπιοειδών δεν είναι επαρκής.<sup>5</sup>

**Ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα:** Η ετομιδάτη καταστέλλει την παραγωγή κορτικοστεροειδών στο φλοιό των επινεφριδίων. Σε δόση εισαγωγής στην αναισθησία (0,3 mg/kg) εμποδίζει τη σύνθεση αλδοστερόνης και κορτιζόλης μέχρι και 8 ώρες μετά. Οι βενζοδιαζεπίνες (μιδαζολάμη 0,2–0,4 mg/kg και συνεχή έγχυση 0,9 – 0,125 mg/kg/h) μπορεί να έχουν ανασταλτική δράση στην παραγωγή στεροειδών σε επίπεδο υποθαλάμου-υπόφυσης.

Η κλονιδίνη μπορεί να ελαττώσει τη συμπαθητικό-επινεφριδιακή και καρδιαγγειακή απάντηση στο χειρουργικό stress.<sup>5</sup>

**Περιοχική αναισθησία:** η επίδραση των τεχνικών περιοχικής αναισθησίας στην απάντηση στο χειρουργικό stress έχει ερευνηθεί εκτενώς. Η επισκληρίδιος και ραχιαία αναισθησία μπορούν να μειώσουν τις μεταβολές στην γλυκόζη, ACTH, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, και επινεφρίνη, παρόλο ότι οι μεταβολές στις κυτοκίνες παραμένουν ανεπηρέαστες. Κατάργηση της ορμονικής απάντησης είναι δυνατή μόνο όταν παρεμποδίζονται τόσο τα σωματικά προσαγωγά όσο και τα αυτόνομα προσαγωγά ερεθίσματα.

## Αναισθησία και κινητικότητα του πεπτικού

Αρκετά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη γενική αναισθησία επηρεάζουν τη γαστρεντερική κινητικότητα, με κύριο εκπρόσωπο τα οπιοειδή. Για την αντίστοιχη δράση των ενδοφλεβίως αναισθητικών λίγα είναι γνωστά.

Η πεντοθάλη αυξάνει την ηλεκτρική και μηχανική δραστηριότητα του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας, αλλά όχι του στομάχου και του ειλεού.<sup>29,59,60</sup>

Η προποφόλη και η κεταμίνη δεν φαίνεται να έχουν σημαντική επίδραση στη γαστρεντερική δραστηριότητα ακόμη και μετά από συνεχή χορήγηση 1-2 ωρών, ενώ η διαζεπάμη και η μιδαζολάμη επιβραδύνουν τον ρυθμό της γαστρικής κένωσης και αυξάνουν το χρόνο διάβασης του λεπτού εντέρου.<sup>59</sup>

Όλα τα σύγχρονα πτητικά αναισθητικά στις συνήθεις χορηγούμενες συγκεντρώσεις μειώνουν επίσης την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Αυτή όμως η επίδραση δεν είναι κλινικά σημαντική γιατί είναι δοσοεξαρτώμενη και βραχύβια, με αποτέλεσμα η κινητικότητα να έχει επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα, μέχρις ότου ανανήψει ο ασθενής.<sup>29,59,60</sup>

Το υποξείδιο του αζώτου καταστέλλει μόνο παροδικώς την γαστρική κένωση.

Επομένως, τα ενδοφλέβια και πτητικά αναισθητικά είναι απίθανο να μεταβάλλουν τη μετεγχειρητική πορεία, λόγω επιβράδυνσης της κινητικότητας του εντέρου.<sup>59,60</sup>

## Επίδραση οπιοειδών στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες των οπιοειδών ως ανασταλτικά της κινητικότητας του εντέρου ήταν γνωστές πριν από τις αναλγητικές τους δράσεις. Ενώ οι αναλγητική τους δράση εμπλέκει αποκλειστικά το κεντρικό νευρικό σύστημα, η δράση τους στο γαστρεντερικό σύστημα είναι πιο πολύπλοκη και συνδέεται τόσο με κεντρικά όσο και περιφερικά σημεία δράσης.

Φαρμακολογικά, τα οπιοειδή ενεργοποιούν ειδικούς υποδοχείς στο νευρικό σύστημα. Αναγνωρίζονται κυρίως τρεις υποτύποι υποδοχέων, οι μ, κ και δ (Πίνακας 4). Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται με ενδογενή ή εξωγενή οπιοειδή (φυτικά ή συνθετικά). Φαίνεται ότι οι περισσότεροι από τους υποδοχείς των οπιοειδών είναι μέλη της μεγάλης οικογένειας των υποδοχέων που συνδέονται με την πρωτεΐνη G (πρωτεΐνη που δεσμεύει το νουκλεοτίδιο της γουανίνης).<sup>61</sup> Οι υποδοχείς των οπιοειδών μειώνουν την παραγωγή της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση. Στον μηχανισμό αυτό εμπλέκονται οδοί μεταγωγής που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των καναλιών καλίου, την υπερπόλωση της μεμβράνης και την αναστολή των καναλιών ασβεστίου.<sup>62</sup> Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται μείωση της διεγερσιμότητας των νευρώνων, της μετάδοσης των νευρικών ώσεων και αναστέλλεται η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών.<sup>63</sup>

Υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων μ έχει βρεθεί στο μυεντερικό πλέγμα, στο υποβλεννογόνιο πλέγμα και σε ανοσοποιητικά κύτταρα στο χόριο.<sup>64</sup> Οι υποδοχείς μ φαίνεται ότι σχετίζονται με την

κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος ενώ οι δ με την εκκριτική του λειτουργία. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων μ αναστέλλει διεγερτικές και ανασταλτικές νευρικές οδούς μέσα στο ΕΝΣ το οποίο συντονίζει την κινητικότητα του πεπτικού. Η αναστολή των διεγερτικών οδών καταστέλλει τις περισταλτικές συσπάσεις ενώ η αναστολή των ανασταλτικών οδών αυξάνει την μυϊκή δραστηριότητα του γαστρεντερικού συστήματος, αυξάνοντας τον μυϊκό τόνο ηρεμίας και οδηγεί σε μη-προωθητικές συσπάσεις.<sup>65</sup> Η ενεργοποίηση των μ<sub>1</sub> υποδοχέων στον εγκέφαλο είναι υπεύθυνη για την αναλγησία, ενώ οι υποδοχείς μ<sub>2</sub> που βρίσκονται στον νωτιαίο μυελό και στο γαστρεντερικό σύστημα είναι υπεύθυνοι για τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η αναπνευστική καταστολή και η δυσλειτουργία του εντέρου.<sup>66</sup>

**Πίνακας 4. Υποδοχείς οπιοειδών και αντίστοιχες λειτουργίες**

Υποδοχέας	Κλινικές δράσεις	Τοποθεσία
μ	Αναλγησία Αλλαγή τόνου λείας μυϊκής ίνας Καταστολή Αλλαγή ψυχικής διάθεσης Ναυτία και έμετος	Μυεντερικό νευρικό πλέγμα Εγκέφαλος Νωτιαίος μυελός Υποβλεννογόνιο πλέγμα
δ	Μείωση χρόνου διάβασης παχέος εντέρου	Μυεντερικό νευρικό πλέγμα
κ	Κεντρική αναλγησία Μείωση χρόνου διάβασης παχέος εντέρου Σπλαχνικός πόνος	Μυεντερικό νευρικό πλέγμα Εγκέφαλος Νωτιαίος μυελός

Τα οπιούχα αναλγητικά έχουν δράσεις όμοιες με αυτές των ενδογενών οπιοειδών. Στην οικογένεια των ενδογενών οπιοειδών περιλαμβάνονται πεπτίδια όπως οι met- και leu-εγκεφαλίνες, η β-ενδορφίνη, η ενδομορφίνη και η δυνορφίνη. Οι εγκεφαλίνες, η β-ενδορφίνη και η δυνορφίνη παρουσιάζονται σε νευρώνες και νευρικές ίνες του μυεντερικού νευρικού πλέγματος, του υποβλεννογόνιου πλέγματος καθώς και σε ενδοκρινικά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου.<sup>67</sup>

Τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή κατατάσσονται σύμφωνα με τη συγγένειά τους προς τον τύπο υποδοχέα και σύμφωνα με την φαρμακολογική τους δράση σε αγωνιστές, αγωνιστές-ανταγωνιστές ή ανταγωνιστές. Οι αγωνιστές οπιοειδών παρουσιάζουν δόσοεξαρτώμενη δράση

(που συμπεριλαμβάνει και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών). Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της χρήσης τους στην κλινική πράξη.<sup>66</sup>

Μελέτες σχετικά με την κεντρική δράση των οπιοειδών, που αφορούν την ενδοκράνια έγχυση οπιοειδών αποτελούν απόδειξη για τον ρόλο των υποδοχέων των οπιοειδών του ΚΝΣ στον έλεγχο της κινητικότητας του πεπτικού. Σε πολλά πειραματικά μοντέλα ζώων έχει παρατηρηθεί καθυστερημένη εντερική διάβαση μετά από υποσκληρίδιο έγχυση μορφίνης.<sup>68</sup> Οι Shook και συνεργάτες<sup>69</sup> πρότειναν ότι η θέση δράσης της μορφίνης είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε υποκλινικές δόσεις η μορφίνη δρα στους περιφερικούς υποδοχείς μ, ενώ σε αναλγητικές δόσεις δρα σε κεντρικούς και περιφερικούς υποδοχείς.<sup>69</sup> Παρόλα αυτά ο μηχανισμός δράσης δεν είναι ξεκάθαρος και είναι ακόμα αμφισβητήσιμος.

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η χρήση οπιοειδών κατά τη γενική αναισθησία επιβραδύνει σημαντικά τη γαστρεντερική διάβαση.<sup>29</sup> Φαίνεται ότι τα μεν ενδογενή οπιοειδή υπεισέρχονται στον έλεγχο της αντανακλαστικής γαστρεντερικής περίστασης, τα δε εξωγενή οπιοειδή αναστέλλουν την έκλυση ακετυλοχολίνης και πιθανά της ουσίας Ρ στο εντερικό τοίχωμα μέσω δέσμησης των περιφερικών υποδοχέων οπιοειδών στο έντερο, που ρυθμίζουν την αυτόνομη κινητικότητα στο μυεντερικό πλέγμα.

Ως γνωστόν, μέσω της επίδρασης τους στην κινητικότητα του παχέος εντέρου, τα οπιοειδή αναλγητικά προκαλούν δυσκοιλιότητα, ενώ μετεγχειρητικώς επιβραδύνουν την αποβολή αερίων ή κοπράνων ακόμη και σε μικρές επεμβάσεις. Η ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση μορφίνης διεγείρει μη μεταναστευτικές φασικές συσπάσεις των λείων μυϊκών ινών, ενώ αναστέλλει τις αντίστοιχες μεταναστευτικές-προωθητικές, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης του παχέος εντέρου. Τις συσπάσεις αυτές ανταγωνίζεται μερικώς το αλοθάνιο, ενώ τις αναστρέφει πλήρως η ναλοξόνη. Αντιθέτως, η πεθιδίνη, αν και μειώνει την κινητικότητα του παχέος εντέρου, δεν προκαλεί αύξηση των μη προωθητικών συσπάσεων στο παχύ έντερο, με αποτέλεσμα η ενδοαυλική πίεση παραμένει σχετικώς χαμηλή.<sup>60,70,71</sup>

## Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία

Οι τεχνικές κεντρικού νευρικού αποκλεισμού (επισκληρίδιος και υπαραχνοειδής αναισθησία) είναι υπεύθυνες για την αποτελεσματική χορήγηση αναλγησίας σε μεγάλο εύρος κλινικών συνθηκών και μπορεί να ελαττώσουν τη νοσηρότητα μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Η θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία (TEA) έχει καθιερωθεί ως ο ακρογωνιαίος λίθος στη μετεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών που υποβάλλονται σε θωρακικές και μείζονες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις για την παροχή αποτελεσματικής αναλγησίας.

Στο παρελθόν, τα αποτελέσματα μιας μεγάλης προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης απέτυχαν να δείξουν σημαντικό όφελος από τη χρήση επισκληριδίου αναλγησίας σε σχέση με τη γενική αναισθησία στη μείωση μετεγχειρητικής θνησιμότητας μέσα σε 30 ημέρες από το χειρουργείο.<sup>72</sup> Πρόσφατη, όμως, μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 9044 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία, και σε 425 ασθενείς από αυτούς χορηγήθηκε επισκληρίδιος αναλγησία, έδειξε ότι η επισκληρίδιος αναλγησία σχετιζόταν με 40% μείωση της θνησιμότητας.<sup>73</sup>

Η έναρξη του νευρικού αποκλεισμού πριν το χειρουργείο και η διατήρησή του σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης μειώνει την ανάγκη για αναισθητικούς παράγοντες, οπιοειδή και φάρμακα νευρομυϊκού αποκλεισμού.<sup>74</sup> Συγκρινόμενη με την συστηματική χορήγηση οπιοειδών, η επισκληρίδιος αναισθησία προσφέρει καλύτερη αναλγησία (σε κατάσταση ηρεμίας και δυναμική), τις πρώτες 72 ώρες,<sup>75,76</sup> επιτάχυνση της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος,<sup>3,11,13</sup> μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη<sup>77</sup> και μείωση των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα.<sup>78</sup>

## Φαρμακολογικές ιδιότητες θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας

Οι μηχανισμοί και τα σημεία δράσης των επισκληριδίων χορηγούμενων οπιοειδών και τοπικών αναισθητικών περιλαμβάνουν:

- (α) αποκλεισμό των υποδοχέων από τη δράση των νευροδιαβιβαστών, που απελευθερώνονται από τις πρωτεύουσες απαγωγές αισθητικές ίνες,
- (β) αναστολή της απελευθέρωσης των νευροδιαβιβαστών από τις απαγωγές νευρικές ίνες,



(γ) αναστολή της μεταφοράς της αλγογόνου πληροφορίας στο οπίσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού,

(δ) αναστολή της εκπόλωσης του κυττάρου, που οφείλεται στον αποκλεισμό των καναλιών  $\text{Na}^+$  (και διακοπή της αγωγιμότητας των απαγωγών αισθητικών ινών).

Διαφορετικές περιοχές του νωτιαίου μυελού (π.χ. ζελατινώδης ουσία) και του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. το ραχιαίο κέρασ του προμήκη) περιέχουν σημαντικές ποσότητες υποδοχέων των οπιοειδών ( $\mu_1$  και  $\mu_2$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ). Ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες συνδεδεμένοι με αυτούς τους υποδοχείς μπορεί να μεταβάλλουν τη μετάδοση αλγογόνων πληροφοριών και να ελέγξουν τον πόνο.

Η χορήγηση των οπιοειδών στον επισκληρίδιο χώρο επιδρά κυρίως στους προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς υποδοχείς στη ζελατινώδη ουσία του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού. Επιπρόσθετα, τα λιπόφιλα οπιοειδή όπως είναι η φεντανύλη και η σουφεντανύλη απορροφώνται στην συστηματική κυκλοφορία μέσω του επισκληριδίου φλεβικού δικτύου και την οπίσθια ριζική αρτηρία. Η δράση αυτή μπορεί να συμβάλλει στην αναλγητική δράση των οπιοειδών που χορηγούνται επισκληριδίως.<sup>79</sup>

Τα τοπικά αναισθητικά μπορούν να αναστείλουν την μετάδοση της νευρικής ώσης διαπερνώντας την μεμβράνη του νευρικού άξονα. Δρουν κυρίως συνδεδεμένα με τους υποδοχείς που βρίσκονται στην εσωτερική επιφάνεια των καναλιών  $\text{Na}^+$ . Η δέσμευση αυτών των υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα των αποκλεισμό των καναλιών  $\text{Na}^+$ , την αναστολή της αγωγιμότητας του  $\text{Na}^+$  και τη μείωση του ρυθμού και του βαθμού της φάσης εκπόλωσης του δυναμικού ενέργειας.<sup>80</sup>

Ο συνδυασμός τοπικών αναισθητικών με οπιοειδή φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικός και προσφέρει μικρότερη αθροιστική δόση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες απ' ό,τι η χορήγηση κάθε παράγοντα ξεχωριστά. Τα τοπικά αναισθητικά αυξάνουν συνεργικά τη βιοδιαθεσιμότητα των οπιοειδών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αυξάνουν τη σύνδεση τους με τους υποδοχείς  $\mu$  και μειώνουν την απελευθέρωση ουσίας P στη ζελατινώδη ουσία του νωτιαίου μυελού. Η επιλογή του οπιοειδούς εξαρτάται από την λιποφιλικότητα του, η οποία επηρεάζει την συστηματική του απορρόφηση.

## Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και συμπαθητικός αποκλεισμός

Η θωρακική μοίρα του αυτόνομου συμπαθητικού συστήματος περιλαμβάνει προσαγωγές και απαγωγές ίνες, που προέρχονται από τα επίπεδα A<sub>1</sub>-Θ<sub>12</sub> και έχουν τον δεύτερο μεταγαγγλιονικό νευρώνα τους στο συμπαθητικό στέλεχος και στα κοιλιακά γάγγλια. Η θωρακική μοίρα επηρεάζει λειτουργίες διαφόρων οργάνων συμπεριλαμβανομένων της δακρύρροιας, του μεγέθους της κόρης του οφθαλμού, της εφίδρωσης και της αιμάτωσης του δέρματος.

Γενικά, αυτόνομες ώσεις μεταδίδονται με ίνες τύπου B και C. Οι προγαγγλιονικές ίνες B είναι εμμύελες αλλά είναι λεπτές και μπορούν να μεταδώσουν ώσεις με ταχύτητα 3-15 m/sec. Σε αντίθεση οι μεταγαγγλιονικές ίνες C είναι λεπτές και αμύελες (Πίνακας 5). Γι' αυτό οι νευρικές ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι πιο ευαίσθητες στη δράση των τοπικών αναισθητικών σε σχέση με τις αισθητικές ίνες A. Αυτό εξηγεί γιατί το επίπεδο του συμπαθητικού αποκλεισμού μετά από επισκληρίδιο ή υπαραχνοειδή χορήγηση τοπικών αναισθητικών βρίσκεται κεφαλικά του αισθητικού ή κινητικού αποκλεισμού.<sup>63,81</sup>

**Πίνακας 5. Ταξινόμηση νευρικών ινών κατά Erlanger και Gasser ανάλογα με τη διάμετρο και τη λειτουργία (από το βιβλίο: «Εγχειρίδιο Αναισθησιολογίας & Περιεγχειρητικής Φροντιδας»<sup>63</sup>)**

Είδος ινών	Διάμετρος (μ)	Λειτουργία	
<b>Εμμύελες ίνες A</b>			
Aα	12-22	Σωματικές ίνες	Κίνηση, ιδιοδεκτικότητα
Aβ	12-5	Αισθητικές ίνες	Αφή, πίεση
Aγ	6-3	Κινητικές ίνες	Τόνος μυϊκής ατράκτου
Aδ	5-2	Αισθητικές ίνες	Πόνος, θερμοκρασία
<b>Εμμύελες ίνες B</b>			
	3	Προγαγγλιονικές συμπαθητικές ίνες	Αγγειοδιαστολή
<b>Αμύελες ίνες C</b>			
	0.3-1.3	Αισθητικές ίνες Μεταγαγγλιονικές συμπαθητικές ίνες	Παθολογικός αργός πόνος

Ο συμπαθητικός αποκλεισμός με TEA σε υψηλό επίπεδο, δυνητικά μπορεί να αποκλείσει τις καρδιακές προσαγωγές και απαγωγές ίνες, οι οποίες προέρχονται από το 1<sup>ο</sup>-5<sup>ο</sup> θωρακικό νευροτόμιο (Θ<sub>1</sub>-Θ<sub>5</sub>). Έχει αναφερθεί ότι η TEA προκαλεί μείωση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων με αποτέλεσμα τη μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Επίσης, η μείωση της καρδιακής συμπαθητικής ροής μπορεί να επηρεάσει την καρδιακή συσταλτικότητα. Παρόλα αυτά, οι διάφορες μελέτες καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα.<sup>82-86</sup>

Η ένταση και το εύρος του συμπαθητικού αποκλεισμού καθορίζεται από τη συγκέντρωση και τον όγκο του τοπικού αναισθητικού που χορηγείται επισκληριδίως.<sup>87,88</sup>

Ένα σημαντικό ερώτημα που γεννάται είναι, κατά πόσο είναι εφικτή η επίτευξη συμπαθητικού αποκλεισμού με την οσφυϊκή επισκληρίδιο προσπέλαση αντί για τη θωρακική. Ο συμπαθητικός αποκλεισμός οδηγεί σε σειρά επιδράσεων στην αγγειακή κοίτη. Μετρήσεις των ώσεων στις συμπαθητικές μεταγαγγλιονικές ίνες του δέρματος και των μυών του κάτω άκρου έχουν δείξει ολικό αποκλεισμό της δραστηριότητας του συμπαθητικού κατά την επισκληρίδιο αναισθησία.<sup>89</sup> Καθώς ο συμπαθητικός αποκλεισμός εκτείνεται στα οσφυϊκά τμήματα (κάτω άκρα) οδηγεί σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα των σπλαχνικών νεύρων λόγω της δράσης των τασεοϋποδοχέων (baroreceptors) κεφαλικά του αποκλεισμού. Με αυτό το μηχανισμό, αυξάνεται ο κίνδυνος αγγειοσυσπάσης των στεφανιαίων αγγείων και ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Επιπρόσθετα, επί παρουσίας εκτενούς θώρακο-οσφυϊκού αποκλεισμού, μετά από μεγάλη απώλεια αίματος, η ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων, και η το έλλειμα βάσης είναι σημαντικώς αυξημένα. Το αντανακλαστικό Bezold-Jarisch, το οποίο χαρακτηρίζεται από βραδυκαρδία, αγγειοδιαστολή και υπόταση εμφανίζεται πιο συχνά κατά την εφαρμογή εκτενούς οσφυϊκού επισκληριδίου αποκλεισμού.<sup>90</sup>

## **Επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου στη μεταβολική απάντηση στο stress**

Οι χειρουργικοί χειρισμοί έχουν σαν αποτέλεσμα την έκλυση απάντησης στο stress που χαρακτηρίζεται από τη διέγερση του συμπαθητικού, την αλλαγή της ισορροπίας των καταβολικών και αναβολικών ορμονών, τον υπερκαταβολισμό, την αρνητική ισορροπία πρωτεϊνών, τη μεταβολή του μεταβολισμού υδατανθράκων και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού.<sup>5</sup> Επίσης, το μακροχρόνιο μετεγχειρητικό stress συνεισφέρει στη μετεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα.

Με την αναστολή των αλγογόνων (nonciceptive) ερεθισμάτων από την τραυματισμένη περιοχή και την σχετική ενεργοποίηση του συμπαθητικού, η επισκληρίδιος αναισθησία με την χρήση τοπικών αναισθητικών έχει θετική επίδραση στα προσαγωγά και απαγωγά μονοπάτια αυτού του αρχαίου προστατευτικού μηχανισμού και μπορεί να αποκαταστήσει μεταβολικές δραστηριότητες και να μειώσει την περιεγχειρητική θνητότητα.

Η μικρής διάρκειας ή η εφάπαξ χορήγηση (υπαραχνοειδώς ή επισκληριδίως) έχει μόνο παροδική επίδραση στο μηχανισμό του περιεγχειρητικού stress.<sup>91</sup> Για να μπορέσει ο επισκληρίδιος αποκλεισμός να εξασθενήσει την ενδοκρινική και μεταβολική απάντηση στο stress θα πρέπει να εφαρμοσθεί για τουλάχιστον 24-48 ώρες μετεγχειρητικά.<sup>91,92</sup>

Η επισκληρίδιος αναισθησία με οπιοειδή παρουσιάζει πολύ μικρή επίδραση στις μετεγχειρητικές ενδοκρινικές μεταβολές, ενώ ο νευρικός αποκλεισμός με επισκληριδίως χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά αναστέλλει σημαντικά αυτή την απάντηση.<sup>91</sup>

Για να επιτευχθούν αυτές οι θετικές επιδράσεις χωρίς τις μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες των επισκληριδίως χορηγούμενων τοπικών αναισθητικών, οι επισκληρίδιοι καθετήρες θα πρέπει να τοποθετούνται στα σπονδυλικά τμήματα που παίρνουν μέρος στη μετάδοση των ώσεων από την περιφέρεια (χειρουργικό τραύμα) στους νωτιαίους νευρώνες.<sup>91</sup>

Γενικά, ο *οσφυϊκός επισκληρίδιος αποκλεισμός* είναι αποτελεσματικός μόνο σε επεμβάσεις των κάτω άκρων και δεν μπορεί να μεταβάλει την απάντηση στο stress μετά από επεμβάσεις κοιλίας καθώς τα σχετιζόμενα θωρακικά νευροτομία δεν είναι αποκλεισμένα.<sup>91</sup>

Αντίθετα, ο *θωρακικός επισκληρίδιος αποκλεισμός* μπορεί να αποκλείσει μόνο μέρος της απάντησης στο χειρουργικό stress μετά από χειρουργεία στο άνω μέρος του σώματος. Δράση που μπορεί να εξηγηθεί από τη συμβολή άλλων αντανακλαστικών (φρενικό νεύρο),<sup>93</sup> μη αποτελεσματικό αποκλεισμό απαγωγών ινών,<sup>91</sup> και την παράλληλη διέγερση του υποθαλάμου από μεσολαβητές της φλεγμονώδους φάσης.<sup>94,95</sup> Η μελέτη του Fant και συνεργατών<sup>96</sup> έδειξε ότι η TEA μπορεί να αμβλύνει την νεύρο-ενδοκρινική απάντηση στο χειρουργικό τραύμα, αποτρέποντας την αύξηση της κορτιζόλης και της γλυκόζης στο πλάσμα και μειώνοντας σημαντικά τον μετεγχειρητικό πόνο. Παρόλα αυτά απέτυχε να ελέγξει την φλεγμονώδη φάση της απάντησης (συγκέντρωση κυτοκινών) κατά τις επεμβάσεις κατώτερης κοιλίας, παρόλο που το επίπεδο του επισκληριδίου αποκλεισμού ήταν μεταξύ Θ<sub>7</sub>-Ο<sub>1</sub>.<sup>96</sup>

Τα επισκληριδίως χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά αναστέλλουν την αύξηση κατανάλωσης οξυγόνου που έχει παρατηρηθεί μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις. Οι μεταβολές του μεταβολισμού της γλυκόζης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και μετεγχειρητικά

ελαττώνονται, η μείωση παραγωγής πρωτεϊνών σταματά και η μετεγχειρητική μείωση των φυσικών κυττάρων-δολοφόνων (natural killer cells) εξασθενεί.<sup>91</sup> Η επίδραση αυτή στο μεταβολισμό της γλυκόζης μπορεί να οφείλεται στη μείωση παράγωγης γλυκογόνου, κορτιζόλης και κατεχολαμινών και την ταυτόχρονη μείωση της γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης.<sup>77,91</sup> Ο επισκληρίδιος αποκλεισμός με συνεχή έγχυση τοπικών αναισθητικών<sup>97-101</sup> μπορεί να αμβλύνει τον μετεγχειρητικό καταβολισμό πρωτεϊνών ενώ η εφάπαξ δόση<sup>102,103</sup> ή τα επισκληριδίως χορηγούμενα οπιοειδή αποτυγχάνουν να ελέγξουν αυτήν την απάντηση. Αυτή η επίδραση γίνεται πιο έντονη μετά από 48-ωρη συνεχή έγχυση τοπικών αναισθητικών επισκληριδίως.<sup>92</sup>

Εστιάζοντας στην επίδραση της TEA στην απάντηση στο stress μετά από χειρουργικές επεμβάσεις θώρακα, η ομάδα του Yokoyama το 2005 έδειξε ότι ακόμα και ένας εκτεταμένος επισκληρίδιος αποκλεισμός (A<sub>3</sub>-O<sub>2</sub>) με τη χρήση δυο επισκληριδίων καθετήρων δεν μπόρεσε να αναστείλει την φλεγμονώδη αντίδραση μετά από οισοφαγεκτομή, ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων κατεχολαμινών και το επίπεδο της αναλγησίας ήταν επαρκές.<sup>104</sup> Μειονεκτήματα της μελέτης αυτής περιλαμβάνουν την αδυναμία λεπτομερούς αναφοράς του επιπέδου αποκλεισμού και το ανεπαρκές μέγεθος του δείγματος (ανεπαρκές power). Αντίθετα, η μελέτη των Qi και συνεργατών<sup>105</sup> συμπεριέλαβε 20 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θωρακοχειρουργική εξαίρεση όγκων του πνεύμονα και έδειξε ότι η χρήση TEA αμβλύνει την ανοσοκαταστολή, που παρατηρείται μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.<sup>105</sup> Το μικρο δείγμα και η μη περιγραφή του επιπέδου αποκλεισμού καθώς και της ποιότητας αναλγησίας αποτελούν τους περιορισμούς της μελέτης αυτής.

Η ανομοιογένεια στο σχεδιασμό των μελετών και στην αναφορά των αποτελεσμάτων τους αποτελεί το κυριότερο εμπόδιο για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

## **Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και εντερική αιμάτωση**

Η διασφάλιση της αιματικής ροής στο γαστρεντερικό σύστημα είναι κρίσιμη για την ακεραιότητα του φραγμού του βλεννογόνου του εντέρου. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα ερευνών πάνω στην επίδραση της TEA στην αιματική ροή του εντέρου είναι αντικρουόμενα.<sup>106-108</sup> Η TEA μπορεί να αντιστρέψει τη μειωμένη οξυγόνωση του εντερικού βλεννογόνου κατά τη διάρκεια μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων και να προστατεύσει τη λειτουργία του εντερικού βλεννογονικού φραγμού μετά από πειραματική υποξαιμία.<sup>107,108</sup> Σε καταστάσεις οξείας

παγκρεατίτιδας και σήψης η TEA μπορεί να βελτιώσει τη τριχοειδική αιματική ροή του βλεννογόνου του εντέρου.<sup>109,110</sup> Παρόμοια θετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε οισοφαγεκτομή. Η συνεχής έγχυση μπουπιβακαΐνης επισκληριδίως, αύξησε την αιματική ροή του βλεννογόνου στη θέση της αναστόμωσης σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς.<sup>111</sup> Σε αυτές τις μελέτες το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών διατηρήθηκε σταθερό.

Αντίθετα, υπάρχουν εργαστηριακές και κλινικές μελέτες, που υποδηλώνουν την αρνητική επίδραση της TEA στην εντερική αιματική ροή. Σε 10 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε οισοφαγεκτομή, η TEA προκάλεσε ελάττωση της αιματικής ροής του βλεννογόνου στο άπω μέρος της αναστομωσης.<sup>112</sup> Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκαν σημαντικές συστηματικές αιμοδυναμικές αλλαγές, με μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης μέχρι και 50%.

Συμπερασματικά, η TEA φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση στη εντερική αιματική ροή εφόσον αντιμετωπιστούν οι αιμοδυναμικές της επιδράσεις. Η αντιμετώπιση της υπότασης με τη χρήση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων διατηρεί ή και βελτιώνει την εντερική αιματική ροή.<sup>113,114</sup>

## **Θωρακική επισκληρίδιος αναισθησία και κινητικότητα του πεπτικού**

Η μετεγχειρητική αναστολή της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος αποτελεί μεγάλο πρόβλημα στην διαχείριση και ανάνηψη του χειρουργικού ασθενούς, ιδιαίτερα αυτών που υποβάλλονται σε επεμβάσεις κοιλίας. Ο ειλεός μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή διάταση και πόνο, να αυξήσει τη νοσηρότητα και να παρατείνει την νοσηλεία του ασθενούς. Γι' αυτό το λόγο οι ιατρικές παρεμβάσεις που είτε παρατείνουν ή ελαττώνουν τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού μπορεί δυνητικά να έχουν τεράστια επίδραση στους ανθρώπινους και οικονομικούς πόρους και στην έκβαση του ασθενούς μετά από επεμβάσεις κοιλίας.

Θεωρητικά, η TEA με τοπικά αναισθητικά προσφέρει καλύτερη αναλγησία και μειώνει την συστηματική χορήγηση οπιοειδών. Ο επιλεκτικός αποκλεισμός των συμπαθητικών απαγωγών ινών με ταυτόχρονη διατήρηση της παρασυμπαθητικής νεύρωσης του γαστρεντερικού συστήματος οδηγεί σε αύξηση της κινητικότητας και της αιματικής ροής του γαστρεντερικού συστήματος.<sup>10</sup>

Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα σε σχέση με την επίδραση της επισκληριδίου αναισθησίας στην κινητικότητα του πεπτικού και τη μετεγχειρητική έκβαση.<sup>115,116</sup> Κάποιες μελέτες επιβεβαιώνουν την θετική επίδραση

της TEA στην κινητικότητα του πεπτικού, ενώ άλλες αποτυγχάνουν να δείξουν θετική επίδραση.<sup>13,117-120</sup>

Η ετερογένεια των διαφόρων μελετών και των μετα-αναλύσεων δημιουργεί δυσκολίες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Επιπρόσθετα, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του μετεγχειρητικού ειλεού είναι τόσο πολύπλοκοι που επιβάλλουν την αναζήτηση της απάντησης μόνο μέσα από οργανωμένα προγράμματα βελτιωμένης ανάνηψης (enhanced recovery programs –ERPs).

Η μετα-ανάλυση του Shi και συνεργατών<sup>9</sup> συμπεριέλαβε τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες (RCTs) που είχαν σαν σκοπό τη σύγκριση TEA και συστηματικής χορήγησης οπιοειδών σε σχέση με την επίδραση τους στην κινητικότητα του πεπτικού. Συμπεριέλαβαν 12 RCTs που έλαβαν χώρα μεταξύ 1990-2011. Στους ασθενείς που έλαβαν TEA, το επίπεδο στο οποίο ήταν τοποθετημένος ο καθετήρας ήταν μεταξύ Θ<sub>7</sub>-Θ<sub>12</sub>, και χορηγήθηκε είτε τοπικό αναισθητικό είτε συνδυασμός τοπικού αναισθητικού με οπιοειδές. Δέκα μελέτες περιέγραψαν το χρόνο μέχρι την αποβολή αερίων από το ορθό. Πέντε από αυτές έδειξαν ότι υπερείχε η TEA σε συνδυασμό τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών και διάρκεια έγχυσης για τουλάχιστον 3 ημέρες.<sup>3,121-124</sup> Η μετα-ανάλυση τεσσάρων από αυτές επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα.<sup>9</sup> Η μέτρηση του χρόνου μέχρι την πρώτη κένωση αναφέρθηκε σε τέσσερις μελέτες και τρεις από αυτές επιβεβαίωσαν την υπεροχή της TEA.<sup>124-126</sup>

Αυτή η μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η TEA προσφέρει καλύτερη αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, γρηγορότερη αποβολή αερίων και κοπράνων μετά από επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σύστημα. Προτείνει επίσης, ότι για την εμφάνιση αυτών των θετικών επιδράσεων η TEA θα πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 2-3 ημέρες μετά την επέμβαση και να χορηγείται συνδυασμός τοπικών αναισθητικών με οπιοειδή.<sup>9</sup>

Ανασκόπηση της βάσης δεδομένων της Cochrane για την επίδραση των επισκληριδώς χορηγουμένων τοπικών αναισθητικών στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος σε σύγκριση με τα συστηματικώς χορηγούμενα οπιοειδή περιέλαβε 128 άρθρα-μελέτες.<sup>11</sup> Τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξε είναι ότι τα επισκληριδώς χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά μειώνουν το χρόνο μέχρι την αποβολή αερίων μετά από επεμβάσεις κοιλίας. Όταν η επισκληριδώς αναισθησία συνεχιζόταν μετεγχειρητικά, ο χρόνος μέχρι την αποβολή αερίων ήταν μειωμένος ακόμα και εάν το μείγμα περιείχε οπιοειδή. Το παραπάνω φαινόμενο ήταν ανάλογο της συγκέντρωσης του τοπικού αναισθητικού. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε σχέση με

το χρόνο εμφάνισης της πρώτης κένωσης. Για τις ανοιχτές επεμβάσεις κοιλίας, η επισκληρίδιος αναλγησία ευθυνόταν και για την μείωση του χρόνου νοσηλείας.



## ***II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ***

## Υπόθεση προς διερεύνηση

Η υπόθεση προς διερεύνηση της παρούσας μελέτης ήταν κατά πόσο η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία με τοπικά αναισθητικά ή με συνδυασμό τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών επιταχύνει τη μετεγχειρητική λειτουργία του πεπτικού συστήματος και μειώνει τη διάρκεια του μετεγχειρητικού ειλεού μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών.

## Μέθοδος

Η παρούσα μελέτη είναι προοπτική, τυχαιοποιημένη και έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (No: 3197, 19 Μαρτίου 2002, πρόεδρος καθ. Μ. Καλμαντή). Επίσης, η μελέτη έχει καταχωρηθεί στο σύστημα εγγραφής ISRCTN με αριθμό ISRCTN11953159. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε τη χρονική περίοδο από το Μάρτιο 2002 έως το Νοέμβριο 2009. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ενημερωθεί και συναινέσει για τη συμμετοχή τους σε αυτήν.

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις (θωρακοτομή) για την αποφυγή της άμεσης επίδρασης των ενδοκοιλιακών χειρισμών στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος. Επιπλέον, εφαρμόστηκε ένα συστηματοποιημένο πρόγραμμα μετεγχειρητικής αγωγής, που αφορούσε τη διαίτα, την κινητοποίηση και το επιθυμητό επίπεδο της μετεγχειρητικής αναλγησίας, με σκοπό τον έλεγχο όλων των παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν την επαναφορά λειτουργίας της γαστρεντερικής λειτουργίας.

### Κριτήρια αποκλεισμού:

Στη μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς με τα ακόλουθα κριτήρια:

- Ηλικία < 30 και > 85 ετών
- Κατάταξη κατά ASA > III
- Ιστορικό χρόνιου πόνου
- Ιστορικό επεμβάσεων στο γαστρεντερικό
- Ιστορικό εξάρτησης από ουσίες
- Ιστορικό αλλεργίας στη μορφίνη ή στα τοπικά αναισθητικά
- Ιστορικό χρόνιας δυσκοιλιότητας
- Ιστορικό ευερέθιστου εντέρου
- Παρουσία φλεγμονώδους νόσου του εντέρου
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Προηγούμενο ιστορικό ακτινοβολίας στην κοιλιακή χώρα

- Παρουσία λοίμωξης ή σοβαρής νεφρικής, ηπατικής ή καρδιαγγειακής νόσου
- Φάρμακα που επηρεάζουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού (σισαπρίδη, δομπεριδόνη, μετοκλοπραμίδη, αναστολείς υποδοχέων ΗΤ<sub>3</sub>, μακρολίδες, λοπεραμίδη, χρόνια χρήση οπιοειδών, βισακοτύλη κ.α.)
- Παρουσία αντένδειξης τοποθέτησης επισκληρίδιου καθετήρα.

## Εκβάσεις

Οι πρωτογενείς εκβάσεις (primary outcomes) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν:

- οι μετρήσεις του χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT),
- οι μετρήσεις του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου (CTT) με τη βοήθεια ακτινοσκοπιών σφαιριδίων,
- η παρουσία εντερικών ήχων, κενώσεων και αποβολή αερίων.

Ως δευτερογενής έκβαση χρησιμοποιήθηκε η εκτίμηση της ποιότητας αναλγησίας με βάση την οπτική αναλογική κλίμακα (VAS score).

## Τυχαιοποίηση σε ομάδες

Οι επιλεγόμενοι ασθενείς ταξινομήθηκαν με τυχαίο τρόπο σε μια από τις τρεις ομάδες με τη βοήθεια κλειστών φακέλων που έλαβε χώρα στο χώρο αναισθησίας λίγο πριν την επέμβαση. Οι ομάδες ήταν προκαθορισμένες με τη χρήση μιας λίστας από τυχαίους αριθμούς που δημιουργήθηκε ηλεκτρονικά με τη βοήθεια ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή (block των 6 με κατανομή 1:1:1).

Οι τρεις ομάδες τυχαιοποίησης ήταν:

- **Ομάδα Ep-R:** Θωρακική επισκληρίδιος με χορήγηση του τοπικού αναισθητικού ροπιβακαΐνη
- **Ομάδα Ep-RM:** Θωρακική επισκληρίδιος με χορήγηση συνδυασμού ροπιβακαΐνης με μορφίνη
- **Ομάδα IV-M:** Ενδοφλέβια έγχυση μορφίνης μέσω ελεγχόμενης από τον ασθενή αναλγησίας (PCA).

## Αναισθησιολογική τεχνική

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στον συνήθη προεγχειρητικό έλεγχο. Επίσης, όλοι έλαβαν οδηγίες για τον τρόπο που θα βαθμολογούν το επίπεδο της αναλγησίας τους μετεγχειρητικά καθώς και την αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων επιδράσεων. Επιπλέον, ενημερώθηκαν για τα μετεγχειρητικά τεστ, τη δίαιτα, την πρώιμη κινητοποίησή τους καθώς και την μετεγχειρητική εκτίμησή τους από διαφορετικές ιατρικές ομάδες.

Μια ώρα πριν το χειρουργείο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν προνάρκωση ενδομυϊκά με μιδαζολάμη 0,07 mg/kg. Η αναισθητική τεχνική για όλους τους ασθενείς περιελάμβανε γενική αναισθησία με ενδοφλέβιους ή πτητικούς παράγοντες, οπιοειδή και μυοχάλαση. Οι ασθενείς των ομάδων Er-R και Er-RM υποβλήθηκαν πριν την εισαγωγή στην αναισθησία και σε επισκληρίδιο αναισθησία με εισαγωγή καθετήρα σε υψηλό θωρακικό επίπεδο και έλαβαν διεγχειρητικά: τοπικά αναισθητικά ή συνδυασμό τοπικών αναισθητικών με οπιοειδή ανάλογα με την ομάδα που ανήκαν. Ο επισκληρίδιος καθετήρας τοποθετήθηκε μεταξύ του θωρακικού επιπέδου  $\Theta_5$ - $\Theta_9$  χρησιμοποιώντας την τεχνική της απώλειας της αντίστασης με βελόνη Tuohy 18G και την τοποθέτηση ενός καθετήρα 20G στον επισκληρίδιο χώρο και σε βάθος 3-5 cm από την εύρεση του. Μετά από την αρνητική αναρρόφηση αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τον επισκληρίδιο καθετήρα χορηγήθηκε μια δόση ελέγχου 3 ml λιδοκαΐνης 2% που περιείχε αδρεναλίνη 5  $\mu$ g/kg.

Η εισαγωγή στην αναισθησία σε όλους τους ασθενείς έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση φεντανύλης 1,5-2  $\mu$ g/kg, προποφόλης 1,5-3 mg/kg, ενώ για τη διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης χορηγήθηκε ροκουρονίο 0,6 mg/kg ή cis-ατρακούριο 0,1 mg/kg. Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αριστερού ενδοτραχειακού σωλήνα διπλού αυλού τύπου Robertshaw και η επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης του ενδοτραχειακού σωλήνα έγινε με τη βοήθεια ινοπτικού βρογχοσκοπίου, αφού ο ασθενής είχε τοποθετηθεί σε αριστερή ή δεξιά πλάγια θέση.

Η αναισθησία διατηρήθηκε με μίγμα οξυγόνου/αέρα σε συνδυασμό με συνεχή έγχυση προποφόλης ή σεβοφλουρανίου. Είκοσι λεπτά πριν την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης χορηγήθηκε από τον επισκληρίδιο χώρο τοπικό αναισθητικό με ή χωρίς μορφίνη στις ομάδες Er-R και Er-RM αντίστοιχα. Συγκεκριμένα στην ομάδα της Er-R χορηγήθηκε από τον επισκληρίδιο καθετήρα 5 ml ροπιβακαΐνης 0,5% (5 mg/ml), στην ομάδα Er-RM 5 ml ροπιβακαΐνης 0,5% (5 mg/ml)

και 3 mg μορφίνης σε 8 ml φυσιολογικού ορού 0,9%, ενώ στην ομάδα IV-M χορηγήθηκε ενδοφλεβίως μορφίνη 0,05 mg/kg.

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός διατηρήθηκε με τη χορήγηση επαναληπτικών δόσεων ροκουρονίου ή cis-ατρακουρίου, ανάλογα με τις ανάγκες όπως αυτές προέκυπταν από την παρακολούθηση της λειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης με τη βοήθεια του train-of-four από περιφερικό νευροδιεγέρτη.

Η διεγχειρητική παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση παλμικού οξυμέτρου, ηλεκτροκαρδιογραφήματος, καπνογραφίας, επεμβατικής αρτηριακής πίεσης και ουροκαθετήρα για την μέτρηση της ωριαίας διούρησης. Σε όλους τους ασθενείς τοποθετήθηκε θερμαινόμενη ηλεκτρική κουβέρτα. Η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση διατηρήθηκε στο  $\pm 20\%$  της προεγχειρητικής τους τιμής σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης και όταν απαιτήθηκε έγινε χορήγηση φαινυλεφρίνης 40  $\mu\text{g}$  εφ' άπαξ ενδοφλεβίως.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης οι ασθενείς ελάμβαναν επιπλέον αναλγησία επισκληριδίως ή ενδοφλεβίως ανάλογα με τις ανάγκες αναλγησίας και την ομάδα μελέτης στην οποία είχαν ταξινομηθεί. Οι απώλειες αίματος (από την αναρρόφηση και τις γάζες) καταγράφηκαν και αναπληρώθηκαν με κρυσταλλοειδή, κολλοειδή ή συμπυκνωμένα ερυθρά και παράγωγα αίματος ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και την κατευθυντήριες οδηγίες της αναισθησιολογικής κλινικής.

Στο τέλος της επέμβασης γινόταν αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού με τη χορήγηση νεοστιγμίνης 2,5 mg σε συνδυασμό με γλυκοπυρρολάτη 0,5 mg, και αφαίρεση του ενδοτραχειακού σωλήνα. Οι ασθενείς στη συνέχεια μεταφέρονταν στην αίθουσα μεταναισθητικής φροντίδας, όπου παρέμειναν για τουλάχιστον δυο ώρες για παρακολούθηση των ζωτικών τους σημείων και της κλινικής τους κατάστασης.

Οι επεμβάσεις στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη πραγματοποιήθηκαν από την ίδια χειρουργική ομάδα, που δεν συμμετείχε στη συλλογή των στοιχείων της μελέτης.

## **Μετεγχειρητική αναλγητική μέθοδος**

Στο τέλος της επέμβασης, ξεκινούσε η επισκληριδίου ή ενδοφλέβια έγχυση ανάλογα με την ταξινόμηση του ασθενούς σε μια από τις τρεις ομάδες που χρησιμοποιούσαν αντλίες με συνεχή έγχυση και δυνατότητα PCA.

Η **ομάδα Ep-R** έλαβε συνεχή επισκληρίδιο έγχυση ροπιβακαΐνης 0,2% (2 mg/ml) με ρυθμό 5-8 ml/h, με εφάπαξ δόση 2 ml και lockout διάστημα τα 20 min με PCA.

Η **ομάδα Ep-RM** έλαβε συνεχή επισκληρίδιο έγχυση ροπιβακαΐνης 0,15% (1,5 mg/ml) με μορφίνη 0,05 mg/ml σε ρυθμό 5-7 ml/h, με εφάπαξ δόση 2 ml και 20 min lockout διάστημα με τη χρήση συσκευής PCA.

Η **ομάδα IV-M** έλαβε συνεχή έγχυση μορφίνης 1 mg/h με εφάπαξ δόση 0,5-1 mg και 15 min lockout διάστημα με τη μορφή PCA.

Τόσο οι ασθενείς όσο και η ερευνητική ομάδα δεν γνώριζαν τι είδους φάρμακο χορηγήθηκε από τον επισκληρίδιο καθετήρα ενώ ξεχώριζαν μόνο για την ενδοφλέβια ομάδα. Οι μόνοι που γνώριζαν την αναλγητική αγωγή μέσω επισκληριδίου καθετήρα ήταν η ομάδα του οξέως πόνου που είχε και τη δυνατότητα να χορηγεί επιπλέον δόση αναλγητικού όποτε αυτό κρινόταν απαραίτητο. Η αναλγησία καθορίζονταν με βάση το VAS score στην ηρεμία με στόχο να είναι < 5 (0 = καθόλου πόνος, και 10 = ο χειρότερος δυνατός πόνος). Το επίπεδο του επισκληριδίου αποκλεισμού εκτιμήθηκε με την απώλεια της αίσθησης του πόνου σε νυγμώδες ερέθισμα με βελόνη. Καμία άλλη αναλγησία δεν χορηγήθηκε. Η αναλγησία μέσω PCA συνεχίστηκε για τουλάχιστον τρεις ημέρες μετεγχειρητικά.

## **Μετεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος**

Την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, η κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος εκτιμήθηκε και οι ασθενείς ετέθησαν σε δίαιτα με χαμηλά λιπαρά. Η κινητοποίηση των ασθενών ξεκινούσε από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα. Η χειρουργική και η ερευνητική ομάδα επισκέπτονταν ανεξάρτητα τους ασθενείς δύο φορές την ημέρα για την βελτιστοποίηση και παρακολούθηση της μετεγχειρητικής πορείας τους. Η χειρουργική ομάδα ήταν αυτή που αποφάσιζε την ημέρα εξόδου του ασθενούς από το νοσοκομείο.

Σε όλους τους ασθενείς η εκτίμηση του γαστρεντερικού συστήματος πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή δύο αντικειμενικών μεθόδων, την πρώτη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

(α) η μέτρηση χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT) και

(β) η μέτρηση χρόνου διάβασης παχέος εντέρου (CTT) με τη βοήθεια ακτινοσκοπιών σφαιριδίων.

Επίσης χρησιμοποιήθηκαν δυο υποκειμενικά τεστ:

- (α) η αποβολή αερίων και κένωση και
- (β) η παρουσία εντερικών ήχων.

Το OCTT εκτιμήθηκε με τη βοήθεια λακτουλόζης- εκπνεόμενου H<sub>2</sub>, μιας μη επεμβατικής μεθόδου ευρέως χρησιμοποιούμενης για την ποσοτικοποίηση του OCTT. Οι ασθενείς ήταν νηστικοί για τουλάχιστον 12 ώρες πριν τη μέτρηση του εκπνεόμενου H<sub>2</sub> και έπρεπε να αποφύγουν φαγητά πλούσια σε ίνες για 24 ώρες πριν. Η συγκέντρωση του εκπνεόμενου H<sub>2</sub> μετρήθηκε σε parts per million (ppm) με μια συσκευή ηλεκτροχημικής ανίχνευσης (Lactoscreen, Hoek Loos, Schiedam, The Netherlands), μετά τη χορήγηση 10 gr λακτουλόζης (διαλυμένης σε 200 ml νερό) από το στόμα, σε χρόνο 0 και κάθε 15 min έκτοτε, για διάστημα 4 ωρών, ή όταν το εκπνεόμενο H<sub>2</sub> αυξανόταν κατά 10 ppm. Ο ανιχνευτής ρυθμίσθηκε χρησιμοποιώντας δείγματα ατμοσφαιρικού αέρα (μη ανιχνεύσιμο H<sub>2</sub>) και με ένα τυποποιημένο μίγμα αερίου που περιείχε 100 ppm H<sub>2</sub> (αυτόματη διαδικασία). Πριν το τεστ οι ασθενείς ξεκουράζονταν για τουλάχιστον 1 λεπτό. Τα εκπνεόμενα δείγματα συλλέγονταν αναρροφώντας τον εκπνεόμενο αέρα με μια πλαστική σύριγγα των 20 ml που είχε μια βαλβίδα τριών διευθύνσεων (three way stopcock). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τον ασθενή σε καθιστή θέση σε ένα ήσυχο και καλά αεριζόμενο δωμάτιο, χωρίς να υποβάλλεται σε κάποιου είδους φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Το OCTT τεστ πραγματοποιήθηκε τρεις φορές:

- **OCTT<sub>0</sub>** μια εβδομάδα πριν το χειρουργείο,
- **OCTT<sub>1</sub>** την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα το πρωί και
- **OCTT<sub>3</sub>** την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα το πρωί.

Το CTT εκτιμήθηκε με τη βοήθεια μιας απλής ακτινογραφίας κοιλίας που πραγματοποιήθηκε 4 ημέρες μετά την κατάποση των 20 ακτινοσκιερών σωματιδίων που προέρχονταν από κομμάτια 1-2 mm ακτινοσκιερού σωλήνα εντερικής διατροφής από πολυαιθυλένιο. Τα σωματίδια λαμβάνονταν μια εβδομάδα πριν το χειρουργείο καθώς και το πρώτο μετεγχειρητικό πρωινό. Η μέτρηση των ολικών σωματιδίων που παρέμεναν μετά από 96 ώρες εκτιμούσε την εξέλιξη των σωματιδίων κατά μήκος του παχέος εντέρου και έδινε την ένδειξη του CCT.



## Μετρήσεις-καταγραφές

### Προεγχειρητικά

- μέτρηση του χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT),
- μέτρηση του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου (CTT),
- καταγραφή δημογραφικών στοιχείων.

### Διεγχειρητικά

- καταγραφή επιπέδου τοποθέτησης επισκληριδίου καθετήρα,
- καταγραφή διάρκειας επέμβασης,
- καταγραφή ποσότητας χορηγούμενων φαρμάκων,
- καταγραφή αιμοδυναμικής κατάστασης,
- καταγραφή απώλειας και αντικατάστασης αίματος και υγρών.

### Μετεγχειρητικά

- μέτρηση του χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT) την πρώτη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα,
- μέτρηση του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου (CTT),
- καταγραφή χρόνου αποβολής αερίων και κοπράνων,
- καταγραφή ποιότητα αναλγησίας,
- καταγραφή ποσότητας χορηγούμενων φαρμάκων,
- καταγραφή επιπέδου αισθητικού αποκλεισμού,
- καταγραφή αιμοδυναμικής κατάστασης,
- καταγραφή τυχόν ανεπιθύμητων ενέργειων φαρμάκων,
- καταγραφή ημέρας εξιτηρίου από το νοσοκομείο.

Η ομάδα οξέως πόνου και η ερευνητική ομάδα συνέλεξαν τα δεδομένα ανεξάρτητα η μια από την άλλη έως ότου ο ασθενής έπαιρνε εξιτήριο από το νοσοκομείο.

## Στατιστική ανάλυση

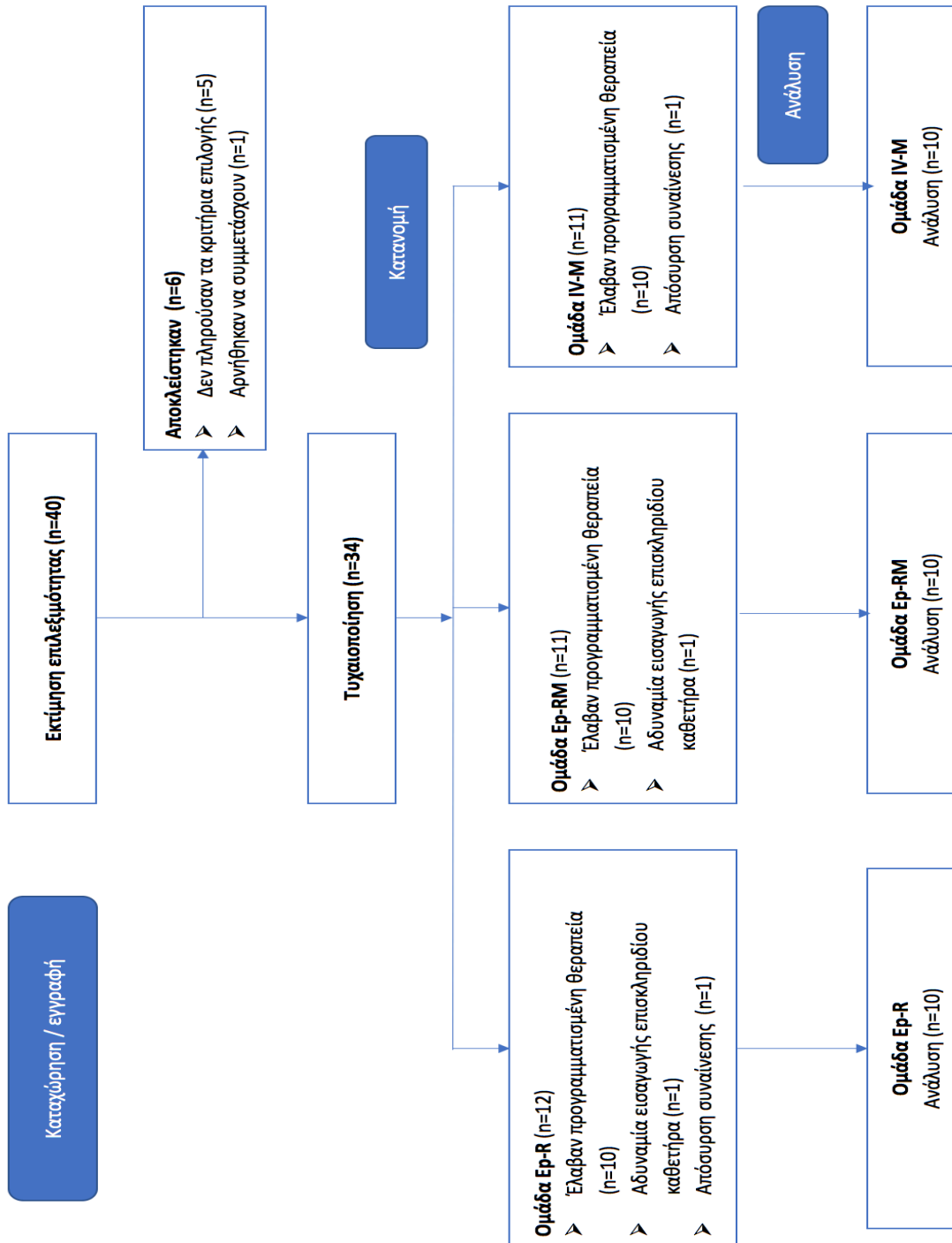
Μια μικρή πιλοτική μελέτη κατέδειξε ότι το OCTT αυξήθηκε κατά 270% σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση μορφίνης 1 ml/h και εφάπαξ δόσεις μέσω PCA. Βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι μια διαφορά της τάξης του 30% όσον αφορά την ανάνηψη της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος (εκτιμώμενη από το OCTT) θα ήταν κλινικά σημαντική, η ανάλυση ισχύος εκτίμησε ότι εννέα ασθενείς ανά ομάδα μελέτης θα ήταν απαραίτητοι για την εξασφάλιση 80% ισχύος και 0.05 άλφα λάθους.

Τα δεδομένα παρουσιάσθηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  SD), αριθμοί (%), ή median (interquartile range).

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του SPSS software version 24 (IBM Corp., USA). Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων για το OCTT test αναλύθηκαν με τη χρήση του General Linear Model (GML) – repeated measures. Χρησιμοποιήθηκε η one-way ANOVA (σύγκριση των 3 ομάδων) για τις παραμετρικές μεταβλητές ή το Kruskal – Wallis test για τις μη παραμετρικές μεταβλητές. Το Fisher exact test χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των κατηγοριοποιημένων μεταβλητών όπου κρίθηκε απαραίτητο. Οι συντελεστές συσχέτισης των Pearson και Spearman, χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών. Τιμές για  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## Αποτελέσματα

Από τους 40 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη οι 34 τυχαιοποιήθηκαν, και τελικά 30 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη (3 γυναίκες και 27 άνδρες), ηλικίας 31 έως 82 ετών και ταξινόμησης κατά ASA III (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Διάγραμμα καταχώρησης σύμφωνα με: *Consolidating Standards of Reporting Trials (CONSORT)*.

Οι τρεις ομάδες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα δημογραφικά τους στοιχεία, τον τύπο και τη διάρκεια της επέμβασης, την απώλεια αίματος και την διεγχειρητική αντικατάσταση των υγρών (Πίνακας 6).

<b>Πίνακας 6: Δημογραφικά και περιεγχειρητικά δεδομένα</b>				
	<b>Ομάδα Ερ-R</b>	<b>Ομάδα Ερ-RM</b>	<b>Ομάδα IV-M</b>	<b>Τιμές p</b>
Ηλικία (χρόνια)	63 ± 10	59 ± 13	61 ± 11	0,79
Βάρος (kg)	76 ± 14	75 ± 12	79 ± 10	0,71
Ύψος (cm)	176 (175-182)	179.5 (178-184)	178.50 (176-182)	0,65
Κατ' εκτίμηση απώλεια αίματος (ml)	200 (200-600)	475 (100-600)	200 (100-500)	0,83
Διάρκεια χειρουργείου (min)	153 ± 53	175 ± 84	188 ± 82	0,58
Υγρά (κρυσταλλοειδή) (ml.kg <sup>-1</sup> )	26 ± 16	37 ± 23	26 ± 13	0,31
Υγρά Κολλοειδή (ml.kg <sup>-1</sup> )	10 ± 7	14 ± 11	10 ± 11	0,55
Τύπος χειρουργείου (n):				
Εκτομή λοβού πνεύμονα	n=8	n=6	n=8	-
Εκτομή μάζας	n=2	n=4	n=1	-
Όγκος θωρακικού τοιχώματος	-	-	n=1	-
Ανεπιθύμητες ενέργειες (n):				
Ορθοστατική υπόταση	n=2	n=1	-	
Ναυτία	-	n=1	n=1	
Κνησμός	-	n=1	n=2	
Καταστολή	-	n=1	n=1	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean ± SD), διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος) (median (interquartile range)) ή απόλυτες τιμές.

Τιμές p < 0,05 θεωρούνται στατιστικά σημαντικές.

(Ερ-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίως, Ερ-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίως, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως).

Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε διεγχειρητικά κάποια βλάβη του πνευμονογαστρικού. Ο επισκληρίδιος καθετήρας τοποθετήθηκε μεταξύ των επιπέδων Θ<sub>5</sub> με Θ<sub>9</sub>. Το άνω αισθητικό επίπεδο του αποκλεισμού στις ομάδες της επισκληριδίου αναλγησίας είχε μέση τιμή στο Θ<sub>4</sub> επίπεδο (Θ<sub>3</sub>-Θ<sub>5</sub>), ενώ το κατώτερο αισθητικό επίπεδο μέση τιμή στο Θ<sub>9</sub> επίπεδο (Θ<sub>8</sub>-Θ<sub>11</sub>) (Πίνακας 7). Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε κινητικό αποκλεισμό μετεγχειρητικά.

**Πίνακας 7: Στοιχεία επισκληριδίου αναλγησίας**

	Ομάδα Ερ-R	Ομάδα Ερ-RM	Ομάδα IV-M	Τιμές p
<b>Επίπεδο εισαγωγής επισκληριδίου καθετήρα</b>	Θ <sub>6</sub> (n=2) Θ <sub>7</sub> (n=4) Θ <sub>8</sub> (n=4)	Θ <sub>5</sub> (n=1) Θ <sub>6</sub> (n=4) Θ <sub>7</sub> (n=4) Θ <sub>9</sub> (n=1)	NA	-
<b>Ανώτερο επίπεδο αισθητικού αποκλεισμού</b>	Θ <sub>2</sub> (n=1) Θ <sub>3</sub> (n=2) Θ <sub>4</sub> (n=4) Θ <sub>5</sub> (n=1) Θ <sub>6</sub> (n=1)	Θ <sub>3</sub> (n=2) Θ <sub>4</sub> (n=5) Θ <sub>5</sub> (n=3)	NA	-
<b>Κατώτερο επίπεδο αισθητικού αποκλεισμού</b>	Θ <sub>8</sub> (n=4) Θ <sub>9</sub> (n=1) Θ <sub>11</sub> (n=2) Θ <sub>12</sub> (n=1) Θ <sub>3</sub> (n=1)	Θ <sub>8</sub> (n=3) Θ <sub>9</sub> (n=3) Θ <sub>10</sub> (n=3) Θ <sub>11</sub> (n=1)	NA	-
<b>Συνολικός αριθμός αποκλεισμένων δερματοτομιών</b>	7 (5-8)	6 (5-6)	NA	0,13

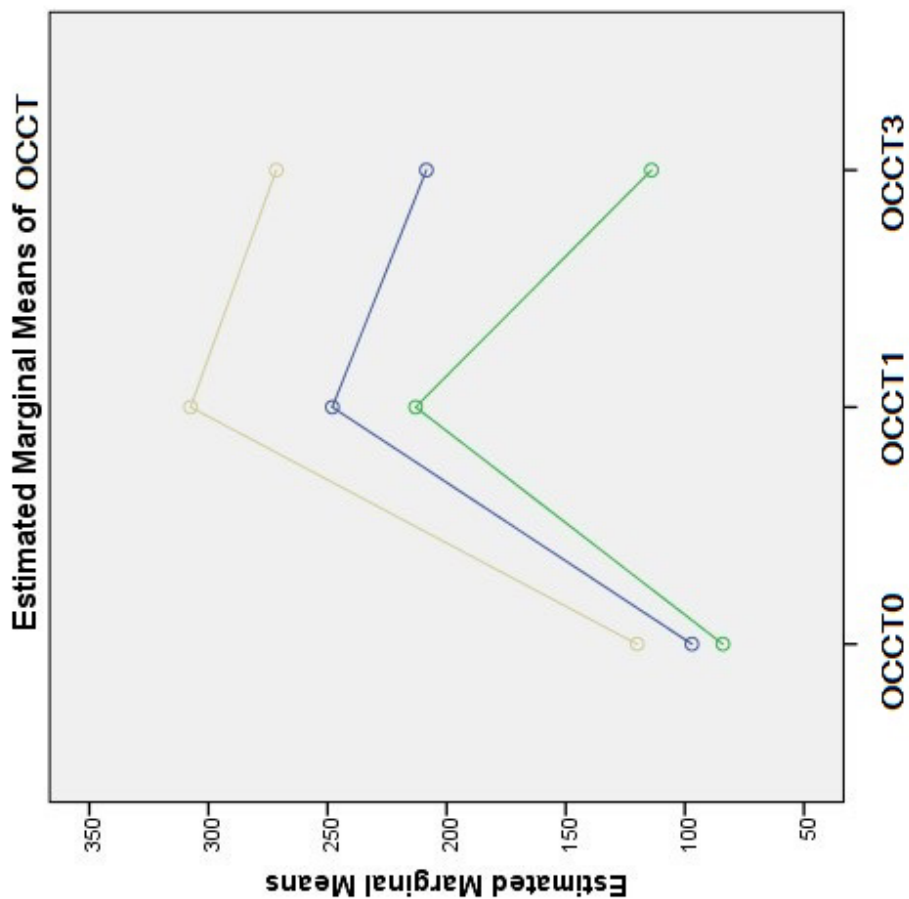
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί. Τιμές p < 0,05 θεωρούνται στατιστικά σημαντικές (Ερ-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίως, Ερ-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίως, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως).

Τα προεγχειρητικά τεστ OCTT και CTT δεν είχαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ( $p = 0,44$  και  $p = 0,28$  αντίστοιχα), (Σχήμα 6 και Πίνακας 8).

Συνολικά, το OCTT κατέδειξε 2,5 φορές μείωση της κινητικότητας του εντέρου την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα ( $OCTT_0 100 \pm 64,73$  vs  $OCTT_1 256,16 \pm 95,59$ ).

Το OCTT με την ανάλυση GLM ανέδειξε ότι υπάρχει μια κύρια επίδραση μεταξύ των ομάδων ( $F = 408,192$ ,  $p < 0,001$ ) και ότι επίσης υπάρχει μια κύρια επίδραση μεταξύ των ημερών (OCTT μετρήσεις) ( $F = 30,126$ ,  $p < 0,001$ ). Για την ακρίβεια, υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ όλων των ομάδων (Er-R vs Er-RM,  $p = 0,43$ / Er-R vs IV-M,  $p = 0,039$  / Er-RM vs IV-M,  $p < 0,001$ ). Υπάρχει επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ημερών (OCTT μετρήσεις) (Er-R vs Er-RM,  $p < 0,001$ / Er-R vs IV-M,  $p < 0,001$ / Er-RM vs IV-M,  $p = 0,014$ ). Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των δυο μεταβλητών (ομάδες vs OCTT τεστ) (Σχήμα 6).

Η μετανάστευση και η αποβολή των ακτινοσκιερών σφαιριδίων δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 8). Δεν υπήρχε επίσης καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τους εντερικούς ήχους, την αποβολή κοπράνων και αερίων, την πρώτη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. Παρόλα αυτά, το 70% των ασθενών στην ομάδα Er-R και 80% στην ομάδα Er-RM απέβαλαν κόπρανα την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα σε αντίθεση με μόλις το 10% των ασθενών στην ομάδα της IV-M, και αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,004$ ), (Πίνακας 8).



Σχήμα 6: Αποτελέσματα ανάλυσης Γενικού Γραμμικού Μοντέλου (GLM Repeated Measures Results)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean ± SD) (Ep-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίου, Ep-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίου, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως, OCCT0 = χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης προεγχειρητικά, OCCT1 = χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα, OCCT3 = χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα

Για να διερευνηθεί η συσχέτιση αποβολής κοπράνων και εναπομείναντων ακτινοσκιερών σφαιριδίων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα (Rho = - 0.13, p = 0.48) και την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα (Rho = -0,38, p = 0,04).

**Πίνακας 8: Αποτελέσματα μεθόδων μέτρησης της κινητικότητας του πεπτικού**

	Ομάδα Ep-R	Ομάδα Ep-RM	Ομάδα IV-M	Τιμές p
Ακτινοσκιερά σφαιρίδια προεγχειρητικά (n)	2 (1-3)	1 (0-3)	5 (1-18)	0.28
Ακτινοσκιερά σφαιρίδια μετεγχειρητικά (n)	11 (2-18)	12.5 (1-18)	17 (10-19)	0.41
Κένωση 1 <sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα (%)	10 %	0 %	0 %	0.35
Κένωση 3 <sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα (%)	70 %	80 %	10 %	<b>0.004</b>

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος) (median (interquartile range)) ή ποσοστά %. Τιμές p < 0,05 θεωρούνται στατιστικά σημαντικές (Ep-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίως, Ep-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίως, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως).



Η συνολική δόση της ροπιβακαΐνης διεγχειρητικά δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο ομάδες της επισκληριδίου ( $p = 0,739$ ), σε αντίθεση με την μορφίνη αφού χορηγήθηκε από διαφορετικές οδούς.

Η ολική ποσότητα της ροπιβακαΐνης που χορηγήθηκε μετεγχειρητικά δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των δυο ομάδων της επισκληριδίου, σε αντίθεση με την ποσότητα της μορφίνης που ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ομάδα της ενδοφλέβιας μορφίνης (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9: Ολική δόση ροπιβακαΐνης και μορφίνης που χορηγήθηκε στις 3 ομάδες**

	Ομάδα Ep-R	Ομάδα Ep-RM	Ομάδα IV-M	Τιμές p
<b>Ροπιβακαΐνη (mg)</b>				(Ep-R vs Ep-RM)
<b>Διεγχειρητικά</b>	106 (90-125)	115 (100-135)	-	0,739
<b>1η μετεγχειρητική ημέρα</b>	390 ± 112	338 ± 112	-	0,353
<b>3η μετεγχειρητική ημέρα</b>	1014 (680-1328)	823 (673-861)	-	0,123
<b>Μορφίνη (mg)</b>				(Ep-RM vs IV-M)
<b>Διεγχειρητικά</b>	-	3.5 (3-4)	8 (5-10)	<b>0,029</b>
<b>1η μετεγχειρητική ημέρα</b>	-	11 ± 1.5	52 ± 18	<b>&lt; 0,001</b>
<b>3η μετεγχειρητική ημέρα</b>	-	28 (26-32)	114 (108-125)	<b>&lt; 0,001</b>

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean ± SD) ή διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος) (median (interquartile range)). Τιμές  $p < 0.05$  θεωρούνται στατιστικά σημαντικές (Ep-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίας, Ep-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίας, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως).

Η συσχέτιση της ποσότητας της ροπιβακαΐνης και του OCTT δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10: Συσχέτιση μεταξύ συνολικής ποσότητας επισκληριδίου χορηγούμενης ροπιβακαΐνης και χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης (συντελεστής συσχέτισης Spearman)**

Ροπιβακαΐνη (mg)	OCTT <sub>1</sub>	OCTT <sub>3</sub>
Διεγχειρητικά	Rho = -0,49 p = 0,005	Rho = -0,31 p = 0,093
1η μετεγχειρητική ημέρα	Rho = -0,32 p = 0,083	Rho = -0,4 p = 0,03
3η μετεγχειρητική ημέρα	Rho = -0,29 p = 0,12	Rho = -0,43 p = 0,02

Οι τιμές κοντά στο +1 ή -1 υποδηλώνουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών. Τιμές  $p < 0,05$  θεωρούνται στατιστικά σημαντικές. (OCTT<sub>1</sub>: χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης την 1η μετεγχειρητική ημέρα, OCTT<sub>3</sub>: χρόνος στοματοτυφλικής διάβασης την 3η μετεγχειρητική ημέρα).

Καθ' όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής περιόδου, όλοι οι ασθενείς είχαν επαρκή αναλγησία, και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τα VAS scores, στην ηρεμία και την κίνηση, μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 11). Επίσης, ο μη παραμετρικός συντελεστής Spearman δεν ανέδειξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του VAS score στην ηρεμία ή την κίνηση και τις μετρήσεις του OCTT της πρώτης και τρίτης μετεγχειρητικής ημέρας.

**Πίνακας 11: Εκτίμηση της ποιότητας της αναλγησίας με το Visual Analogue scale scoring**

	Ομάδα Ερ-R	Ομάδα Ερ-RM	Ομάδα IV-M	Τιμές p
VAS <sub>1</sub> ηρεμίας	1 (0-4)	1 (0-2)	2 (1-3)	0,35
VAS <sub>3</sub> ηρεμίας	2 (1-4)	0 (0-1)	2 (2-4)	0,09
VAS <sub>1</sub> κίνησης	5 (3-8)	4 (3-5)	5 (3-7)	0,71
VAS <sub>3</sub> κίνησης	6 (5-6)	4 (3-5)	5 (4-6)	0,22

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος) (median (interquartile range)). Τιμές  $p < 0,05$  θεωρούνται στατιστικά σημαντικές (Ερ-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίως, Ερ-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίως, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως, VAS<sub>1</sub> = επίπεδο πόνου την 1<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα, VAS<sub>3</sub> = επίπεδο πόνου την 3<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα).

Τέλος, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μετεγχειρητικές αιμοδυναμικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Αιμοδυναμικές μεταβλητές στις τρεις ομάδες				
	Ομάδα Ep-R	Ομάδα Ep-RM	Ομάδα IV-M	Τιμές p
<b>ΣΑΠ</b>				
1η μετεγχειρητική ημέρα	119 ± 16	128 ± 18	129 ± 15	0,361
<b>ΔΑΠ</b>				
1η μετεγχειρητική ημέρα	69 ± 10.31	73 ± 10	72 ± 12	0,393
<b>ΚΣ</b>				
1η μετεγχειρητική ημέρα	83 ± 7	78 ± 7	83 ± 11	0,431
<b>ΣΑΠ</b>				
3η μετεγχειρητική ημέρα	122 ± 11	124 ± 24	128 ± 16	0,362
<b>ΔΑΠ</b>				
3η μετεγχειρητική ημέρα	69 ± 7	69 ± 8	77 ± 22	0,679
<b>ΚΣ</b>				
3η μετεγχειρητική ημέρα	84 ± 5	83 ± 14	78 ± 32	0,827

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean ± SD). Τιμές p < 0,05 θεωρούνται στατιστικά σημαντικές (Ep-R = ροπιβακαΐνη επισκληριδίως, Ep-RM = συνδυασμός ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίως, IV-M = μορφίνη ενδοφλεβίως, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ = καρδιακή συχνότητα ).

Όλοι οι ασθενείς πήραν εξιτήριο από το νοσοκομείο την έκτη μετεγχειρητική ημέρα σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Θωρακοχειρουργικής Κλινικής.

## Συζήτηση

Το σημαντικότερο εύρημα που ανέδειξε της παρούσας τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν ότι όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα θωρακοχειρουργική επέμβαση έχουν σημαντικά μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, την πρώτη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα, ανεξάρτητα από την αναλγητική τεχνική που χρησιμοποιείται. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι η συνολική κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος είναι μειωμένη μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι ασθενείς που έλαβαν ως μετεγχειρητική αναλγησία συνδυασμό ροπιβακαΐνης και μορφίνης επισκληριδίως είχαν ταχύτερη ανάνηψη του γαστρεντερικού, όσον αφορά την κινητικότητα του λεπτού εντέρου σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο ροπιβακαΐνη επισκληριδίως ή ενδοφλέβια μορφίνη. Η αντικειμενική μέθοδος μέτρησης της στοματοτυφλικής διάβασης (OCTT), έδειξε ότι παρά την προφανή ευεργετική δράση της θωρακικής επισκληριδίου στην κινητικότητα του εντέρου από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, η επίδραση αυτή γινόταν ακόμα πιο έντονη την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα.

Ο μετεγχειρητικός ειλεός είναι ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα τόσο μετά από χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας,<sup>38,60</sup> όσο και μετά από εξωπεριτοναϊκές επεμβάσεις<sup>2,127</sup> ή κάποιο βλαπτικό ερέθισμα.<sup>32</sup> Από την αρχή του 19ου αιώνα, είναι γνωστό ότι κεντρικώς δρώντα ερεθίσματα έχουν σημαντική επίδραση στο πεπτικό σύστημα. Η χειρουργική τομή του περιτοναίου αναστέλλει τη δράση των μεταναστευτικών κινητικών συμπλεγμάτων (MMC), που παρουσιάζουν παρατεταμένη αναστολή μετά από χειρισμούς του εντέρου.<sup>32</sup> Για να αποφευχθεί η άμεση δράση στο γαστρεντερικό σύστημα των χειρισμών του εντέρου και η τοπική φλεγμονώδης αντίδραση του εντέρου, συμπεριελήφθησαν στη μελέτη αυτή ασθενείς που είχαν προγραμματισθεί για μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις.

Όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά τη γενική αναισθησία (συμπεριλαμβανομένων των οπιοειδών βραχείας δράσης) καταστέλλουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, αλλά η δράση τους δεν είναι ούτε παρατεταμένη ούτε σημαντική.<sup>1</sup> Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η χορήγηση οπιοειδών συστηματικά ή μέσω επισκληριδίου καταστέλλει τη δραστηριότητα MMC στο λεπτό έντερο και τα προωθητικά κύματα στο παχύ έντερο.<sup>1,32,66</sup>

Ομοίως, η επισκληρίδια χορήγηση τοπικών αναισθητικών εμποδίζει τα προσαγωγά και απαγωγά ανασταλτικά αντανακλαστικά, αυξάνει την σπλαχνική αιματική ροή και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση μέσω συστηματικής απορρόφησης.<sup>10</sup> Παρόλο, ότι ένας εκτεταμένος επισκληρίδιος αποκλεισμός με τοπικά αναισθητικά μπορεί να εμποδίσει την ενδοκρινική και μεταβολική απάντηση στο stress κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στα κάτω άκρα και στην πύελο, στις θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις αυτό δεν είναι δυνατό να συμβεί αφού για τον πλήρη αποκλεισμό της απάντησης στο stress δεν είναι επαρκής ακόμη ούτε ένας αποκλεισμός στο ύψος του A<sub>5</sub> δερμοτομίου.<sup>5</sup>

Τα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση από τον επισκληρίδιο χώρο τοπικών αναισθητικών μονα τους ή σε συνδυασμό με οπιοειδή και την επίδρασή τους στην κινητικότητα του εντέρου μετά από μη κοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις, είναι σπάνια. Η μόνη μελέτη που αφορά τη χορήγηση μπουπιβακαΐνης και φεντανύλης μέσω θωρακικού επισκληριδίου καθετήρα (στη μέση θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης) σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θωρακοτομή, ήταν αυτή του Guha και συνεργατών<sup>6</sup>, που έδειξε τη μειωμένη γαστρική κένωση χρησιμοποιώντας την τεχνική της απορρόφησης της παρακεταμόλης. Αρκετές μελέτες και ανασκοπήσεις, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η επισκληρίδιος χορήγηση τοπικών αναισθητικών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαφορετικού τύπου κοιλιακές επεμβάσεις προάγει την καλύτερη ανάνηψη του υποκινητικού γαστρεντερικού συστήματος σε συγκριση με τη συστηματική ή επισκληρίδιο χορήγηση οπιοειδών, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος των επιπλοκών από το γαστρεντερικό σύστημα.<sup>3,9,11,12,14,38</sup> Παρόλα αυτά, η μελέτη από του Liu και συνεργατών<sup>3</sup> δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ της επισκληριδίου χορήγησης τοπικών αναισθητικών και του συνδυασμού τοπικών αναισθητικών με οπιοειδή μετά από επεμβάσεις του παχέος εντέρου, αφού και οι δυο ομάδες εκδήλωσαν ταχεία ανάνηψη της λειτουργικότητας του γαστρεντερικού συστήματος σε σχέση με τις ομάδες που έλαβαν οπιοειδή είτε συστηματικά είτε επισκληριδίως. Αυτή μάλιστα ήταν και η πρώτη μελέτη που εισήγαγε και υιοθέτησε ένα συστηματοποιημένο πρόγραμμα ανάνηψης για τον έλεγχο των παραγόντων που δεν σχετίζονται με την αναλγησία και μπορεί να επηρεάσουν το ρυθμό ανάνηψης του γαστρεντερικού συστήματος.

Η συστηματική ανασκόπηση από τον Shi και συνεργάτες<sup>9</sup> σχετικά με την επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου αναλγησίας στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος σε σύγκριση με την αναλγησία που χορηγείται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας μετά από επεμβάσεις στο πεπτικό, έδειξε ότι η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία βελτιώνει την ανάνηψη της κινητικότητας του πεπτικού ακόμα και όταν το μείγμα εμπεριέχει οπιοειδή σε συνδυασμό με

τοπικά αναισθητικά. Επιπρόσθετα, επιβεβαίωσε ότι για να εκδηλωθεί η θετική επίδραση της θωρακικής επισκληριδίου στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος, αυτή πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 2-3 ημέρες μετεγχειρητικά. Αυτά τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Πρόσθετα, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θωρακική επισκληρίδιο αναλγησία με ροπιβακαΐνη και μορφίνη είχαν ταχύτερη ανάνηψη του γαστρεντερικού συστήματος σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο ροπιβακαΐνη επισκληριδίως. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από την δράση της επισκληριδίου μορφίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου καταστέλλει την έκκριση ορμονών από τον υποθάλαμο και τη υπόφυση. Παρόλο ότι τα κύρια σημεία δράσης των οπιοειδών στην αναστολή της λειτουργίας του εντέρου είναι οι μ υποδοχείς στο περιφερικό νευρικό σύστημα,<sup>66</sup> η κεντρική αναλγητική και ορμονική δράση των οπιοειδών μπορεί επίσης να είναι σημαντική. Είναι πιθανόν η μορφίνη επισκληριδίως να μειώνει τη δράση του επινεφριδιακού συστήματος και να αναστέλλει την απάντηση στο stress άμεσα στο επίπεδο του υποθαλάμου, ενώ τα τοπικά αναισθητικά επισκληριδίως δεν μπορούν να την αναστείλουν πλήρως. Η παρούσα μελέτη δεν ερεύνησε άλλες εκβάσεις που μπορεί να σχετίζονται με τη συνολική απάντηση στο stress.<sup>5,128</sup>

Σε αυτήν τη μελέτη είχαν ελεγχθεί οι παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη μετεγχειρητική ανάνηψη του εντέρου. Όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν σε ένα συστηματοποιημένο μετεγχειρητικό πρόγραμμα, που περιελάμβανε πρώιμη σίτιση από το στόμα, πρώιμη κινητοποίηση και μείωση της χορήγησης των ενδοφλέβιων υγρών μετεγχειρητικά, και μετεγχειρητική αναλγησία με στόχο την επίτευξη VAS score < 5 για όλους τους ασθενείς. Παρόλο ότι οι ασθενείς στην ομάδα της επισκληριδίου, που ελάμβαναν ροπιβακαΐνη, είχαν μεγαλύτερη διακύμανση στο VAS score, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της έντασης του πόνου και της κινητικότητας του εντέρου.

Η δυσκολία στη σύγκριση των αποτελεσμάτων από τις διάφορες μελέτες που αφορούν την κινητικότητα του εντέρου επιτείνεται από προβλήματα μεθοδολογίας και σχεδιασμού, από έλλειψη αναφοράς του επιπέδου του αισθητικού αποκλεισμού της επισκληριδίου και αποτυχία να ελεγχθούν οι παράγοντες εκείνοι που επιδρούν στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Η κλινική εκτίμηση της συνολικής κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος επίσης παρουσιάζει δυσκολίες. Η εμφάνιση των πρώτων εντερικών ήχων δεν είναι ειδικό τεστ, ενώ η πρώτη αποβολή αερίων, αν και αποτελεί μέτρο της συντονισμένης λειτουργίας του εντέρου, αποτελεί έναν μη ειδικό δείκτη, καθώς οι ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται την αίσθηση, ειδικά όταν

είναι υπό την επίδραση του μετεγχειρητικού πόνου και της αναλγησίας.<sup>17</sup> Παρόλο που η πρώτη κένωση αναπαριστά μια ευδιάκριτη κλινική έκβαση, μπορεί να αποτελεί ένδειξη περιφερικής εντερικής εκκένωσης και όχι της συνολικής λειτουργίας του εντέρου.<sup>1,17</sup> Γι' αυτόν το λόγο, σε αυτήν τη μελέτη εκτιμήθηκε η κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος όχι μόνο από κλινικά σημεία ανάνηψης του εντέρου (κενώσεις, αποβολή αερίων, παρουσία εντερικών ήχων) αλλά και από αντικειμενικές μετρήσεις του OCTT και της μετανάστευσης των ακτινοσκοιρών σφαιριδίων με την ακτινογραφία κοιλίας (CTT).

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν ανέδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ κλινικών σημείων και των μετρήσεων του OCTT και CTT. Η μέθοδος λακτουλόζης-εκπνεόμενου H<sub>2</sub> είναι απλή, μη-επεμβατική και χρησιμοποιείται ευρέως για τον καθορισμό του χρόνου στοματοτυφλικής διάβασης. Επιπλέον, ο έλεγχος των ασθενών προεγχειρητικά επέτρεπε την αναγνώριση δυνητικά προϋπαρχόντων δυσλειτουργιών του εντέρου (ασθενείς που δεν παράγουν H<sub>2</sub>) και επιβεβαίωσε την ομογένεια των ομάδων. Ο κύριος περιορισμός της δεύτερης μεθόδου (CTT), είναι η μεγάλη φυσιολογική διακύμανση της κινητικότητας του παχέος εντέρου. Η προεγχειρητική χορήγηση 20 ακτινοσκοιρών σφαιριδίων επέτρεψε την εκτίμηση της βάσης αναφοράς της κινητικότητας του παχέος εντέρου των ομάδων. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο μέσος αριθμός εναπομείναντων σφαιριδίων μετά από 96 ώρες είναι 2.<sup>19</sup> Στην παρούσα μελέτη ενώ υπήρξε διαφορά μεταξύ προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών CTT, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων μετεγχειρητικά. Πιθανά αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι πραγματοποιήθηκαν ακτινογραφίες κοιλίας μόνο στις 96 ώρες, αντί για σειρά ακτινογραφιών μετά την κατάποση των ακτινοσκοιρών σφαιριδίων, προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση των ασθενών. Επίσης, δεν έγινε υπολογισμός του δείγματος (power analysis) με βάση τις τιμές του CTT.

Αξίζει να αναγνωριστούν και οι υπόλοιποι περιορισμοί της μελέτης. Η μελέτη διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο και δεν ήταν εξ' ολοκλήρου τυφλή. Παρόλο ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές δημογραφικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, η μελέτη περιείχε κατά κύριο λόγο άνδρες (άνδρες 27: γυναίκες 3). Οι γυναίκες γενικά παρουσιάζουν διαφορές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος και ιδιαίτερα στο χρόνο CTT. Επίσης, η μελέτη δεν είχε επαρκή αριθμό δείγματος για να εξετάσει με ακρίβεια τις διαφορές των ομάδων σε σχέση με τις δευτερογενείς εκβάσεις (VAS) οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος.



## Συμπέρασματα

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι

- τα αντικειμενικά τεστ της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος είναι ικανά να ανιχνεύσουν την καθυστερημένη κινητικότητα ολόκληρου του γαστρεντερικού συστήματος την πρώτη και τρίτη μετεγχειρητική ημέρα μετά από μείζονες θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις,
- η ενδοφλέβια χορηγήση μορφίνης μειώνει την κινητικότητα του πεπτικού κατά 2,5 φορές τη πρώτη μετεγχειρητική ημέρα σε σχέση με τη προεγχειρητική λειτουργία του.
- η συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία με ροπιβακαΐνη ή συνδυασμό ροπιβακαΐνης και μορφίνης βελτιώνει την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος σε σχέση με την ενδοφλέβια μορφίνη.
- η συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία με συνδυασμό τοπικού αναισθητικού και μορφίνης, φαίνεται να υπερέχει σε σχέση με τη συνεχή επισκληρίδιο αναλγησία με τοπικό αισθητικό μόνο όταν η κινητικότητα του πεπτικού μετράται με το OCTT τεστ (αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης)

Αυτά τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά μετά από θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, αφού αυτοί οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε αναπνευστικές επιπλοκές που μπορεί να επιδεινωθούν από την παρουσία μετεγχειρητικού ειλεού.

### ***III. ENGLISH SUMMARY***

## Background

It is well established that the motility of the gastrointestinal (GI) tract is temporarily impaired after surgery.<sup>8,11,129</sup> This effect is referred to as “postoperative ileus” (disruption of the normal coordinated movements of the gut failing the propulsion of the intestinal contents—a functional, non-mechanical obstruction of the bowel).<sup>129</sup> Numerous intraoperative and postoperative factors affect GI motility. However, the stress response to surgery may have a pivotal role as it initiates a cascade of physiological and metabolic events through activation of the sympathetic and somatic nervous system. The response begins with the initiation of general anaesthesia and lasts 3 to 4 days postoperatively depending on the anaesthetic and postoperative analgesia techniques used.<sup>60,127</sup> Adequate postoperative analgesia does not necessarily result in blocking the sympathetic response.<sup>130</sup> Epidural administration of local anaesthetics (LA) blocks the sympathetic response, whereas epidural opioids only block it partially.<sup>96,131</sup> The relative importance of spinal reflex activity, induced by surgery, postoperative pain and perioperative opioid administration for the reduction of GI motility, is not settled. The beneficial effect of epidural LA administration on postoperative GI function may be a result of the neural blockade during and after surgery, reduced opioid consumption, or both. The use of epidural analgesia, especially with LA, may accelerate the GI motility by blocking the tonic inhibitory sympathetic control, while the addition of epidural opioids may have varying effects on the GI function.<sup>132</sup>

The question whether the postoperative analgesia regime affects the GI motility in patients having thoracic surgery has not been investigated until now. This prospective randomised controlled study tested the hypothesis that postoperative thoracic epidural analgesia (TEA) with ropivacaine or a combination of ropivacaine and morphine accelerates postoperative GI function and shortens the duration of postoperative ileus following major thoracic surgery compared to intravenous (IV) morphine.

## Methods

This study was designed as a prospective, randomised double-blinded investigation. After obtaining institutional ethical approval (University Hospital of Heraklion (No 3197), Crete, Greece—Chairperson Prof M. Kalmanti-19 March 2002), we recruited forty patients.

Thirty patients scheduled for major thoracic surgery (thoracotomy), in order to diminish the direct effects of intra-abdominal surgery on the GI system. All patients provided written informed consent.

Exclusion criteria included diabetes mellitus, history of chronic pain, drug/alcohol dependence, corticosteroid use, treatment with drugs known to affect GI motility, inflammatory bowel disease, previous bowel surgery, previous history of abdominal radiation, morphine or local anesthetic allergy, ASA physical status > III, age younger than 35 or older than 85 years, presence of contraindications to insertion of an epidural catheter and severe renal and liver disease. All patients had a history of normal bowel habits.

## Outcomes

The primary outcomes of the study were:

- Orocecal transit time (OCTT),
- Colonic transit time (CTT)-radiopaque method
- Presence of bowel sounds, first flatus and first bowel movement

The secondary outcomes were the quality of analgesia with the use of visual analogue scale (VAS score).

## Randomisation

Eligible patients were randomly assigned to three groups by opening opaque sealed envelopes in the anaesthetic room prior to surgery. The groups were pre-determined by a computer-generated list of random numbers (block of 6 with 1:1:1 allocation).

The three groups were:

- **Group Ep-R:** TEA with the use of local anaesthetic (ropivacaine)
- **Group Ep-RM:** TEA with the use of combination of ropivacaine and morphine
- **Group IV-M:** intravenous administration of morphine via patient-controlled analgesia pump (PCA).

All patients received general anaesthesia. Only in the patients of the two epidural groups, the anaesthetic team inserted a thoracic epidural catheter before induction of general anaesthesia. The epidural catheters were inserted between T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> levels.

Furthermore, we followed a standardized postoperative recovery regimen (feeding, ambulation and similar pain scores) in order to control and optimize factors known to affect the recovery of GI motility. The same surgical team performed all thoracotomies.

### Measurements-data collection

#### Preoperatively

- Orocecal transit time (OCTT)
- Colonic transit time (CTT)
- Demographics

#### Perioperatively

- Epidural catheter insertion level
- Duration of surgery
- Quantity of administered drugs
- Haemodynamic data
- Volume of blood loss and fluid replacement

#### Postoperatively

- Orocecal transit time (OCTT) the first and third postoperative day
- Colonic transit time (CTT)
- Time to first flatus and first bowel movement
- Quality of analgesia
- Quantity of administered drugs
- Level of sensory block
- Haemodynamic data
- Side effects
- Discharge date

## Statistical analysis

A small pilot study demonstrated that OCTT time was increased by 270% in patients receiving continuous IV infusion of morphine  $1\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$  and PCA boluses. Based on the assumption that a 30% difference in the time of recovery of the GI function (assessed by OCTT) between the epidural groups and the IV morphine group was of clinical significance, a power analysis estimated that nine patients per group were needed to provide 80 % power and 0.05 alpha error.

Data are presented as the mean  $\pm$  SD, numbers (%), or median (interquartile range). Statistical analyses were performed using the SPSS software version 24 (IBM Corp., USA). Between-group differences for the OCTT test were analysed using General Linear Model (GLM)-repeated measures. One-way ANOVA (3 groups comparison) for parametric variables or the Kruskal-Wallis test for non-parametric variables were also used. The Fisher exact test was used to analyse categorical variables, where appropriate. Pearson's and Spearman's rho rank correlation coefficients were used for assessing the degree of association between variables. Values for  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## Results

Of the forty patients enrolled, thirty-four were randomized, and thirty completed the study (3 women and 27 men), 31 to 82 years old, ASA physical status III. The three groups did not differ significantly regarding patient demographics, type and duration of surgery, intraoperative blood loss and fluid replacement. The epidural catheter was inserted between T<sub>5</sub>-T<sub>9</sub> levels.

The preoperative OCTT and CCT tests were not different between the three groups.

The total intraoperative doses of ropivacaine between the two epidural groups did not differ statistically ( $p = 0.739$ ), in contrast to morphine that was administered via two different routes. On the whole, the OCTT demonstrated a 2.5-fold decrease of bowel motility on the first postoperative day (OCTT<sub>0</sub>  $100 \pm 64.73$  vs OCTT<sub>1</sub>  $256.16 \pm 95.59$ ). The GLM analysis of the OCTT measures revealed a significant effect between groups ( $F = 408.192$ ,  $p < 0.001$ ) and also between days ( $F = 30.126$ ,  $p < 0.001$ ). More precisely, there was a statistically significant difference in OCCT measurements between all groups (Ep-R vs Ep-RM,  $p = 0.43$  / Ep-R vs IV-M,  $p = 0.039$  / EpRM vs IV-M,  $p < 0.001$ ), as well as between days (Ep-R vs Ep-RM  $p < 0.001$  / Ep-R vs IV-M,  $p < 0.001$  / Ep-RM vs IV-M,  $p = 0.014$ ). No interaction was found between groups and OCTT tests.

There was no significant difference between groups in the migration of radiopaque markers as well as in the presence of bowel sounds and the passage of flatus on the first or third postoperative days. However, 70 % of the patients in the Ep-R group and 80 % in the Ep-RM group defecated by the third day compared to only 10 % in the IV-M group, a statistically significant finding ( $p = 0.004$ ).

Spearman's rank correlation coefficient was used to explore the relationship between defecation and presence of radiopaques on the first postoperative day ( $Rho = -0.13$ ,  $p = 0.48$  and third postoperative day ( $Rho = -0.38$ ,  $p = 0.04$ ).

The total amount of ropivacaine administered by the first and third postoperative days was not different between the epidural groups, in contrast to the amount of morphine that was much higher in the IV-M group. The correlation between total ropivacaine dose and OCTT was explored and was not significant.

Throughout the postoperative period, all patients had adequate analgesia, with no significant differences between groups for the VAS pain scores at rest or during ambulation (Table 5). The non-parametric Spearman coefficient showed no correlation between VAS rest or dynamic and the OCTT values of the first and third postoperative days.

Postoperative hemodynamic data between groups were not significantly different

All patients were discharged on the sixth postoperative day as per local surgical protocol.

## Conclusions

Objective tests demonstrated the delayed motility of the whole GI system postoperatively following thoracic surgery. They also demonstrated that continuous epidural analgesia with or without morphine improved GI motility in comparison to intravenous morphine. These differences were more pronounced on the third postoperative day.

## Βιβλιογραφία

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78:606-617.
2. Pavone V, Johnson T, Saulog PS, Sculco TP, Bottner F. Perioperative Morbidity in Bilateral One-Stage Total Knee Replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;421:155-161. doi:10.1097/01.blo.0000126309.72205.f7.
3. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology*. 1995;83(4):757-765.
4. Leslie JB, Viscusi ER, Pergolizzi J V, Panchal SJ. Anesthetic Routines: The Anesthesiologist's Role in GI Recovery and Postoperative Ileus. *SAGE-Hindawi Access to Res Adv Prev Med*. 2011:1-10. doi:10.4061/2011/976904.
5. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109-117.
6. Guha A, Scawn NDA, Rogers SA, Pennefather SH, Russell GN. Gastric emptying in post-thoracotomy patients receiving a thoracic fentanyl-bupivacaine epidural infusion. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:652-657.
7. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural Anaesthesia and Analgesia. Their role in postoperative Outcome. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1474-1506.
8. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: A preventable event. *Br J Surg*. 2000;87:1480-1493. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01595.x.
9. Shi WZ, Miao YL, Yakoob MY, et al. Recovery of gastrointestinal function with thoracic epidural vs. systemic analgesia following gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:923-932. doi:10.1111/aas.12375.
10. Steinbrook RA. Epidural Anesthesia and Gastrointestinal Motility. *Anesth Analg*. 1998;86:837-844.
11. Guay J, Nishimori M, Kopp SL. Epidural local anesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting, and pain after abdominal surgery: A cochrane review. *Anesth Analg*. 2016;123(6):1591-1602. doi:10.1213/ANE.0000000000001628.
12. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for



- gastrointestinal surgery, part 2: Consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016. doi:10.1111/aas.12651.
13. Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche 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):1-56. doi:10.1002/14651858.cd001893.
  14. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous Lidocaine Versus Thoracic Epidural Analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2011. doi:10.1097/AAP.0b013e31820d4362.
  15. Basse L, Madsen JL, Kehlet H. Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg*. 2001;88(11):1498-1500. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01916.x.
  16. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome Effect of postoperative pain relief on surgical stress responses. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):62-72.
  17. van Bree SHW, Bemelman WA, Hollmann MW, et al. Identification of Clinical Outcome Measures for Recovery of Gastrointestinal Motility in Postoperative Ileus. *Ann Surg*. 2014. doi:10.1097/SLA.0b013e318293ee55.
  18. Wutzke K, Heine W, Plath C, et al. Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-[ CO 2 -and the lactulose H 2 -breath test in humans.
  19. Evans RC, Kamm MA, Hinton JM, Lennard-Jones JE. The normal range and a simple diagram for recording whole gut transit time. *Int J Colorectal Dis*. 1992;7:15-17. doi:10.1007/BF01647654.
  20. Βασιλάκης Σ-Ι. ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας; 2001. <http://www.litsas.gr/book.asp?BookID=202>.
  21. Venara A, Neunlist M, Slim K, et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg*. 2016;153(6):439-446. doi:10.1016/j.jviscsurg.2016.08.010.
  22. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining Postoperative Ileus: Results of a Systematic Review and Global Survey. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(5):962-972. doi:10.1007/s11605-013-2148-γ.
  23. Mattei P, Rombeau JL. Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. In: *World Journal of Surgery*. Vol 30. ; 2006:1382-1391. doi:10.1007/s00268-005-0613-9.

24. Baig MK, Wexner SD. Postoperative Ileus: A Review. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(4):516-526. doi:10.1007/s10350-003-0067-9.
25. Goldstein JL, Matuszewski K a, Delaney CP, et al. Inpatient Economic Burden of Postoperative Ileus Associated with Abdominal Surgery in the United States. *P&T*. 2007;32(2):82-90.
26. Kehlet H, Williamson R, Buchler MW, Beart RW. A survey of perceptions and attitudes among European surgeons towards the clinical impact and management of postoperative ileus. *Color Dis*. 2005;7(3):245-250. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00763.x.
27. van Bree SH, Bemelman W a, Hollmann MW, et al. Identification of clinical outcome measures for recovery of gastrointestinal motility in postoperative ileus. *Ann Surg*. 2014;259(4):708-714. doi:10.1097/SLA.0b013e318293ee55.
28. Livingston EH, Passaro EP. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci*. 1990;35(1):121-132. doi:10.1007/BF01537233.
29. Ogilvy AJ, Smith G. The gastrointestinal tract after anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995;10:35-42.
30. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr*. 2015;34(3):367-376. doi:10.1016/j.clnu.2015.01.016.
31. Bauer AJ, Boeckxstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(SUPPL. 2):54-60. doi:10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x.
32. Luckey A, Livingston E, Taché Y. Mechanisms and Treatment of Postoperative Ileus. *Arch Surg*. 2003;138:206-214.
33. Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut*. 2009. doi:10.1136/gut.2008.169250.
34. The FO, Bennink RJ, Ankum WM, et al. Intestinal handling-induced mast cell activation and inflammation in human postoperative ileus. *Gut*. 2008;57(1):33-40. doi:10.1136/gut.2007.120238.
35. Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, et al. Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti-inflammatory actions via  $\alpha 7$ nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. doi:10.1136/gut.2010.227546.
36. Berghmans T, Hulsewé K, Buurman W, Luyer M. Stimulation of the autonomic nervous system in colorectal surgery: a study protocol for a randomized controlled trial.

doi:10.1186/1745-6215-13-93.

37. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3). doi:10.1002/14651858.CD004929.pub3.
38. Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts M-A, Okrainec A, Mcleod RS. Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Programs for Patients Having Colorectal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Trials. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:2321-2329. doi:10.1007/s11605-009-0927-2.
39. Kehlet H, Dahl JB. Anesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003;362:1921-1928.
40. Sasselli V, Pachnis V, Burns AJ. The enteric nervous system. *Dev Biol.* 2012;366(1):64-73. doi:10.1016/j.ydbio.2012.01.012.
41. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):286-294. doi:10.1038/nrgastro.2012.32.
42. Scratcherd T, Grundy D. The physiology of intestinal motility and secretion. *Br J Anaesth.* 1984;56:3-16.
43. Hedges A, Turner P. Beta-receptors in human isolated smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1969;37(2):547P-548P. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4390676>. Accessed September 20, 2017.
44. Browning KN, Travagli RA. Central Nervous System Control of Gastrointestinal Motility and Secretion and Modulation of Gastrointestinal Functions. In: *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014:1339-1368. doi:10.1002/cphy.c130055.
45. Camilleri M, Linden DR. REVIEW Measurement of Gastrointestinal and Colonic Motor Functions in Humans and Animals. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;2:412-428. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.04.003.
46. Bond Jr. JH, Levitt MD, Prentiss R. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H<sub>2</sub>) measurements. *J Lab Clin Med.* 1975;85(4):546-555. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1120927>.
47. Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, Garagnani B, Malaguti P. Lactulose hydrogen breath test in orocecal transit assessment - Critical evaluation by means of scintigraphic method. *Dig Dis Sci.* 1994;39(7):1505-1510. doi:10.1007/BF02088056.
48. Ranjan P, Bansal N, Sachdeva M, Jain P, Arora A. Assessment and interpretation of colonic transit using solid markers. *JIMSA.* 2012;25(1):35-37.
49. Arhan P, Devroede Ghis, Jehannin B, et al. Segmental Colonic Transit Time\*. *Am Soc Colon*

- Rectal Surg.* 1981;24(8):625-629.
50. Hinton JM, Lennard-Jones JE, Young a C. A ne method for studying gut transit times using radioopaque markers. *Gut.* 1969;10:842-847. doi:10.1136/gut.10.10.842.
  51. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology.* 1987;92:40-47. doi:10.1016/0016-5085(87)90837-7.
  52. Pomerri F, Frigo AC, Grigoletto F, Dodi G, Muzzio PC. Error count of radiopaque markers in colonic segmental transit time study. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(2):56-59. doi:10.2214/AJR.07.2278.
  53. Abrahamsson H, Antov S. Accuracy in assessment of colonic transit time with particles: How many markers should be used? *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(11):1164-1169. doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01543.x.
  54. von Känel R, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Effect of beta2-adrenergic receptor functioning and increased norepinephrine on the hypercoagulable state with mental stress. *Am Heart J.* 2002;144(1):68-72. doi:S0002870302000455 [pii].
  55. Sweetland S, Green J, Liu B, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;339:b4583. doi:10.1136/bmj.b4583.
  56. Wirtz PH, Redwine LS, Baertschi C, Spillmann M, Ehlert U, von Känel R. Coagulation activity before and after acute psychosocial stress increases with age. *Psychosom Med.* 2008;70(4):476-481. doi:10.1097/PSY.0b013e31816e03a5.
  57. Gidron Y, Gilutz H, Berger R, Huleihel M. Molecular and cellular interface between behavior and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res.* 2002;56(1):15-21. doi:10.1016/S0008-6363(02)00537-0.
  58. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative  $\beta$  blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;372(9654):1962-1976. doi:10.1016/S0140-6736(08)61560-3.
  59. Aitkenhead AR. Anesthesia and the gastrointestinal system. Review Article. *Eur J Anaesthesiol.* 1988;5:73-112.
  60. Aitkenhead AR. ANAESTHESIA AND BOWEL SURGERY. *Br J Anaesth.* 1984;56:95-101.
  61. Greenwood-Van Meerveld B, Gardner CJ, Little PJ, Hicks GA, Dehaven-Hudkins DL. Preclinical studies of opioids and opioid antagonists on gastrointestinal function.

- Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(Suppl. 2):46-53. doi:10.1111/j.1743-3150.2004.00555.x.
62. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(s2):17-28. doi:10.1111/j.1743-3150.2004.00554.x.
63. Ασκητοπούλου Ε, Παπαϊωάννου Α. *Εγχειρίδιο Αναισθησιολογίας Περιεγχειρητικής Φροντίδας*. ΣΕΑΒ; 2015.
64. Davis MP. The opioid bowel syndrome: a review of pathophysiology and treatment. *J Opioid Manag.* 1(3):153-161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315419>. Accessed October 4, 2017.
65. Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(2):181-194. doi:10.1517/13543784.16.2.181.
66. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003;63(7):649-671. doi:10.2165/00003495-200363070-00003.
67. Kromer W. Endogenous Opioids, the Enteric Nervous System and Gut Motility. *Dig Dis.* 1990;8(6):361-373. doi:10.1159/000171269.
68. Manara L, Bianchetti A. The Central and Peripheral Influences of Opioids on Gastrointestinal Propulsion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1985;25(1):249-273. doi:10.1146/annurev.pa.25.040185.001341.
69. Shook JE, Pelton JT, Hruby VJ, Burks TF. Peptide opioid antagonist separates peripheral and central opioid antitransit effects. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;243(2).
70. Frantzides CT, Cowles V, Salaymeh B, Tekin E, Condon RE. Morphine effects on human colonic myoelectric activity in the postoperative period. *Am J Surg.* 1992;163(1):144-8; discussion 148-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1733363>.
71. Ferraz AAB, Cowles VE, Condon RE, Schulte WJ. Opioid and nonopioid analgesic drug effects on colon contractions in monkeys. *Dig Dis Sci.* 1995;40(7):1417-1419. doi:10.1007/BF02285185.
72. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1276-1282. doi:10.1016/S0140-6736(02)08266-1.
73. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014;259(6):1056-1067. doi:10.1097/SLA.0000000000000237.
74. Carli F, Kehlet H, Baldini G, et al. Evidence Basis for Regional Anesthesia in Multidisciplinary

- Fast-Track Surgical Care Pathways. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(1):63-72.  
doi:10.1097/AAP.0b013e31820307f7.
75. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD004088. doi:10.1002/14651858.CD004088.pub2.
  76. Yeoh Emily CY, Salicath Jon H, Bennett Michael H. Patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia for pain following intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3). doi:10.1002/14651858.CD010434.
  77. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg*. 1988;75(6):557-562.  
doi:10.1002/bjs.1800750618.
  78. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008;143(10):990-9; discussion 1000. doi:10.1001/archsurg.143.10.990.
  79. Kavanagh B, Katz J, Sandler A. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology*. 1994;81(3):735-759. doi:10.1167/8.5.1.
  80. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(11):575-585. doi:10.1097/EJA.000000000000137.
  81. Greene N. Area of differential block in spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine. *Anesthesiology*. 1958;19(1):45-50.
  82. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H, et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*. 1999;88(4):701-709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10195508>. Accessed October 4, 2017.
  83. Scott AM, Starling JR, Ruscher AE, et al. Thoracic versus lumbar epidural anesthesia's effect on pain control and ileus resolution after restorative proctocolectomy. *Surgery*. 1996;120(4):688-697. doi:10.1016/S0039-6060(96)80018-3.
  84. Niimi Y, Ichinose F, Saegusa H, Nakata Y, Morita S. Echocardiographic evaluation of global left ventricular function during high thoracic epidural anesthesia. *J Clin Anesth*. 1997;9(2):118-124. doi:10.1016/S0952-8180(97)00234-1.
  85. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Strömlad SO, Ricksten SE. Thoracic

- epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg*. 1990;71(6):625-630. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240635>. Accessed October 4, 2017.
86. Jakobsen C-J. High Thoracic Epidural in Cardiac Anesthesia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;19(1):38-48. doi:10.1177/1089253214548764.
  87. Ginosar Y, Weiniger CF, Kurz V, Babchenko A, Nitzan M, Davidson E. Sympathectomy-mediated vasodilatation: A randomized concentration ranging study of epidural bupivacaine. *Can J Anesth*. 2009;56(3):213-221. doi:10.1007/s12630-008-9036-z.
  88. Hopf HB, Weissbach B, Peters J. High thoracic segmental epidural anesthesia diminishes sympathetic outflow to the legs, despite restriction of sensory blockade to the upper thorax. *Anesthesiology*. 1990;73(5):882-889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240678>.
  89. Lundin S, Wallin BG, Elam M. Intraneural recording of muscle sympathetic activity during epidural anesthesia in humans. *Anesth Analg*. 1989;69(6):788-793. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2556060>.
  90. Mark A. The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(1):90-102. doi:10.1016/S0735-1097(83)80014-X.
  91. Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Ovid Technologies I. *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
  92. Carli F, Halliday D. Modulation of protein metabolism in the surgical patient. Effect of 48-hour continuous epidural block with local anesthetics on leucine kinetics. *Reg Anesth*. 21(5):430-435. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896003>. Accessed October 7, 2017.
  93. Segawa H, Mori K, Kasai K, Fukata J, Nakao K. The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1996;82(6):1215. doi:10.1213/00000539-199606000-00020.
  94. Hill AG. Initiators and propagators of the metabolic response to injury. *World J Surg*. 2000;24(6):624-629. doi:10.1007/s002689910103.
  95. Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: Overview. *World J Surg*. 2000;24(6):705-711. doi:10.1007/s002689910113.
  96. Fant F, Tina E, Sandblom D, et al. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal

- but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth*. 2013;110(5):747-757. doi:10.1093/bja/aes491.
97. Brandt MR, Fernades A, Mordhorst R, Kehlet H. Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Br Med J*. 1978;1(6120):1106. doi:10.1136/bmj.1.6120.1106.
  98. Christensen T, Waaben J, Lindeburg T, Vesterberg K, Vinnars E, Kehlet H. Effect of epidural analgesia on muscle amino acid pattern after surgery. *Acta Chir Scand*. 1986;152(0001-5482 (Print)):407-411.
  99. Carli F, Emery PW. Intra-operative epidural blockade with local anaesthetics and postoperative protein breakdown associated with hip surgery in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34(4):263-266. doi:10.1111/j.1399-6576.1990.tb03082.x.
  100. Carli F, Halliday D. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology*. 1997;86(5):1033-1040. doi:10.1097/00000542-199705000-00005.
  101. Schricker T, Wykes L, Carli F. Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(3):E646-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950834>.
  102. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, et al. Multimodal perioperative management--combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition--reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1594-1600. doi:10.1097/00000539-200106000-00049.
  103. Delalande JP, Le Page JL, Perramant M, Lozac'h P, Tanguy RL. Influence of epidural anaesthesia on protein sparing in major visceral surgery. *Influ l'anesthésie péridurale sur l'épargne azotée postopératoire en Chir viscérale majeure*. 1984;3(1):16-21. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0021318110&partnerID=40&md5=ad1fc0674ff61d822156ea7f61974f0b>.
  104. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, et al. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1521-1527. doi:10.1213/01.ANE.0000184287.15086.1E.
  105. Qu D-M, Jin Y-F, Ye T-H, Cui Y-S, Li S-Q, Zhang Z-Y. [The effects of general anesthesia combined with epidural anesthesia on the stress response in thoracic surgery]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(5):408-411.



<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12820919>.

106. Sala C, García-Granero E, Molina MJ, García J V., Lledo S. Effect of epidural anesthesia on colorectal anastomosis: A tonometric assessment. *Dis Colon Rectum*. 1997;40(8):958-961. doi:10.1007/BF02051205.
107. Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, et al. The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg*. 1999;88(2):402-406. doi:10.1213/00000539-199902000-00034.
108. Ai K, Kotake Y, Satoh T, Serita R, Takeda J, Morisaki H. Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduces portal vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits. *Anesthesiology*. 2001;94(2):263-269. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176091>.
109. Daudel F, Freise H, Westphal M, et al. Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. *Shock*. 2007;28(5):610-614. doi:10.1097/shk.0b013e31804f584a.
110. Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):859-568. doi:10.1093/bja/aer339.
111. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(5):587-594. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01290.x.
112. Al-Rawi OY, Pennefather SH, Page RD, Dave I, Russell GN. The effect of thoracic epidural bupivacaine and an intravenous adrenaline infusion on gastric tube blood flow during esophagectomy. *Anesth Analg*. 2008;106(3):884-887. doi:10.1213/ane.0b013e318164f153.
113. Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M. Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br J Anaesth*. 2002;89(3):446-451. doi:10.1093/bja/aef208.
114. Pathak D, Pennefather SH, Russell GN, et al. Phenylephrine infusion improves blood flow to the stomach during oesophagectomy in the presence of a thoracic epidural analgesia. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2013;44(1):130-133. doi:10.1093/ejcts/ezs644.
115. Liu SS. Anesthesia and Analgesia for Colon Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(1):52-57. doi:10.1016/j.rapm.2003.10.019.
116. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*.

- 2000;321:1-12. doi:10.1136/bmj.321.7275.1493.
117. Marret E, Remy C, Bonnet F, et al. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2007;94:665-673. doi:10.1002/bjs.5825.
  118. Levy BF, Tilney HS, Dowson HMP, Rockall TA. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. *Color Dis*. 2010;12(1):5-15. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01799.x.
  119. Lai R, Lu Y, Li Q, Guo J, Chen G, Zeng W. Risk factors for anastomotic leakage following anterior resection for colorectal cancer: The effect of epidural analgesia on occurrence. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(4):485-492. doi:10.1007/s00384-012-1585-5.
  120. Michelet P, D'Journo X-B, Roch A, et al. Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest*. 2005;128(5):3461-3466. doi:10.1378/chest.128.5.3461.
  121. Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(8):1083-1089.
  122. Steinberg RB, Liu SS, Wu CL, et al. Comparison of ropivacaine-fentanyl patient-controlled epidural analgesia with morphine intravenous patient-controlled analgesia for perioperative analgesia and recovery after open colon surgery. *J Clin Anesth*. 2002;14(8):571-577. doi:10.1016/S0952-8180(02)00451-8.
  123. Taqi a, Hong X, Mistraletti G, Stein B, Charlebois P, Carli F. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. *Surg Endosc*. 2007;21(2):247-252. doi:10.1007/s00464-006-0069-5.
  124. Zingg U, Miskovic D, Hamel CT, Erni L, Oertli D, Metzger U. Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection : Benefit with epidural analgesia. *Surg Endosc*. 2009;23(2):276-282. doi:10.1007/s00464-008-9888-x.
  125. Bredtmann RD, Herden HN, Teichmann W, et al. Epidural analgesia in colonic surgery: Results of a randomized prospective study. *Br J Surg*. 1990;77:638-642.
  126. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, et al. *Comparison of Intravenous or Epidural Patient-Controlled Analgesia in the Elderly after Major Abdominal Surgery*. Vol 92.; 2000. doi:10.1097/00132586-200106000-00023.

127. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, et al. Perioperative morbidity in patients randomised to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiol* . 1993;79(3):422-434.
128. Nielsen TH, Nielsen HK, Husted SE, Hansen SL, Olsen KH, Fjeldborg N. Stress response and platelet function in minor surgery during epidural bupivacaine and general anaesthesia: Effect of epidural morphine addition. *EUR J ANAESTHESIOL*. 1989;6(6):409-417.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L19270124>.
129. Resnick J, Greenwald D, Brandt L. Delayed gastric emptying and postoperative ileus after nongastric abdominal surgery. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:751-762.
130. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The Role of Epidural Anesthesia and Analgesia in Surgical Practice. *Ann Surg*. 2003;238(5):663-673.  
doi:10.1097/01.sla.0000094300.36689.ad.
131. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2015. doi:10.1016/j.aat.2015.07.002.
132. Guay J, Nishimori M, Kopp S. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. July 2016. doi:10.1002/14651858.CD001893.pub2.

## ***IV. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ***

## I. Γενικές πληροφορίες

Όνοματεπώνυμο	Αργυρώ Ζουμπρούλη
Ημερομηνία γέννησης	06/09/1973
Τόπος γέννησης	Αθήνα- Ελλάδα
Εθνικότητα	Ελληνική
Διεύθυνση	43 Bawtree Close, Surrey, UK
Email	<a href="mailto:azoumprouli@gmail.com">azoumprouli@gmail.com</a> <a href="mailto:Argyro.Zoumprouli@stgeorges.nhs.uk">Argyro.Zoumprouli@stgeorges.nhs.uk</a>

## II. Ιατρικοί τίτλοι

Πτυχίο Ιατρικής	Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης	Δεκέμβριος 1998
Τίτλος λήψης ειδικότητας	Υγειονομική υπηρεσία Ηρακλείου Κρήτης	Απρίλιος 2004
GMC full registration	General Medical Council-UK	Φεβρουάριος 2003
GMC specialist register	General Medical Council-UK	Φεβρουάριος 2005
Εξειδίκευση στη Νευροαναισθησία	St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK	Απρίλιος 2006
Associate fellow	Royal College of Anaesthetists, UK	2011

### III. Εκπαίδευση & κλινικό έργο

1999-2003	Ειδικευόμενη αναισθησιολογίας-Αναισθησιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου
2003 (6 μήνες)	Κλινικά εκπαιδευόμενη ιατρός στη μονάδα εντατικής θεραπείας-Clinical fellow in Intensive Care Unit- St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK
2003 (6 μήνες)	Ειδικευόμενη αναισθησιολογίας-Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό κέντρο, Αθήνα.
2004-2005	Κλινικά εκπαιδευόμενη ιατρός στην παιδιατρική μονάδα εντατικής-Clinical Fellow in Paediatric Intensive Care- St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK
2005 (6 μήνες)	Κλινικά εκπαιδευόμενη ιατρός στην Νευροαναισθησία - Clinical Fellow in Neuroanaesthesia-St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK
2005-2006 (6 μήνες)	Κλινικά εκπαιδευόμενη ιατρός στην Νευροαναισθησία - Clinical Fellow in Neuroanaesthesia-National Hospital for Neurology and Neurosurgery
2006 - σήμερα	Επιμελήτρια Νευροαναισθησίας & Μονάδας Εντατικής Θεραπείας-Consultant in Neuroanaesthesia & Neuro Intensive Care Unit-St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK
2009-2015	Διευθύντρια ομάδας δωρεάς οργάνων-Clinical Lead for Organ Donation-St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK
2011-σήμερα	Διευθύντρια νοτιο-ανατολικής περιφέρειας για τη δωρεά οργάνων- Regional Lead for Organ Donation (South East), UK
2013-2016	Διευθύντρια Κλινικής Νευροαναισθησίας -Clinical Lead for Neuroanaesthesia-St George's University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

2016-σήμερα

Διευθύντρια κέντρου κλινικής προσομοίωσης - Clinical Lead  
for Simulation-St George's University Hospital NHS  
Foundation Trust, London, UK

#### IV. Επιστημονικές εταιρείες

Μέλος των:

- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, UK
- Royal College of Anaesthetists
- Neuroanaesthesia Society of Great Britain and Ireland, UK
- Difficult Airway Society, UK
- National Organ Donation Committee, UK



## V. Επιστημονικό έργο

### Εισηγήσεις-Ομιλίες σε συνέδρια

1. April 2000: Effects of Halothane or Sevoflurane on QTc dispersion during volatile induction of anaesthesia in children. 8<sup>th</sup> Annual meeting with the Austrian International Congress, Austria Center.
2. October 2000: Smoking and neuromuscular transmission during the use of cis-Atracurium. 6<sup>th</sup> Congress of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Athens.
3. May 2001: Critical incidence during endotracheal intubation of a premature neonate. A case report. 14<sup>th</sup> Hellenic Congress of Anesthesiology, Thessalonica.
4. May 2001: Anaesthetic management of a patient with severe ischaemic heart disease and non-responding thyrotoxic crises. 14<sup>th</sup> Hellenic Congress of Anesthesiology, Thessalonica.
5. May 2001: Induction and maintenance of anaesthesia with Sevoflurane in patients with Myasthenia Gravis. 14<sup>th</sup> Hellenic Congress of Anesthesiology, Thessalonica.
6. 2002: The effect of body weight loss on QTc interval in morbidly obese patients. 10<sup>th</sup> ESA anniversary meeting and 24<sup>th</sup> EAA annual meeting of Euroanaesthesia.
7. April 2004: The prognostic value of HRV for severe bradycardia during spinal anaesthesia. 13<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiology, Paris.
8. June 2007: The prognostic value of baroreflex sensitivity for severe bradycardia during spinal anaesthesia. Euroanaesthesia, Munich, Germany
9. April 2009: Heart Rate Variability and risk factors for the presentation of bradycardia during spinal anaesthesia. 22<sup>nd</sup> Hellenic congress of Statistics, Chania, Crete Greece.
10. May 2009: Enteral Feeding in Neurointensive Care. Annual Scientific Meeting of the Neuroanaesthesia Society of Great Britain and Ireland, Liverpool, UK **(Oral presentation)**.
11. May 2009: Census of Oral Healthcare Practices on Neurointensive Care Units in the United Kingdom and Ireland. Annual Scientific Meeting of the Neuroanaesthesia Society of Great Britain and Ireland, Liverpool, UK
12. June 2009: Risk factors for severe bradycardia during spinal anaesthesia. Euroanaesthesia, Milan, Italy.

13. February 2010: A Survey of Neurosurgical Intensive Care Nurses' perceptions of appropriate treatment of a patient assigned "DNAR". 6<sup>th</sup> Euro Neuro Congress, Porto Portugal.
14. February 2012: Acute spinal cord injuries – the Neuroanaesthetic perspective: 7<sup>th</sup> Euro Neuro Congress, Vienna, Austria.
15. February 2012: The only thing certain in life is death and taxes. 7<sup>th</sup> Euro Neuro Congress, Vienna, Austria.
16. February 2012: (Organs) Wanted! But dead or alive? Documentation of brain stem death (Abstract). 7<sup>th</sup> Euro Neuro Congress, Vienna, Austria.
17. September 2012: Simulation based training in organ donor management. 2012 European Organ Donation Congress, Science Needs a Heart, 24<sup>th</sup> ETCO-EDC, Dubrovnik.
18. September 2012: Organ donation and active withdrawal of care: NICE Guidelines 3<sup>rd</sup> Annual Controversies in Critical Care, London, UK (**Oral presentation**).
19. September 2013: Training in Anaesthesia for Organ Retrieval: A Role for E-learning? R. Campbell, A. Rigby, T. Bishop, M. Johnson, D. Abell, A. Zoumprouli. The National Donation and Transplantation Congress: *Past, Present and Future*. Warwick, UK
20. September 2013: From Donor to recipient. The National Donation and Transplantation Congress: *Past, Present and Future*. Warwick, UK (**Oral presentation**)
21. April 2014: A retrospective audit of the management of patients with spinal cord injury over a 30-month period and implementation of an Integrated Care Pathway. G Giannitopoulos, X Watson, M Karatzi, A Zoumprouli. 8<sup>th</sup> Euro Neuro Congress, Istanbul, Turkey
22. April 2014: Single Centre Retrospective Review of Peripartum Admissions to a Specialist Neurointensive Care Unit. Rebecca Campbell, Rachel Savine, Alex Trimmings, Miguel Lopez, Argyro Zoumprouli, Daniela Mathew. 8<sup>th</sup> Euro Neuro Congress, Istanbul, Turkey.
23. April 2014: A retrospective audit of the management of patients with spinal cord injury over a 30-month period and implementation of an Integrated Care Pathway. G Giannitopoulos, X Watson, M Karatzi, A Zoumprouli. NASGBI
24. October 2015: Integrated Care Pathway for Spinal Cord Injury. C. Fiandero, N.Gibson, G. Giannitopoulos, A. Zoumprouli. Society for Neuroscience in Anaesthesiology and Critical care, San Diego, California.
25. May 2016: Team work: ISCOPE study. A.Zoumprouli, M.C.Papadopoulos. NACCSGBI Annual Scientific Meeting, Southampton, UK (**Invited speaker -Oral Presentation**).

26. May 2016: Internationalisation of Simulation-Based Medical Education (SBME); a prospective realist evaluation of a programme conducted in two culturo-linguistic environments. Liotiri, Snelgrove, Gosling, Zoumprouli, Mcanulty. Euroanaesthesia 2016, London UK.
27. June 2016: Do ideas travel well? Or, are they lost in Translation? The journey of Metamorphosis in an educational package traveled abroad. Developing a new Train the Trainer in Simulation Curriculum: a transnational collaboration. Liotiri, Chatzimichali, Zoumprouli, Gosling, Mcanulty, Snelgrove. 22<sup>nd</sup> Annual meeting of SESAM, Lisbon, 2016.
28. September 2016: Evaluation of the Deceased Donation Simulation Course for Intensive Care Medicine Trainees. Dale Gardiner, Argyro Zoumprouli, Dan Harvey. National Organ Donation Congress, Warwick, UK.
29. September 2016: Catastrophic Brain Injury Pathway: Does it improve Brain Stem Testing rates? P. Kailainathan, J. Cox, A. Bell, A. Sherrington, A. Zoumprouli. National Organ Donation Congress, Warwick, UK. **(Oral presentation)**
30. September 2016: Making withdrawal in theatre work for everyone- we have always done it this way, what's there to worry about? A. Zoumprouli. National Organ Donation Congress, Warwick, UK. **(Invited speaker)**
31. March 2017: Neuroprotection. A. Zoumprouli. 22<sup>nd</sup> Panhellenic congress of Anaesthesiology, Athens, Greece **(Invited international speaker)**
32. March 2017: Airway management and spinal cord injuries. A. Zoumprouli. 22<sup>nd</sup> Panhellenic congress of Anaesthesiology, Athens, Greece **(Invited international speaker)**

### Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

**Συνολικά citations: 178/ h-index: 7**

1. Chatzimichali A, **Zoumprouli A**, Astyrakaki E, Maniadaakis M, Askitopoulou H. The prognostic value of baroreflex sensitivity for severe bradycardia during spinal anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology. 2007, June; 24(Sup 39):93
2. Sharaf S, Shaw M, **Zoumprouli A**, Element, D. Adult pre-operative sickle cell testing: Local variation among anaesthetists of different grades. European Journal of Anaesthesiology. 2008 May/June; 25 (Sup 44):230

3. Ramessur S, Dinsmore J, **Zoumprouli A**. Hyperglycaemia and cerebral oedema in a patient with a meningioma receiving dexamethasone. *Anaesthesia*. 2011 Feb; 66(2):127-31
4. Chatzimichali A, **Zoumprouli A**, Metaxari M, Apostolakis I, Daras T, Tzanakis N, Askitopoulou H. Heart rate variability may identify patients who will develop severe bradycardia during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Feb;55(2):234-41.
5. Werndle MC, **Zoumprouli A**, Sedgwick P, Papadopoulos MC. Variability in the treatment of acute spinal cord injury in the United Kingdom: results of a national survey. *J Neurotrauma*. 2012 Mar 20; 29(5):880-8.
6. Werndle MC, Crocker M, **Zoumprouli A**, Papadopoulos MC. Modified acrylic cranioplasty for large cranial defects. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Sep; 114(7): 962-4.
7. Kigozi M, Grant K, **Zoumprouli A**. The only thing certain in Life is death and Taxes: Clinician Diagnosis and documentation off death (Abstract). *EJA*. 2012 Feb; 29(Sup 49)
8. Kigozi M, Grant K, **Zoumprouli A**. (Organs) Wanted! But dead or alive? Documentation of brain stem death (Abstract). *EJA*. 2012 Feb; 29(Sup 49)
9. Coles J, Smith L, Chatzimichali A, **Zoumprouli A**. Simulation Based Training in Deceased organ donor management improves confidence levels of specialist nurses in Organ Donation (United Kingdom experience). *Organs, Tissues & Cells* (16) 33-36,2013.
10. Werndle MC, Saadoun S, Phang I, Czosnyka M, Varsos GV, Czosnyka ZH, Smielewski P, Jamous A, Bell BA, **Zoumprouli A**, Papadopoulos MC. Monitoring of spinal cord perfusion pressure in acute spinal cord injury: initial findings of the injured spinal cord pressure evaluation study. *Crit. Care Med*. 2014 Mar; 42(3):646-55.
11. Lim S, **Zoumprouli A**. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Puerperium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;84:e4
12. Phang I, Werndle MC, Saadoun S, Varsos G, Czosnyka M, **Zoumprouli A**, Papadopoulos MC. Expansion duroplasty improves intraspinal pressure, spinal cord perfusion pressure, and vascular pressure reactivity index in patients with traumatic spinal cord injury: injured spinal cord pressure evaluation study. *J Neurotrauma*. 2015 Jun 15;32(12):865-74.
13. Varsos GV, Werndle MC, Czosnyka ZH, Smielewski P, Koliass AG, Phang I, Saadoun S, Bell BA, **Zoumprouli A**, Papadopoulos MC, Czosnyka M. Intraspinal pressure and spinal cord perfusion pressure after spinal cord injury: an observational study. *J Neurosurg Spine*. 2015 Dec; 23(6):763-71.
14. Phang I, **Zoumprouli A**, Saadoun S, Papadopoulos MC. Safety profile and probe placement

- accuracy of intraspinal pressure monitoring for traumatic spinal cord injury: Injured Spinal Cord Pressure Evaluation study. *J Neurosurg Spine*. 2016 Apr 29:1-8.
15. Werndle MC, Saadoun S, Phang I, Czosnyka M, Varsos G, Czosnyka Z, Smielewski P, Jamous A, Bell BA, **Zoumprouli A**, Papadopoulos MC. Measurement of Intraspinal Pressure After Spinal Cord Injury: Technical Note from the Injured Spinal Cord Pressure Evaluation Study. *Acta Neurochir Suppl*. 2016;122:335-8.
  16. Czosnyka M, Varsos GV, Czosnyka ZH, Smielewski P, Saadoun S, Jamous A, Bell BA, **Zoumprouli A**, Werndle MC, Papadopoulos MC. Waveform Analysis of Intraspinal Pressure After Traumatic Spinal Cord Injury: An Observational Study (O-64). *Acta Neurochir Suppl*. 2016; 122:323-8.
  17. Phang I, **Zoumprouli A**, Papadopoulos M, Saadoun S. Microdialysis to Optimise cord perfusion and drug delivery in spinal cord. *Annals of Neurology*. 2016 August; 80(4)522-531.
  18. Phang I, **Zoumprouli A**, Saadoun S, Papadopoulos M. Safety profile and probe placement accuracy of intraspinal pressure monitoring for traumatic spinal cord injury: Injured Spinal Cord Pressure Evaluation study. *J Neurosurg Spine*. 2016 September; 25(3);398-405
  19. Chen S, Phang I, **Zoumprouli A**, Papadopoulos M, Saadoun S. Metabolic profile of injured human spinal cord determined using surface microdialysis. *J Neurochem*. 2016 October; 139(5)700-705.
  20. **Zoumprouli A**, Chatzimichali A, Papadimitriou S, Papaioannou A, Xynos E, Askitopoulou H. Gastrointestinal motility following thoracic surgery: the effect of thoracic epidural analgesia. A randomised controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2017 Oct;16;17(1):139. doi: 10.1186/s12871-017-0427-y.
  21. Gallagher MJ, **Zoumprouli A**, Phang I, Schwab JM, Kopp MA, Liebscher T, Papadopoulos MC, Saadoun S. Markedly Deranged Injury Site Metabolism and Impaired Functional Recovery in Acute Spinal Cord Injury Patients With Fever. *Crit Care Med*. 2018 Apr 6. doi: 10.1097/CCM.0000000000003134. [Epub ahead of print]

## Συμμετοχή σε επιστημονικά βιβλία

1. Cerebral Blood Flow – Book Chapter in Essentials of Neurointensive Care-Oxford university Press. 2017
2. Brain stem testing-Book Chapter in Critical Care Survival Kit – Marban Libros -2017
3. Organ Donation-Book Chapter in Critical Care-Marban Libros-2017
4. Brain stem testing-Book Chapter in Critical Care-Marban Libros-2017
5. Organ Donation-Book Chapter in Critical Care – Marban Libros-2017
6. Συμμετοχή στην ελληνική μετάφραση: Advanced Paediatric Life Support. The practical approach. Fourth edition. Advanced life support group. Kevin Mackway-Jones, Elizabeth Molyneux, Barbara Phillips, Susan Wieteska. 2007

## Οργάνωση σεμιναρίων / ημερίδων

- **Σεπτέμβριος 2013:** Ημερίδα με θέμα: Ανθρώπινος παράγοντας και ασφάλεια συστημάτων υγείας. Χρήση κλινικής προσομοίωσης- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου (σε συνεργασία με την αναισθησιολογική κλινική). Ηράκλειο Κρήτης.
- **Ιανουάριος 2016:** 2ημερο σεμινάριο κλινικής προσομοίωσης (Train the trainer) - Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου (σε συνεργασία με την αναισθησιολογική κλινική). Ηράκλειο Κρήτης.
- **Δεκέμβριος 2017:** μονοήμερο σεμινάριο εκπαιδευτών κλινικής προσομοίωσης (Advanced Train the Trainer) – Ελληνική αναισθησιολογική εταιρεία. Αθήνα.
- **Δεκέμβριος 2017:** 2ημερο σεμινάριο κλινικής προσομοίωσης (Train the trainer) – Νοσοκομείο Αλεξάνδρα- σε συνεργασία με την Ελληνική εταιρεία αναισθησιολογίας. Αθήνα.

## VI. Ενδιαφέροντα-δραστηριότητες

- Κάτοχος διπλώματος αυτόνομων καταδύσεων ανοικτής θάλασσας (PADI Open Water Diver) από το 2006.
- Ενασχόληση με την αθλητική ποδηλασία δρόμου-συμμετοχή σε οργανωμένες αθλητικές ημερίδες μακρών αποστάσεων.
- Κάτοχος Level 1-3 City & Guilds Photography & photo manipulation-completed professional level with distinction.

## **V. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ**



RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Gastrointestinal motility following thoracic surgery: the effect of thoracic epidural analgesia. A randomised controlled trial

Argyro Zoumprouli<sup>1\*</sup> , Aikaterini Chatzimichali<sup>2</sup>, Stamatios Papadimitriou<sup>3</sup>, Alexandra Papaioannou<sup>2</sup>, Evaghelos Xynos<sup>4</sup> and Helen Askitopoulou<sup>5</sup>

## Abstract

**Backgrounds:** Impairment of gastrointestinal (GI) motility is an undesirable but inevitable consequence of surgery. This prospective randomised controlled study tested the hypothesis that postoperative thoracic epidural analgesia (TEA) with ropivacaine or a combination of ropivacaine and morphine accelerates postoperative GI function and shortens the duration of postoperative ileus following major thoracic surgery compared to intravenous (IV) morphine.

**Methods:** Thirty patients scheduled for major thoracic surgery were randomised to three groups. All patients had bowel motility assessments 1 week preoperatively. All patients received general anaesthesia. Group Ep-R received TEA with ropivacaine; group Ep-RM received TEA with ropivacaine and morphine and group IV-M received IV morphine via patient controlled analgesia pump (PCA). Bowel motility was assessed by clinical examination in addition to oro-cecal transit time (OCTT) on the first and third postoperative days and colonic transit time (CTT).

**Results:** Overall the OCTT demonstrated a 2.5-fold decrease in bowel motility on the first postoperative day. The OCTT test revealed statistically significant differences between all groups (Ep-R vs Ep-RM,  $p = 0.43$ /Ep-R vs IV-M,  $p = 0.039$  / Ep-RM vs IV-M,  $p < 0.001$ ). Also, very significant differences were found in the OCCT test between days (Ep-R vs Ep-RM,  $p < 0.001$ /Ep-R vs IV-M,  $p < 0.001$  / Ep-RM vs IV-M,  $p = 0.014$ ). There were no significant differences in the CTT test or the clinical signs between groups. However, 70% of the patients in the Ep-R group and 80% in the Ep-RM group defecated by the third day compared to only 10% in the IV-M group, ( $p = 0.004$ ).

**Conclusions:** Objective tests demonstrated the delayed motility of the whole GI system postoperatively following thoracic surgery. They also demonstrated that continuous epidural analgesia with or without morphine improved GI motility in comparison to intravenous morphine. These differences were more pronounced on the third postoperative day.

**Trial registration:** ISRCTN number: 11953159, retrospectively registered on 20/03/2017.

**Keywords:** Perioperative medicine and outcome, Thoracic epidural analgesia, Postoperative Ileus, Oro-cecal transit time, Ropivacaine, Morphine

\* Correspondence: azoumprouli@gmail.com

<sup>1</sup>Anaesthetic Department, St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Blackshaw Road, London SW17 0QT, UK

Full list of author information is available at the end of the article



## Background

Impairment of gastrointestinal (GI) motility is an undesirable but inevitable consequence of abdominal or other surgery that delays recovery and may prolong hospital stay [1, 2]. This effect, referred to as postoperative ileus (POI), is defined as a transient disruption of the normal coordinated movements of the gut preventing the effective transit of the intestinal contents to varying degrees [3]. The aetiology of this functional, non-mechanical obstruction of the bowel is complex, primarily associated with the surgical stress response, and also with activated reflex arcs of sympathetic activity to surgical injury and postoperative pain [4]. The stress response initiates a cascade of acute physiological, metabolic and inflammatory events that start with the initiation of general anaesthesia and last 3 to 4 days postoperatively, depending on the type of the anaesthetic and postoperative analgesia techniques [5, 6].

TEA can enhance bowel motility by producing a sympathectomy that leaves the parasympathetic innervation of the gut unopposed, and also by providing pain relief, thus diminishing the systemic stress response [7–12].

Postoperative analgesia with IV morphine has a negative effect on bowel propulsion, through activation of the peripheral  $\mu$ -receptors of the gut [13]. Further, TEA with opioids versus combination of opioids and local anaesthetics (LAs) has conflicting effects on the activation of the sympathetic response [14]. The positive effect of TEA on gut motility becomes clearer by a multimodal standardised recovery programme [1, 11, 13, 15] and extending TEA for longer than 2 days [7, 9].

Most studies of gastrointestinal dysfunction use clinical indicators to assess POI. However, clinical indicators such as the time to first flatus or stools, correlate poorly with the recovery of the GI function, as they may mirror rectal emptying [16, 17]. More objective measures of GI function are the OCTT measured by lactulose  $H_2$ -breath test, a non-invasive method based on the metabolic release of  $H_2$  in the human colon and the CTT of radiopaque markers determined by abdominal X-rays at specified times [18, 19].

The present prospective randomised controlled study tested the hypothesis that postoperative thoracic epidural analgesia with ropivacaine or a combination of ropivacaine and morphine accelerates postoperative GI function and shortens the duration of POI following major thoracic surgery compared to IV morphine. The primary outcome measures used were the OCTT, the CTT and the presence of bowel sounds, flatus and stools, while a secondary outcome measure was the visual analogue (VAS) pain score.

## Methods

This prospective randomised controlled study, was approved by the ethics committee of the University Hospital of Heraklion, Greece (No 3197, 19 March 2002). The study was performed between March 2002 and January 2009 and was registered retrospectively (20/03/2017) at ISRCTN registry system with registration number: ISRCTN11953159. All patients provided written informed consent. Only patients undergoing major thoracic surgery (thoracotomy) were recruited in order to avoid the confounding direct effect of intra-abdominal surgery on the GI system. Furthermore, a standardised postoperative recovery regimen of feeding, ambulation and pain score targets was followed, with the purpose of controlling and optimising factors that affect the recovery of GI function. The exclusion criteria were diabetes mellitus, history of chronic pain, drug/alcohol dependence, corticosteroid use, treatment with drugs known to affect GI motility, inflammatory bowel disease, previous bowel surgery, previous history of abdominal radiation, morphine or local anaesthetic allergy, ASA physical status > III, age younger than 30 or older than 85 years, presence of contraindications to insertion of an epidural catheter and severe renal and liver disease. All patients had a history of normal bowel habits. Eligible patients were randomly assigned to three groups by opening opaque sealed envelopes in the anaesthetic room prior to surgery. The groups were pre-determined by a computer-generated list of random numbers (block of 6 with 1:1:1 allocation).

### Preoperative period

All patients underwent standard preoperative assessment and received teaching on how to score pain and to report side effects. In addition, they were informed about postoperative tests, feeding and early ambulation, as well as postoperative visits from different teams. 1 h before surgery, all patients received premedication with intramuscular  $0.07 \text{ mg.kg}^{-1}$  midazolam. On arrival to the anaesthetic room, each patient was randomised in one of three analgesic groups: group Ep-R, ropivacaine epidurally, group Ep-RM a combination of ropivacaine and morphine epidurally and group IV-M IV morphine by PCA. In groups Ep-R and Ep-RM a thoracic epidural was performed before induction of general anaesthesia between the levels  $T_{5-9}$  using loss of resistance technique with an 18G Tuohy needle and a 20G epidural catheter was inserted 3–5 cm into the epidural space. After negative aspiration of blood and cerebrospinal fluid, a test dose of 3 ml of lidocaine 2% containing adrenaline  $5 \text{ mcg.ml}^{-1}$  was injected through the catheter.

### Intra-operative period

General anaesthesia was induced in all patients with intravenous fentanyl  $1.5\text{--}2 \text{ mcg.kg}^{-1}$ , propofol  $1.5\text{--}3 \text{ mg.kg}^{-1}$

followed by rocuronium  $0.6 \text{ mg.kg}^{-1}$  or cis-atracurium  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Intubation of the trachea was performed using a Robertshaw left-sided double lumen endotracheal tube. Following the placement of the patient in the lateral right or left decubitus position, the correct tracheal and bronchial tube position was confirmed by a fiberoptic bronchoscope.

Anaesthesia was maintained with an oxygen/air mixture and either propofol continuous infusion or sevoflurane administration. 20 min before the surgical incision group Ep-R received the first epidural bolus of 5 ml of 0.5% ropivacaine ( $5 \text{ mg.ml}^{-1}$ ), group Ep-RM received 5 ml of 0.5% ropivacaine and 3 mg of morphine in 8 ml of sterile normal saline 0.9%, and group IV-M received an IV bolus of  $0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$  morphine. Neuromuscular blockade was maintained with rocuronium or cisatracurium boluses, as needed and monitored with a train of four stimuli from a peripheral nerve stimulator. Intraoperative monitoring also included pulse oximetry, electrocardiography, end-tidal  $\text{CO}_2$ , invasive arterial pressure and urinary output. All patients were placed on a water-warming mattress. Blood pressure and heart rate were maintained at  $\pm 20\%$  of preoperative baseline values throughout the operation with the use of phenylephrine boluses of 40 mcg, as required. Patients received further epidural or IV boluses according to analgesic requirements and group allocation. Intraoperative blood loss (from suction and weighted surgical dressings) was recorded and replaced by crystalloids, colloids and blood products according to individual needs and departmental policy.

At the end of surgery neuromuscular blockade was reversed using neostigmine 2.5 mg in combination with glycopyrrolate 0.5 mg, and the double lumen tube was removed. Patients were then transferred to the post-anaesthesia care unit, where they remained for at least 2 h for monitoring and clinical observation. Invasive arterial pressure monitoring was removed before patients' transfer to the surgical ward. The same surgical team performed the surgery on all patients and did not take part in the collection of study data.

#### Postoperative analgesia regimes

At the end of the surgical procedure, an epidural or an IV infusion was started according to group allocation. Group Ep-R received a continuous epidural infusion of ropivacaine 0.2% ( $2 \text{ mg.ml}^{-1}$ ) at a rate of  $5\text{--}8 \text{ ml.h}^{-1}$ , with boluses of 2 ml of the same solution and a 20-min lockout interval via a PCA pump. Group Ep-RM received a continuous epidural infusion of ropivacaine 0.15% ( $1.5 \text{ mg.ml}^{-1}$ ) with morphine  $0.05 \text{ mg.ml}^{-1}$  at a rate of  $5\text{--}7 \text{ ml.h}^{-1}$ , with boluses of 2 ml of the same solution and a 20-min lockout interval via a PCA pump. Group IV-M received a continuous IV infusion of

morphine of  $1 \text{ mg.ml}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , with boluses of 0.5–1 mg and a 15-min lockout interval also via a PCA pump.

Both patients and the research team were double blinded for the epidural groups and unblinded for the group IV-M. Only the Acute Pain Team was aware of the solutions administered and was allowed to give extra boluses accordingly, if and when needed, so that analgesia was titrated to a VAS score at rest of  $<5$  (on a 10-point scale, where 0 = no pain, 10 = worst possible pain). The level of epidural block was evaluated by loss of pain sensation to pinprick. No other analgesics were used. The analgesic regimes were continued until at least the third postoperative day.

#### Postoperative evaluation of GI regime

On the first postoperative morning, all patients were started on a standardised low-fat diet. Mobilisation was commenced from the first postoperative day. The surgical, acute pain and research teams visited the patients independently twice a day to optimise and monitor the postoperative course and care. The surgical team decided patients' discharge.

In all patients GI motility was assessed on the first and third postoperative days by two objective tests: (a) OCTT using the hydrogen ( $\text{H}_2$ ) breath test and (b) CTT using radiopaque markers, and also by subjective tests: (a) the passage of flatus (b) defecation and (c) the presence of bowel sounds.

The OCTT was evaluated by the lactulose -  $\text{H}_2$  breath test, a non-invasive method widely used for quantifying the OCTT. The OCTT test measures the time (in minutes) taken for lactulose to reach the caecum. Lactulose is a synthetic disaccharide that cannot be absorbed in humans and therefore passes unchanged to the colon where it is fermented by bacteria. The  $\text{H}_2$  produced by fermentation, passes into the blood stream and therefore can be measured in the exhaled breath from the lungs. The OCCT the point at which  $\text{H}_2$  is increased in the exhaled breath.

Patients were advised to fast for at least 12 h prior to the breath test and to avoid fibre rich food for 24 h. The day of the test, the subjects were fasting and the exhaled  $\text{H}_2$  concentrations in breath were measured in parts per million (ppm) by an electrochemical detector (Lactoscreen, Hoek Loos, Schiedam, The Netherlands) following an oral load of 10 g lactulose (diluted in 200 ml of water) at time 0 and every 15 min thereafter for up to 4 h, or when the subject reached an increment of 10 ppm  $\text{H}_2$ . The detector was calibrated using samples of room air (undetectable  $\text{H}_2$ ) and a standard gas mixture containing 100 ppm  $\text{H}_2$  (automated process). Before the test the patient was rested for at least 1 min. Breath samples were collected by aspirating aliquots of end-expiratory air into 20 ml plastic syringes with a three-way stopcock. The measurements were conducted in

the sitting position in a quiet, well-ventilated room, without physical activity during the test. The OCTT test was performed at three times: (a) 1 week before surgery (OCTT<sub>0</sub>), (b) on the first postoperative morning (OCTT<sub>1</sub>) and (c) on the third postoperative morning (OCTT<sub>3</sub>).

The CTT was evaluated by plain abdominal radiographs taken 4 days after the ingestion of 20 radiopaque markers consisting of 1–2 mm of hollow radiopaque polyethylene tubing. The markers were ingested 1 week before surgery (CCT<sub>0</sub>) and on the first postoperative morning (CCT<sub>1</sub>). The measurement of the total number of markers retained after 96 h assessed the progression of radiopaque markers along the large bowel, giving an indication of CTT.

#### Data collection

OCTT was recorded 1 week and the CTT 4 days preoperatively. Patient demographics were also recorded during the preoperative period. The total intraoperative amounts (in mg) of epidural ropivacaine and epidural or IV morphine were recorded, as well as the level of the thoracic epidural catheter placement, the duration of surgery, blood loss, and intraoperative fluid replacement.

During the postoperative period, both the acute pain and the research teams collected data independently until patient discharge. Postoperative colonic motility was evaluated by the OCTT and CTT tests as well as by the clinical signs of the first passage of flatus, faeces and the first presence of bowel sounds. The amount (in mg) of epidural ropivacaine and epidural or IV morphine administered, the VAS pain scores and the upper and lower sensory levels (pinprick sensation) of the epidural blockade were recorded, as well as blood pressure, heart rate and respiratory rate measurements. The VAS scores were measured at rest (VAS rest) and on mobilisation (VAS dynamic), on the first, second, and third postoperative days. The patients were monitored for side effects such as nausea, vomiting, pruritus, sedation, motor or sensory block, hypotension, bradycardia and respiratory depression and treated appropriately.

#### Statistical analysis

A small pilot study demonstrated that OCTT time was increased by 270% in patients receiving continuous IV infusion of morphine 1 ml.h<sup>-1</sup> and PCA boluses. Based on the assumption that a 30% difference in the time of recovery of the GI function (assessed by OCTT) between the epidural groups and the IV morphine group was of clinical significance, a power analysis estimated that nine patients per group were needed to provide 80% power and 0.05 alpha error.

Data are presented as the mean ± SD, numbers (%), or median (interquartile range). Statistical analyses were performed using the SPSS software version 24 (IBM Corp.,

USA). Between-group differences for the OCTT test were analysed using General Linear Model (GLM) – repeated measures. One-way ANOVA (3 groups comparison) for parametric variables or the Kruskal–Wallis test for non-parametric variables were also used. The Fisher exact test was used to analyse categorical variables, where appropriate. Pearson's and Spearman's rho rank correlation coefficients were used to assess the degree of association between variables. Values for  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

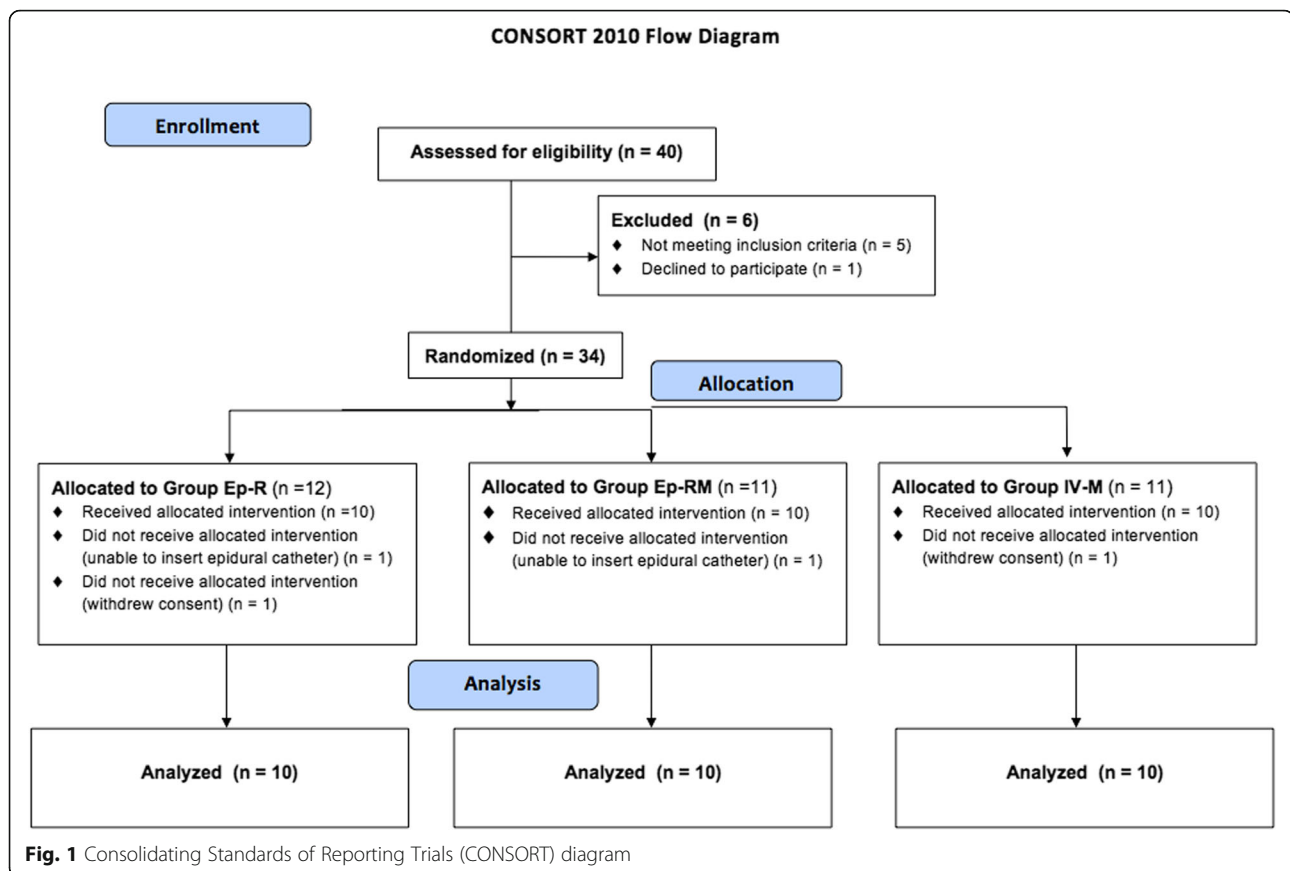
#### Results

Of the 40 patients enrolled, 34 were randomised (Fig. 1), and 30 completed the study (3 women and 27 men), 31 to 82 years old, ASA physical status III.

The three groups did not differ significantly regarding patient demographics, type and duration of surgery, intraoperative blood loss and fluid replacement (Table 1). Intraoperatively, none of the patients had obvious vagal damage. The epidural catheter was inserted between T<sub>5</sub>–T<sub>9</sub> levels. The upper sensory level of the block in the epidural groups had a median at T<sub>4</sub> (T<sub>3</sub>–T<sub>5</sub>), while the lower sensory level had a median at T<sub>9</sub> (T<sub>8</sub>–T<sub>11</sub>) (Table 1). No patient experienced postoperative motor blockade.

The preoperative OCTT and CCT tests were not different between the three groups ( $p = 0.44$  and  $p = 0.28$  respectively) (Table 2). The total intraoperative doses of ropivacaine between the two epidural groups did not differ statistically ( $p = 0.739$ ), in contrast to morphine that was administered via two different routes (Table 3). On the whole, the OCTT demonstrated a 2.5-fold decrease of bowel motility on the first postoperative day (OCTT<sub>0</sub> 100 ± 64.73 vs OCTT<sub>1</sub> 256.16 ± 95.59). The GLM analysis of the OCTT measures revealed a significant effect between groups ( $F = 408.192$ ,  $p < 0.001$ ) and also between days ( $F = 30.126$ ,  $p < 0.001$ ). More precisely, there was a statistically significant difference in OCTT measurements between all groups (Ep-R vs Ep-RM,  $p = 0.43$ /Ep-R vs IV-M,  $p = 0.039$ /Ep-RM vs IV-M,  $p < 0.001$ ), as well as between days (Ep-R vs Ep-RM,  $p < 0.001$  / Ep-R vs IV-M,  $p < 0.001$ /Ep-RM vs IV-M,  $p = 0.014$ ). No interaction was found between groups and OCTT tests (Fig. 2).

There was no significant difference between groups in the migration of radiopaque markers (Table 2), as well as in the presence of bowel sounds and the passage of flatus on the first or third postoperative days. However, 70% of the patients in the Ep-R group and 80% in the Ep-RM group defecated by the third day compared to only 10% in the IV-M group, a statistically significant finding ( $p = 0.004$ ) (Table 2). Spearman's rank correlation coefficient was used to explore the relationship between defecation and presence of radiopaques on the



first postoperative day ( $Rho = -0.13$ ,  $p = 0.48$  and third postoperative day ( $Rho = -0.38$ ,  $p = 0.04$ ).

The total amount of ropivacaine administered by the first and third postoperative days was not different between the epidural groups, in contrast to the amount of morphine that was much higher in the IV-M group (Table 3). The correlation between total ropivacaine dose and OCTT was explored and was not significant (Table 4). Throughout the postoperative period, all patients had adequate analgesia, with no significant differences between groups for the VAS pain scores at rest or during ambulation (Table 5). The non-parametric Spearman coefficient showed no correlation between VAS rest or dynamic and the OCTT values of the first and third postoperative days.

Postoperative hemodynamic data between groups were not significantly different (Table 1). All patients were discharged on the sixth postoperative day as per local surgical protocol.

## Discussion

The key finding of the present controlled randomised study was that all patients undergoing major thoracic surgery had significantly reduced GI motility both on the first and the third postoperative days regardless of

the postoperative analgesic technique used. GI motility recovered faster in patients who received TEA with ropivacaine and morphine in a standardised recovery programme compared to TEA with ropivacaine alone or IV morphine. The objective OCTT test of GI mobility revealed that although the effect of the TEA was beneficial from the first postoperative day, it became more pronounced on the third postoperative day.

POI is an important common clinical problem following abdominal surgery [20, 21], but also extra-abdominal procedures [2, 22] or noxious stimuli [23]. Since the early nineteenth century, it has been known that stressful, centrally acting stimuli have marked effects on the GI tract. Incision of the peritoneum inhibits the migrating myoelectric complex (MMC) activity, while prolonged inhibition is present after bowel manipulation [23]. To avoid the direct effect on the GI tract from bowel manipulation and local bowel inflammation factors, we only enrolled patients scheduled for major thoracotomy.

All general anaesthetics and short-acting opioids used for induction and maintenance of anaesthesia depress GI motility, but their effects are not prolonged or significant [1]. It is well established that the

**Table 1** Demographic and perioperative data

	Group Ep-R	Group Ep-RM	Group IV-M	<i>p</i> -value
Age (yr)	63 ± 10	59 ± 13	61 ± 11	0.79
Weight (kg)	76 ± 14	75 ± 12	79 ± 10	0.71
Height (cm)	176 (175–182)	179.5 (178–184)	178.50 (176–182)	0.65
Estimated blood loss (ml)	200 (200–600)	475 (100–600)	200 (100–500)	0.83
Duration of surgery (min)	153 ± 53	175 ± 84	188 ± 82	0.58
Fluids Crystalloids (ml.kg <sup>-1</sup> )	26 ± 16	37 ± 23	26 ± 13	0.31
Fluids Colloids (ml.kg <sup>-1</sup> )	10 ± 7	14 ± 11	10 ± 11	0.55
Epidural details				
Level of epidural catheter	T <sub>6</sub> ( <i>n</i> = 2) T <sub>7</sub> ( <i>n</i> = 4) T <sub>8</sub> ( <i>n</i> = 4)	T <sub>5</sub> ( <i>n</i> = 1) T <sub>6</sub> ( <i>n</i> = 4) T <sub>7</sub> ( <i>n</i> = 4) T <sub>9</sub> ( <i>n</i> = 1)	NA	–
Upper Sensory level	T <sub>2</sub> ( <i>n</i> = 1) T <sub>3</sub> ( <i>n</i> = 2) T <sub>4</sub> ( <i>n</i> = 4) T <sub>5</sub> ( <i>n</i> = 1) T <sub>6</sub> ( <i>n</i> = 1)	T <sub>3</sub> ( <i>n</i> = 2) T <sub>4</sub> ( <i>n</i> = 5) T <sub>5</sub> ( <i>n</i> = 3)	NA	–
Lower sensory level	T <sub>8</sub> ( <i>n</i> = 4) T <sub>9</sub> ( <i>n</i> = 1) T <sub>11</sub> ( <i>n</i> = 2) T <sub>12</sub> ( <i>n</i> = 1) L <sub>3</sub> ( <i>n</i> = 1)	T <sub>8</sub> ( <i>n</i> = 3) T <sub>9</sub> ( <i>n</i> = 3) T <sub>10</sub> ( <i>n</i> = 3) T <sub>11</sub> ( <i>n</i> = 1)	NA	–
Total sensory levels blocked	7 (5–8)	6 (5–6)	NA	0.13
Type of surgery				
Lobectomy	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 8	–
Mass resection	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 1	–
Thoracic wall tumour	–	–	<i>n</i> = 1	–
Side effects				
Orthostatic hypotension	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1	–	–
Nausea	–	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 1	–
Pruritus	–	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 2	–
Drowsiness	–	–	<i>n</i> = 1	–
SBP <sub>1</sub>	119 ± 16	128 ± 18	129 ± 15	0.361
DBP <sub>1</sub>	69 ± 10.31	73 ± 10	72 ± 12	0.393
HR <sub>1</sub>	83 ± 7	78 ± 7	83 ± 11	0.431
SBP <sub>3</sub>	122 ± 11	124 ± 24	128 ± 16	0.362
DBP <sub>3</sub>	69 ± 7	69 ± 8	77 ± 22	0.679
HR <sub>3</sub>	84 ± 5	83 ± 14	78 ± 32	0.827

Data are expressed as mean ± SD, median (interquartile range) or absolute values. *p* values <0.05 represent statistically significant results. (*Ep-R* Epidural Ropivacaine, *Ep-RM* Epidural Ropivacaine and Morphine, *IV-M* Intravenous Morphine, *SBP*<sub>1,3</sub> systolic blood pressure on 1st and 3rd postoperative day respectively, *DBP*<sub>1,3</sub> diastolic blood pressure on 1st and 3rd postoperative day respectively, *HR*<sub>1,3</sub> heart rate on 1st and 3rd postoperative day respectively)

systemic or epidural administration of opioids decreases gastric emptying, affects MMC activity of the small bowel and decreases propulsive waves in the colon [1, 23, 24]. Equally, the epidural administration

of local anaesthetics blocks afferent and efferent inhibitory reflexes, increases splanchnic blood flow and exhibits anti-inflammatory effects via the systemic absorption [10]. However, although extensive epidural

**Table 2** GI motility evaluation results

	Group Ep-R	Group Ep-RM	Group IV-M	<i>p</i> -value
Radiopaques <sub>0</sub> (n)	2 (1–3)	1 (0–3)	5 (1–18)	0.28
Radiopaques <sub>4</sub> (n)	11 (2–18)	12.5 (1–18)	17 (10–19)	0.41
Defecation <sub>1</sub> (%)	10%	0%	0%	0.35
Defecation <sub>3</sub> (%)	70%	80%	10%	<b>0.004</b>

Values are expressed as median (interquartile range), or proportions as indicated. *p* values <0.05 represent statistically significant results (bold). (*Ep-R* Epidural Ropivacaine, *Ep-RM* Epidural Ropivacaine and Morphine, *IV-M* Intravenous Morphine, *Radiopaques<sub>0</sub>* number of radiopaques preoperatively, *Radiopaques<sub>4</sub>* number of radiopaques postoperatively)

blockade with LAs can prevent the endocrine and metabolic responses to surgery in the pelvis and lower limbs, in thoracic surgery it is not possible to block completely the stress response even with a block up to the C<sub>6</sub> dermatome [5].

Data about the epidural administration of LAs and the combination of LAs and opioids on GI function following non-abdominal surgery are sparse. The only study of mid-TEA with fentanyl and bupivacaine following thoracotomy is that of Guha et al., who demonstrated reduced gastric emptying, using the paracetamol absorption technique [6]. Several studies and reviews have concluded that the epidural administration of local anaesthetics in patients undergoing different types of abdominal surgery provides a faster recovery of the GI hypomotility compared with the systemic or epidural administration of opioids without any increased risk of GI complications [3, 9, 11, 12, 14, 20]. However, the study by Liu et al. showed no difference between epidural LAs and the combination of epidural LAs and opioids following colon surgery, but both groups showed faster return of GI function than those with systemic or epidural opioids [3]. This was one of the first studies to include a standardised recovery programme to control non-analgesic factors that may influence the rate of GI recovery. Furthermore, a systematic review by Shi et al. of the effect of thoracic epidural analgesia vs. systemic analgesia on the recovery of GI function following GI

surgery presented evidence that TEA (compared to systemic analgesia) improved the recovery of GI function after GI procedures even when the analgesic regime included opioids in combination with LAs [9]. In addition, it showed that for the TEA to have a beneficial effect on the motility of the gut, it should be administered for at least 2–3 days after surgery [9]. These findings are in agreement with our findings, which showed that both TEA groups with ropivacaine or ropivacaine and morphine were superior to IV morphine in particular on the third postoperative day.

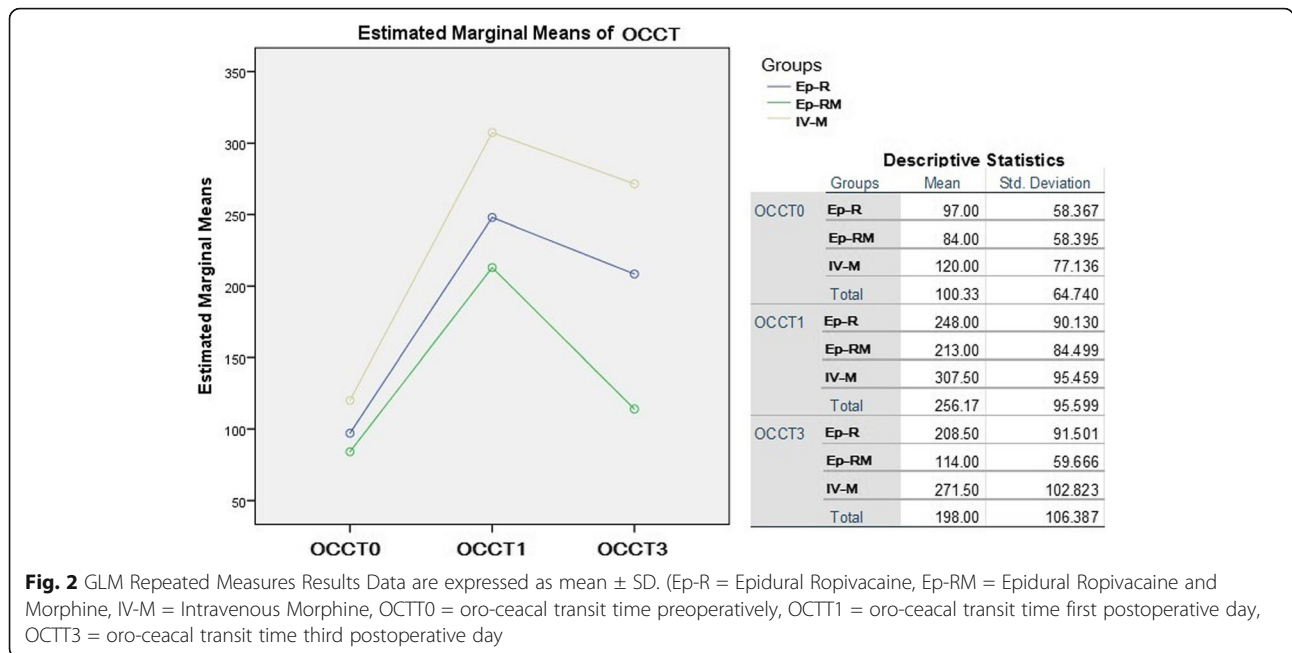
The present study also demonstrated that patients receiving TEA with ropivacaine and morphine had faster GI recovery compared to those receiving TEA with ropivacaine alone. This finding can be explained by the effect of epidural morphine on the central nervous system, where opioids suppress hypothalamic and pituitary hormone secretion. Although the primary sites of opioid inhibition of the GI function are on the  $\mu$ -receptors in the peripheral nervous system [24], the central analgesic and hormonal effects of opioids may also be important. It is possible that epidural morphine decreases the activity of the adrenocortical system and blocks the stress response directly at the hypothalamic level, while epidural LAs cannot block it completely. The present study did not explore other outcomes that may be related to the overall stress response [5, 25].

Perioperative factors of importance in the control of postoperative recovery as well as a multimodal approach to postoperative care should be considered in all studies of the effects of postoperative analgesia on surgical outcomes [12, 20]. In this study, factors known to affect postoperative gut recovery were controlled, with the only exception being the administration of the anticholinergic glycopyrrolate and the acetylcholinesterase inhibitor neostigmine at the end of the operation. Although a fixed dose of neuromuscular reversal was administered, further comparison of glycopyrrolate mcg.kg<sup>-1</sup> and neostigmine mg.kg<sup>-1</sup> with OCTT did not reveal any correlation. The single dose of these two

**Table 3** Total amount of ropivacaine and morphine administered in the three groups

	Group Ep-R	Group Ep-RM	Group IV-M	<i>p</i> -values
Ropivacaine (mg)				(Ep-R vs Ep-RM)
Intra-operatively	106 (90–125)	115 (100–135)	–	0.739
1st post-op day	390 ± 112	338 ± 112	–	0.353
3st post-op day	1014 (680–1328)	823 (673–861)	–	0.123
Morphine (mg)				(Ep-R vs IV-M)
Intra-operatively	–	3.5 (3–4)	8 (5–10)	<b>0.029</b>
1st post-op day	–	11 ± 1.5	52 ± 18	<b>&lt;0.001</b>
3st post-op day	–	28 (26–32)	114 (108–125)	<b>&lt;0.001</b>

Data are expressed as mean ± SD or median (interquartile range). *P* values <0.05 represent statistically significant results (bold). (*Ep-R* Epidural Ropivacaine, *Ep-RM* Epidural Ropivacaine and Morphine, *IV-M* Intravenous Morphine)



agents was so small that it is unlikely to have produced a clinically significant sustained effect in the postoperative period. All patients of this study participated in a structured postoperative programme that included early oral intake, early mobilisation and reduction of postoperative administration of IV fluids, with postoperative analgesia aimed to achieve a VAS score of 5. Although patients in the Ep-R group had large variations in VAS score, no correlation was found between pain scores and GI motility.

The difficulty in comparing results from different studies on GI motility is increased by problems of methodology and design, lack of reporting the level of sensory block and failure to control factors known to affect the GI tract. Clinical assessment of the overall GI motility also presents difficulty. The time to first bowel sounds is not a specific test, while the time to passage of first flatus, although a measure of coordinated bowel function, is an insensitive marker, as patients usually

overlook the sensation when influenced by wound pain and analgesic medications [17]. Whilst the time to the first passage of stools represents a clear clinical endpoint, it may indicate only distal bowel emptying and not the function of the entire gut [1, 17]. Other tests, such as the scintigraphic imaging investigations of radio-labelled meals used for the assessment of GI recovery have been shown to be relatively independent of the clinical markers used to evaluate resolution of the ileus [15, 17, 18]. For this reason, in the present study we assessed GI motility not only by clinical signs of bowel recovery (flatus, bowel sounds, defecation), but also by measuring the OCTT and the migration of radiopaque markers by abdominal radiographs. It is noteworthy that our findings showed no correlation between the clinical bowel signs and the OCTT and CTT data.

The lactulose H<sub>2</sub>-breath test is a simple, non-invasive method widely used for quantifying the OCTT, where the substance (lactulose) and dose (10 g) used in a controlled diet setting improves the reliability of the test [18]. In addition, testing subjects preoperatively allowed

**Table 4** Spearman's rho rank correlation coefficient (Rho) between total mg of ropivacaine administered epidurally and OCTT

Ropivacaine (mg)	OCTT <sub>1</sub>	OCTT <sub>3</sub>
Intraoperatively	Rho = -0.49 p = 0.005	Rho = -0.31 p = 0.093
1st postoperative day	Rho = -0.32 p = 0.083	Rho = -0.4 p = 0.03
3rd postoperative day	Rho = -0.29 p = 0.12	Rho = -0.43 p = 0.02

Values close to +1 or -1 indicate strong association between variables. p values <0.05 represent statistically significant results. OCTT<sub>1</sub> oro-cecal transit time the first postoperative day, OCTT<sub>3</sub> oro-cecal transit time the third postoperative day

**Table 5** VAS pain scores (0–10) at rest and during ambulation on the first (VAS<sub>1</sub>) and third (VAS<sub>3</sub>) postoperative days

	Group Ep-R	Group Ep-RM	Group IV-M	p-value
VAS <sub>1</sub> rest	1 (0–4)	1 (0–2)	2 (1–3)	0.35
VAS <sub>3</sub> rest	2 (1–4)	0 (0–1)	2 (2–4)	0.09
VAS <sub>1</sub> dynamic	5 (3–8)	4 (3–5)	5 (3–7)	0.71
VAS <sub>3</sub> dynamic	6 (5–6)	4 (3–5)	5 (4–6)	0.22

Values are expressed as median (interquartile range). p values <0.05 represent statistically significant results. (Ep-R Epidural Ropivacaine, Ep-RM Epidural Ropivacaine and Morphine, IV-M Intravenous Morphine)



identification of potential, pre-existing gut abnormalities ( $H_2$ -non producers) and confirmed the homogeneity of the cohort. The main limitation of the second objective test used, the CTT, is the physiological variability in colonic movement. The preoperative administration of 20 radiopaque markers allows for the evaluation of the baseline colonic transit time with an exponential rate of disappearance of the markers. The mean number of markers retained in the healthy colon 3 days after indigestion is reported as 2 [19]. In the present study although there was a difference between preoperative and postoperative CTT, no difference was shown between groups. This may be because we performed only one X-ray (rather than a series of daily X-rays) in order to minimise radiation exposure and discomfort to our patients or that the study was underpowered to detect the difference.

Several other limitations must be acknowledged. The study was monocentric and half blinded. Although there were no demographic differences between the groups, the study included mainly men (men 27: women 3). Women have slightly different rates of gut motility especially regarding the CTT. Also, the study was underpowered to assess the secondary outcomes (VAS) scores which could have an effect on gut motility.

## Conclusions

The present study showed that objective tests are capable of detecting the delayed motility of the whole GI system on the first and third postoperative days after thoracic surgery. It also demonstrated that continuous epidural analgesia with ropivacaine or combination of ropivacaine and morphine improved GI motility in comparison to intravenous morphine. This is particularly important following thoracic surgery, as these patients are prone to pulmonary complications, which can be exacerbated by postoperative ileus.

## Abbreviations

ANOVA: Analysis of variance; ASA: American society of anesthesiologists; CTT: Colonic transit time; GI: Gastrointestinal; GLM: Generalised linear model; IV: Intravenous; LAs: Local anesthetics; MMC: Migrating myoelectric complex; OCTT: Orocaecal transit time; PCA: Patient controlled analgesia; POI: Postoperative ileus; TEA: Thoracic epidural analgesia; VAS: Visual analogue scale

## Acknowledgements

We would like to thank the department of Thoracic surgery (University Hospital of Heraklion, Crete) for their help with patient recruitment and performing all the surgical procedures involved in the study. We would also like to acknowledge professor G. Mavrommatis and Dr. E. Semaltianou (Aristotle University of Thessaloniki) for their advice and help with the statistical analysis.

## Funding

Anesthesiology department, University Hospital of Heraklion, Crete.

## Availability of data and materials

The data supporting the findings will be shared upon reasonable request to the corresponding author.

## Authors' contributions

AZ: study design, data acquisition, analysis and interpretation of data and writing of the article, responsible for archiving the study files, AC: analysis and interpretation of data and writing of the article, SP: data acquisition and analysis of data, AP: interpretation of data, writing of the article, EX: study design, interpretation of data, substantial contribution in revising the manuscript, HA: study design, interpretation of data and writing of the article. All authors have read and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

This study has performed in accordance with the Declaration of Helsinki and has been approved by an appropriate ethics committee: Ethics Committee of the University Hospital of Heraklion, Greece (No 3197, 19 March 2002, Chairperson Prof M. Kalmanti). Written informed consent was obtained from all participants.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that have no competing interests.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>Anaesthetic Department, St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Blackshaw Road, London SW17 0QT, UK. <sup>2</sup>Anaesthetic Department, University Hospital of Heraklion, Stavrakia, 71110 Heraklion, Greece. <sup>3</sup>Asklepeion Kritis, 8 Zografou str, Heraklion, Greece. <sup>4</sup>Colorectal Surgery, Creta interclinic, Heraklion, Crete, Greece. <sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Crete, Stavrakia, 71003 Heraklion, Greece.

Received: 10 May 2017 Accepted: 2 October 2017

Published online: 16 October 2017

## References

- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606–17. doi:10.1093/bja/78.5.606.
- Pavone V, Johnson T, Saulog PS, Sculco TP, Bottner F. Perioperative Morbidity in Bilateral One-Stage Total Knee Replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;421:155–61.
- Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS, Smith SL. Effects of Perioperative Analgesic Technique on Rate of Recovery after Colon Surgery. *Anesthesiology.* 1995;83(4):757–65. doi:10.1097/0000542-199510000-00015.
- Leslie JB, Viscusi ER, Pergolizzi JV, Panchal SJ. Anesthetic Routines: The Anesthesiologist's Role in GI Recovery and Postoperative Ileus. *Adv Prev Med.* 2011;1–10. doi:10.4061/2011/976904.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109–17. doi:10.1093/bja/85.1.109.
- Guha A, Scawn ND, Rogers SA, Pennefather SH, Russell GN. Gastric emptying in post-thoracotomy patients receiving a thoracic fentanyl-bupivacaine epidural infusion. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(09):652. doi:10.1017/s0265021502001072.
- Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural Anesthesia and Analgesia: Their Role in Postoperative Outcome. *Anesthesiology.* 1995;82(6):1474–506. doi:10.1097/0000542-199506000-00019.
- Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg.* 2000; 87(11):1480–93. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01595.x.
- Shi WZ, Miao YL, Yakoob MY, Cao JB, Zhang H, Jiang YG, Mi WD. Recovery of gastrointestinal function with thoracic epidural vs. systemic analgesia following gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(8):923–32. doi:10.1111/aas.12375.
- Steinbrook RA. Epidural Anesthesia and Gastrointestinal Motility. *Anesth Analg.* 1998;86(4):837–44. doi:10.1213/0000539-199804000-00029.
- Guay J, Nishimori M, Kopp SL. Epidural Local Anesthetics Versus Opioid-Based Analgesic Regimens for Postoperative Gastrointestinal Paralysis, Vomiting, and Pain After Abdominal Surgery: A Cochrane Review. *Anesth Analg.* 2016;123(6):1591–602. doi:10.1213/ane.0000000000001628.

12. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, Carli F. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;60(3):289–334. doi:10.1111/aas.12651.
13. Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; doi:10.1002/14651858.cd001893.
14. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous Lidocaine Versus Thoracic Epidural Analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(3):241–8. doi:10.1097/aap.0b013e31820d4362.
15. Basse LL, Madsen J, Kehlet H. Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg*. 2001;88(11):1498–500. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01916.x.
16. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):62–72. <https://doi.org/10.1093/bja/87.1.62>.
17. Van Bree SH, Bemelman WA, Hollmann MW, Zwinderman AH, Matteoli G, El Tems S, Boeckxstaens GE. Identification of Clinical Outcome Measures for Recovery of Gastrointestinal Motility in Postoperative Ileus. *Ann Surg*. 2014; 259(4):708–14. doi:10.1097/sla.0b013e318293ee55.
18. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C, Hobusch D. (1997). Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose-<sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N]ureide <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>- and the lactulose H<sub>2</sub>-breath test in humans. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(1):11–9. doi:10.1038/sj.ejcn.1600353.
19. Evans RC, Kamm MA, Hinton JM, Lennard-Jones JE. The normal range and a simple diagram for recording whole gut transit time. *Int J Color Dis*. 1992; 7(1):15–7. doi:10.1007/bf01647654.
20. Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts M, Okrainec A, McLeod RS. Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Programs for Patients Having Colorectal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Trials. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(12):2321–9. doi:10.1007/s11605-009-0927-2.
21. Aitkenhead AR. Anaesthesia and bowel surgery. *Br J Anaesth*. 1984;56(1):95–101. doi:10.1093/bja/56.1.95.
22. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, Williams GM. Perioperative Morbidity in Patients Randomized to Epidural or General Anesthesia for Lower Extremity Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 1993;79(3):422–34. doi:10.1097/0000542-199309000-00004.
23. Luckey A. Mechanisms and Treatment of Postoperative Ileus. *Arch Surg*. 2003;138(2):206. doi:10.1001/archsurg.138.2.206.
24. Kurz A, Sessler DI. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Drugs*. 2003;63(7):649–71. doi:10.2165/00003495-200363070-00003.
25. Nielsen TH, Nielsen HK, Husted SE, Hansen SL, Olsen KH, Fjeldborg N. Stress response and platelet function in minor surgery during epidural bupivacaine and general anaesthesia: effect of epidural morphine addition. *Eur J Anesthesiol*. 1989;6(6):409–17.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

