

Συστήματα Παρακολούθησης Βάθους Αναισθησίας

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΠΕΤΡΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας με την βοήθεια συσκευών είναι συχνά απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της κλινικής πρακτικής. Οι διαθέσιμες συσκευές χρησιμοποιούν την ανάλυση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και των προκλητών ακουστικών δυναμικών και παράγουν δείκτες εκτίμησης του βάθους αναισθησίας. Η μέχρι σήμερα εμπειρία με αυτές τις συσκευές οδηγεί στο συμπέρασμα ότι μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την εκτίμηση του βάθους καταστολής και αναισθησίας. Οι παραγόμενοι δείκτες συμβαδίζουν ικανοποιητικά με το κλινικά εκτιμώμενο βάθος αναισθησίας, αλλά και με τα επίπεδα των αναισθητικών παραγόντων στο πλάσμα ή την τελοεκπνευστική συγκέντρωση των πτητικών αναισθητικών. Η χρησιμότητά τους διαφέρει ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο αναισθητικό σχήμα και περιορίζεται παρουσία συχνά χρησιμοποιούμενων παραγόντων, όπως τα οπιοειδή σε μεγάλες κυρίως δόσεις αλλά και στις περιπτώσεις όπου διατηρείται ανέπαφη η νευρομυϊκή αγωγιμότητα. Η χρήση τους μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να μειώσει την πιθανότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία, να μειώσει την κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων και να επιταχύνει τους χρόνους ανάνηψης από την αναισθησία. Μερικές φορές, οι συσκευές αυτές εμφανίζουν σημαντικά παρατεταμένους χρόνους απόκρισης και η εφαρμογή τους δεν είναι απαραίτητη σε κάθε χορήγηση αναισθησίας, αλλά αφορά στις περιπτώσεις όπου η πιθανότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία είναι αυξημένη.

Λέξεις Κλειδιά: Βάθος αναισθησίας, συνείδηση κατά την αναισθησία, διφασματικός δείκτης

Η παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας στοχεύει στη εξασφάλιση ότι θα επιτευχθούν οι βασικοί της στόχοι που είναι η επίτευξη ύπνωσης (ώστε ο ασθενής να είναι ήσυχος και να μην αντιλαμβάνεται τα εξωτερικά ερεθίσματα), η επίτευξη αναλγησίας (ώστε να μην συνειδητοποιήσει πόνο σε καμία φάση της αναισθησίας) και η επίτευξη αμνησίας (ώστε, όταν τελειώσει η επέμβαση, να μην θυμάται οτιδήποτε από αυτήν). Υπάρχουν και δευτερεύοντες, πλην όμως σημαντικοί λόγοι, όπως η διασφάλιση της ακινησίας του ασθενή (ώστε να πραγματοποιηθούν με ασφάλεια οι όποιοι χειρουργικοί χειρισμοί), η τιτλοποίηση των αναισθητικών φαρμάκων (ώστε να χορηγούνται στις δόσεις που χρειάζονται και να αποφεύγεται η

υπερδοσολογία) και η σμίκρυνση του χρόνου ανάνηψης (για τη βελτιστοποίηση της διακίνησης των ασθενών). Με δεδομένο ότι αυτοί οι στόχοι είναι εξαιρετικά υψηλοί, η σημερινή αναισθησιολογική πρακτική μπορεί να υπερηφανεύεται ότι τους έχει υλοποιήσει σχεδόν απόλυτα. Υπάρχουν όμως ακόμη κενά που αφορούν στον τρόπο με τον οποίο παρακολουθείται η αναισθησία, ώστε η επιβεβαίωση της επιτυχίας της να είναι άμεση και όχι μετά το πέρας αυτής και την αφύπνιση του ασθενή.

Με σκοπό την διευκόλυνση της παρουσίασης, παρατίθενται στο παράρτημα οι ορισμοί της Task Force on Intraoperative Awareness, της American Society of Anesthesiologists σχετικά με τις έννοιες: συνείδηση, γενική αναισθησία, βάθος αναισθη-

σίας, ανάμνηση, αμνησία, εγρήγορση κατά την αναισθησία και συσκευές παρακολούθησης (Depth of Anesthesia - DoA monitors) της εγκεφαλικής λειτουργίας¹.

Η εγρήγορση υπό γενική αναισθησία είναι αρκετά σπάνια και υπολογίζεται σε 0,1-0,2%¹. Εκτός από τις άμεσες επιπτώσεις (ψυχικό και σωματικό stress, με άλλοτε άλλη επίπτωση στη νοσηρότητα, κυρίως του καρδιαγγειακού συστήματος) μπορεί να έχει και σημαντικές απώτερες επιπτώσεις. Ποσοστό 33 - 69% όσων έχουν υποστεί αυτή την εμπειρία, εμφανίζουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά την "αποτυχημένη" αναισθησία, επιάλλτες, έντονο άγχος και ακούσια ανάκληση των γεγονότων². Ορισμένοι διαγιγνώσκονται να πάσχουν πλέον από το σύνδρομο PTSD (Post Traumatic Stress Disorder). Πρόκειται για αγχώδη διαταραχή, όπου το απροσδιόριστο άγχος, οι ανακλήσεις των γεγονότων και η προφυλακτική στάση στην οποία αυτές οδηγούν, μπορεί να διαταράξει την ικανότητα του ατόμου να διάγει φυσιολογική ζωή³. Αναγνωρίζεται όμως ότι υπάρχει η πιθανότητα, η εγρήγορση κατά την αναισθησία να είναι κυριολεκτικά αναπόφευκτη, με σκοπό να επιτευχθούν κρίσιμοι στόχοι που σχετίζονται με την διάσωση των ζωτικών λειτουργιών, σε συνθήκες ακραίας παρεκτροπής από την φυσιολογική κατάσταση.

Συσκευές παρακολούθησης της ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας

Αυτές οι συσκευές παρακολουθούν και αναλύουν την αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφαλικού φλοιού. Από την μαθηματική ανάλυση των δεδομένων παράγουν δείκτες, συνήθως με βαθμονόμηση από το 0 έως το 100. Το 100 αντιστοιχεί σε ασθενείς με πλήρη συνείδηση, το 0 στην ισοηλεκτρική καταγραφή του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEG) και οι ενδιάμεσες τιμές σε διαφορετικό βάθος αναισθησίας. Επιπλέον, ορισμένες συσκευές παρακολουθούν και την ηλεκτρική απάντηση του εγκεφαλικού φλοιού αλλά και υποφλοιϊκών κέντρων σε προκλητά ακουστικά δυναμικά (AEP Auditory Evoked Potentials), καθώς επίσης και την ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών του μετώπου (με ηλεκτρομυογραφική καταγραφή και ανάλυση).

Η Task Force on Intraoperative Awareness της American Society of Anesthesiologists προτείνει να γίνεται ενδελεχής προεγχειρητική επίσκεψη, ώστε να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι ασθενείς: α) που έχουν παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία, β) που πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβάσεις που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία και γ) να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία¹.

Ποιοί ασθενείς και πότε κινδυνεύουν να εμφανίσουν εγρήγορση κατά την αναισθησία;

Οι ασθενείς που κάνουν χρήση ουσιών (αλκοόλ, ναρκωτικών, βενζοδιαζεπίνες, κοκαΐνη κ.λ.π.) ή εμφανίζουν εξάρτηση από αυτές (χρήστες ναρκωτικών, ασθενείς με χρόνιο πόνο και λήψη των προαναφερθέντων σκευασμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα), οι ασθενείς με κατάταξη φυσικής κατάστασης ASA IV ή V καθώς και εκείνοι με περιορισμένες καρδιαγγειακές εφεδρείες, έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία¹. Πιθανώς και εκείνοι που λαμβάνουν β αναστολείς ή έχουν εμφυτευμένο βηματοδότη, κινδυνεύουν από το σύμβαμα αυτό, αφού δεν μπορεί εύκολα να εκδηλωθεί κλινικά η συμπαθητική διέγερση (ταχυκαρδία ή και υπέρταση) που συνεπάγεται η εγρήγορση. Επίσης, οι ασθενείς που στο παρελθόν εμφάνισαν εγρήγορση κατά την αναισθησία, μάλλον κινδυνεύουν, περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό, να υποστούν ξανά την ίδια εμπειρία. Τέτοιοι ασθενείς πιθανώς εμφανίζουν διαφορετική ευαισθησία στα αναισθητικά φάρμακα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Η διαφορετική ευαισθησία μάλλον έχει σχέση με γενετικούς λόγους. Αρκετά πειραματικά δεδομένα εγείρουν την πιθανότητα, οι υποδοχείς του ανασταλτικού γ -αμινοβουτυρικού οξέος, που εντοπίζονται στον ιππόκαμπο, και εκφράζονται από συγκεκριμένες παραλλαγές των υπεύθυνων γονιδίων, να έχουν διαφορετική συμπεριφορά, όταν συνδεθούν σε αυτούς διάφοροι αναισθητικοί παράγοντες⁴. Για παράδειγμα, οι υποδοχείς των ποντικών που περιέχουν την υπομονάδα α5, εμφανίζουν σημαντική αντίσταση στην αμνησία που παρέχει η ετομιδάτη⁵. Αντίστοιχες γονιδιακές

παραλλαγές επιφέρουν σημαντικές διαφορές σε ποντίκια κατηγορίας C57BL/6J και C3H/HeJ, στους χρόνους εισαγωγής στην αναισθησία με αλοθάνιο και στους χρόνους αφύπνισης⁶. Παρόμοιες μεταβολές εμφανίζονται και σε χρόνια χρήση αλκοόλ⁷. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα παρατηρείται σημαντική πολυμορφία στο γονίδιο GABRA5, που ελέγχει τους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, με την ανεύρεση τουλάχιστον 3 διαφορετικών τύπων mRNA σε ενήλικες και έμβρυα⁸. Οι κλινικές όμως συνέπειες αυτής της παραλλαγής δεν είναι ακόμη διευκρινισμένες. Παράλληλα, έχει γίνει γνωστό ότι η MAC του σεβοφλουράνιου μπορεί να διαφέρει μέχρι και 24% σε γενετικά παρόμοιους πληθυσμούς. Εικάζεται ότι μπορεί να ευθύνονται γι' αυτό οι διαφορετικές συνθήκες διατροφής και περιβαλλοντικοί παράγοντες⁹.

Όλοι οι παραπάνω ασθενείς (και όχι όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν γενική αναισθησία) θα πρέπει να ενημερώνονται προεγχειρητικά για την πιθανότητα να υποστούν αυτή την εμπειρία¹. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ενδείξεις, ότι η ενημέρωση του ασθενή μειώνει την πιθανότητα να υποστεί την εγρήγορση κατά την αναισθησία, αλλά επίσης, δεν υπάρχουν ενδείξεις και ότι αυξάνει αυτή την πιθανότητα.

Επίσης, έχει παρατηρηθεί, ότι ασθενείς με δύσκολη ή εικαζόμενη δύσκολη διασωλήνωση, εμφανίζουν με σχετικά αυξημένη πιθανότητα εγρήγορση κατά την αναισθησία. Το ίδιο ισχύει και για εκείνους που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε καισαρική τομή ή υφίστανται επείγουσα χειρουργική επέμβαση για τραύμα ή άλλη αιτία¹. Η προγραμματισμένη (λόγω της επέμβασης) διαρκής χρήση αποκλειστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, κατά την διάρκεια της επέμβασης, η χρήση ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας, η χρήση του σχήματος N₂O-οπιοειδή και γενικότερα η προγραμματισμένη χρήση μικρών δόσεων αναισθητικών παραγόντων, σε ασθενή με αποκλεισμό της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα, ο ασθενής να εμφανίσει εγρήγορση κατά την αναισθησία. Μία μελέτη σε 11.785 ασθενείς έδειξε ότι η πιθανότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία ήταν 0,18% σε αυτούς που έλαβαν αποκλειστές της νευ-

ρομυϊκής αγωγιμότητας και 0,1% σε όσους δεν έλαβαν τέτοιους παράγοντες¹⁰. Στη μελέτη αυτή παρουσιάστηκαν 19 περιπτώσεις με εγρήγορση κατά την αναισθησία. Σε ποσοστό 36% (7 ασθενείς) ανέφεραν ότι ένοιωθαν πόνο (διαφορετικής έντασης ο καθένας).

Παρ' ότι ο έλεγχος της καλής λειτουργίας του αναισθησιολογικού μηχανήματος είναι απαραίτητος σε κάθε περίπτωση, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις εγρήγορσης κατά την αναισθησία λόγω χορήγησης ιδιαίτερα χαμηλής πυκνότητας (ή πολύ χαμηλού ρυθμού ενδοφλέβιας χορήγησης) αναισθητικού από λάθος ή από αστοχία της συσκευής χορήγησης (εξαερωτήρας ή αντλία έγχυσης αντίστοιχα).

Δείκτες αυτόματης ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας

Το ΗΕΓ ενός φυσιολογικού ανθρώπου σε εγρήγορση χαρακτηρίζεται από κύματα υψηλής συχνότητας και μικρής έντασης. Ταυτόχρονα παρατηρείται εναλλαγή περιόδων με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ως προς την ένταση και τη συχνότητα των κυμάτων. Οι περιοδικές μεταβολές του ΗΕΓ εμφανίζονται με άλλοτε άλλη συχνότητα στην εγρήγορση, στον ύπνο, στη φαρμακευτική καταστολή ή σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων. Τα κύματα του ΗΕΓ έχουν αντιστοιχιστεί σε συγκεκριμένα γράμματα του ελληνικού αλφάβητου (άλφα [8-12Hz], βήτα [12-30Hz], γάμα [26-100Hz], δέλτα [<3Hz], θήτα [4-7Hz], μι)^{11,12}. Η παρουσία των περιόδων αυτών προσδίδει σημαντική ανομοιογένεια στο ΗΕΓ. Η χορήγηση των περισσότερων αναισθητικών παραγόντων επιφέρει αύξηση της έντασης, ενώ με την αύξηση των δόσεων παρατηρείται σταδιακά μείωση της συχνότητας και αύξηση της ομοιογένειας του ΗΕΓ. Σε μεγαλύτερο βάθος, εμφανίζονται πλέον περίοδοι πλήρους καταστολής του ΗΕΓ (burst suppression). Όλοι οι δείκτες της αυτόματης ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας προσπαθούν να ποσοτικοποιήσουν αυτήν την χαοτική εικόνα του ΗΕΓ, ώστε να προσφέρουν μια κλινικά χρήσιμη, αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδο εκτίμησης του βάθους καταστολής και αναισθησίας.

Διφασικός δείκτης της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου (Bispectral Index - BIS®).

Πρόκειται για μη δημοσιευμένο αλγόριθμο της εταιρείας Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA) που μετατρέπει την καταγραφή ενός ή δύο (στη νεότερη έκδοση του αισθητήρα) καναλιών του ΗΕΓ, ενός εκ των μετωπιαίων λοβών, σε έναν αριθμητικό δείκτη του βάθους καταστολής και αναισθησίας (BIS Bispectral Index). Για τον υπολογισμό του λαμβάνονται υπ' όψη χρονικές σειρές

μεταβλητότητας των κυματομορφών (time domain) που ελέγχονται για την εμφάνιση καταστολών του ΗΕΓ αλλά και σειρών συχνοτήτων (frequency domain), η συχνότητα εμφάνισης και το εύρος συγκεκριμένων συχνοτήτων, ορισμένες ιδιότυπες σειρές - bispectrum, συσχετίσεις φάσεων σε διάφορες συχνότητες κ.λ.π. Οι τιμές του δείκτη BIS κυμαίνονται από το 0 έως το 100. Οι τιμές μεταξύ 40 και 60 αντιστοιχούν σε μικρή πιθανότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία, άρα ικανο-

Πίνακας 1. Εκδόσεις του αλγόριθμου του BIS και τα κύρια χαρακτηριστικά τους¹³

Έκδοση του BIS	Έτος Έκδοσης	Κλινικοί «στόχοι»	Σχόλια
1 . 0	1992	MAC/Hemodynamic	Εξαρτάται από τον αναισθητικό παράγοντα και την χρήση οπιοειδών
2 . 0	1994	Hypnosis/Awareness	Αναδιαμόρφωση του δείκτη, Δεν εξαρτάται από τον αναισθητικό παράγοντα
2 . 5	1995	"	Αναγνωρίζει και αφαιρεί τα παράσιτα «αφύπνισης»
3 . 0	1995*	"	Βελτιωμένη απόδοση σε καταστολή
3 . 1	1996	"	Βελτίωση αναγνώρισης «ισοηλεκτρικών καταγραφών»
3 . 2	1997	"	Βελτίωση αναγνώρισης «σχεδόν ισοηλεκτρικών καταγραφών» και ηλεκτρομυογραφήματος
3 . 3	1998	"	Βελτίωση αναγνώρισης ηλεκτρομυογραφήματος
3 . 4	1999	"	Ολοκλήρωση των υπολογισμών σε διαστήματα 15 s, βελτίωση χειρισμού των κυμάτων δ κατά την ανάνηψη
4 . 0 XP	2001	"	Βελτιωμένη φόρμουλα απόρριψης παρασίτων από το ηλεκτρομυογράφημα, τη διαθερμία και άλλες πηγές καθώς και αισθητήρας 4 απαγωγών, βελτιωμένη διαχείριση λαθών, ειδικό κύκλωμα απόρριψης κινήσεων οφθαλμικού βολβού
4 . 1	2004	"	Βελτιωμένη διαχείριση καταστολής

ποιητικό βάθος χειρουργικής αναισθησίας¹³. Η βαρύτητα κάθε παράγοντα στον υπολογισμό του BIS καθορίστηκε εμπειρικά σε προοπτική μελέτη 1500 περιστατικών. Με τον τρόπο αυτό, η μη γραμμική διαδοχή των φάσεων της αναισθησίας μετατρέπεται σε αριθμητική απεικόνιση με σχετική γραμμικότητα. Πάντως πέρα από κάθε αμφιβολία, ένας ασθενής με BIS 20 δεν κοιμάται δύο φορές πιο βαθιά από έναν ασθενή με BIS 40. Με την πάροδο των ετών υπήρξαν αναθεωρήσεις του αλγόριθμου, με προσθήκη περιστατικών αλλά και με την ισχυροποίησή του, ώστε να μην επηρεάζεται από παράσιτα, την ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και άλλες παρεμβολές (πίνακας 1)¹³. Λεπτομερέστερη ανάλυση των τεχνικών επεξεργασίας του ΗΕΓ υπάρχει στη διαδικτυακή βιβλιογραφία¹⁴.

Αρκετές μελέτες συσχέτισης υπολόγισαν την πιθανότητα ορθής πρόβλεψης (prediction probability - Pk) με τον δείκτη BIS σε διάφορες καταστάσεις. Η τιμή Pk = 1 σημαίνει ότι σε όλες τις δοκιμές, η τιμή του δείκτη αντιστοιχούσε στην αναμενόμενη κατάσταση (πχ εγρήγορση) και συμβάδιζε στατιστικά σημαντικά με την μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα (όπου αυτό θεωρείται το απόλυτο μέτρο σύγκρισης). Τιμή Pk = 0,5 σημαίνει ότι δεν υπάρχει απολύτως καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη με την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και άρα και με την αναμενόμενη κατάσταση εγρήγορσης. Σε αναισθησία με προποφόλη (με ή χωρίς την προσθήκη οπιοειδών) η Pk κατά τη μετάπτωση από την εγρήγορση στη απώλεια συνείδησης μετρήθηκε από 0,72 έως 1 και στην αντίστροφη διαδικασία (δηλαδή στη μετάπτωση από την αναισθησία στην εγρήγορση) από 0,79 έως 0,97¹⁵⁻²⁴. Αντίστοιχα οι τιμές του BIS σε διάφορες φάσεις της αναισθησίας είχαν ως εξής: Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία: 80-98, κατά την εισαγωγή ή αμέσως μετά: 37-70, διεγχειρητικά: 20-58, κατά την αφύπνιση: 42-96 και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο: 64-96²⁵⁻⁶¹.

Η Εντροπία (Entropy®)

Η εντροπία περιγράφει τη μη κανονικότητα, την πολυπλοκότητα και την απρόβλεπτη εξέλιξη των χαρακτηριστικών ενός σήματος ή ενός συστήμα-

τος⁶². Για παράδειγμα ένα ημιτονοειδές σήμα ή η ισοηλεκτρική γραμμή του ΗΕΓ είναι ένα απόλυτα προβλέψιμο, ως προς την εξέλιξή του, ηλεκτρικό φαινόμενο. Αυτό αντιπροσωπεύεται από τιμή εντροπίας ίση με 0. Αντίστοιχα η απόδοση μιας μηχανής γένεσης τυχαίων αριθμών αντιπροσωπεύεται από τιμή εντροπίας ίση με 100, καθώς είναι απολύτως αδύνατο να προβλεφθεί, ποιος θα είναι ο επόμενος αριθμός που θα παράξει η μηχανή. Η αρχικά περιγραφείσα εντροπία του Shannon, ποσοτικοποιεί την πιθανολογούμενη διασπορά των σημάτων ως προς την έντασή τους, λαμβάνοντας στοιχεία από την ανάλυση του ΗΕΓ μιας συγκεκριμένης περιόδου. Έτσι εκφράζει, βάσει αλγόριθμου, την συχνότητα με την οποία οι τιμές έντασης των σημάτων κατανέμονται στο πλήρες εύρος των εντάσεων, που αφορά στο ΗΕΓ του ανθρώπου. Στον ξύπνιο ασθενή το νούμερο που εκφράζει την εντροπία είναι σταθερό στη διάρκεια του χρόνου. Υπό την επίδραση αναισθητικών η πιθανότητα να κατανεμηθούν οι εντάσεις των σημάτων σε μεγαλύτερο εύρος τιμών, αυξάνει, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται μείωση της συχνότητας, με την οποία οι τιμές έντασης κατανέμονται στις διάφορες περιοχές (δέσμες) τιμών. Άρα η εντροπία Shannon αυξάνει. Η έλλειψη όμως αναγωγής των τιμών στο σύνολο της ισχύος του ΗΕΓ, οδηγεί στην ύπαρξη εντελώς διαφορετικών τιμών που περιγράφουν την ίδια κατάσταση εγρήγορσης σε διαφορετικά άτομα και δεν επιτρέπει την κλινική χρήση του δείκτη.

Η σχετική εντροπία (approximate entropy) αναφέρεται στην πιθανότητα πρόβλεψης της τιμής της έντασης του επερχόμενου κύματος, βασιζόμενη στην ανάλυση των τιμών των προηγούμενων κυμάτων⁶³. Αν η σειρά των τιμών είναι απόλυτα σταθερή και επαναλαμβανόμενη, προφανώς η σχετική εντροπία θα είναι 0. Αν όχι, όλο και θα αυξάνει, όσο αυξάνει η μεταβλητότητα της έντασης των σημάτων. Η σχετική εντροπία, αν και δεν έχει εφαρμοστεί σε καμία κλινικά χρησιμοποιούμενη συσκευή, διαπιστώθηκε ότι συμβαδίζει με τον δείκτη BIS στην παρακολούθηση της απώλειας της συνείδησης, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία³⁵.

Ο αλγόριθμος που περιγράφει τον υπολογισμό της εντροπίας φάσματος (spectral entropy), μετά

από ανάλυση του ΗΕΓ κατά Fourier στις συσκευές M και E - Entropy, για τους σταθμούς αναισθησίας S/5 της Datex-Ohmeda (Datex-Ohmeda, Inc., Madison, WI, USA), είναι δημοσιευμένος⁶⁴. Η εντροπία φάσματος είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος ή τη συχνότητα των σημάτων. Η ανάλυση αφορά σε επαναλαμβανόμενες χρονικές περιόδους, διαφορετικής διάρκειας και αποδίδεται με δύο ξεχωριστές τιμές: State Entropy (SE) έχει τιμές από 0 έως 91, αφορά στην επεξεργασία των συχνοτήτων από 0,8 - 32 Hz (σε διαστήματα των 60,16 - 15 δευτερολέπτων) και αντανάκλα τη φλοιϊκή λειτουργία του ασθενή. Η τιμή 91 αντιστοιχεί στην πλήρη εγρήγορηση. Η Response Entropy (RE) έχει τιμές από 0 έως 100, αφορά στην επεξεργασία των συχνοτήτων από 0,8-47 Hz και περιλαμβάνει, αναλύει και αξιολογεί και τα σήματα της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας (32-47 Hz σε διαστήματα των 15 - 1,52 δευτερολέπτων). Γι' αυτό, από την διαφορά των τιμών RE - SE μπορεί κανείς να εντοπίσει την αυξημένη ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα, που εκδηλώνεται σαν απάντηση του Κ.Ν.Σ. στη ελλειπή αναλγησία. Όταν, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, δεν υπάρχει καθόλου ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα, οι τιμές των SE και RE είναι ταυτόσημες⁶⁵. Με αυτόν τον τρόπο, η συσκευή της εντροπίας αντιμετωπίζει το ηλεκτρικό σήμα των μυών του μετώπου σαν ένα ιδιαίτερο χρήσιμο κύμα, για την διερεύνηση πιθανής επικείμενης αφύπνισης, παρά σαν παράσιτο, το οποίο θα έπρεπε να απαλειφθεί, όπως συμβαίνει με άλλες συσκευές ελέγχου του βάθους αναισθησίας⁶⁴. Έχει όμως διαπιστωθεί ότι υπάρχει ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα των μυών του μετώπου, ακόμη και χωρίς κανένα επώδυνο ή άλλου τύπου ερέθισμα.

Η πιθανότητα εγρήγορησης κατά την αναισθησία θεωρείται εξαιρετικά μικρή σε τιμές RE και SE μεταξύ 40 και 60. Η διαφορά στην τιμή μεταξύ της RE και SE, αποτελεί μέτρο της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας τη συγκεκριμένη στιγμή. Διαφορά μεταξύ 0 και 3 είναι ένδειξη ικανοποιητικού βάθους αναισθησίας. Αν η διαφορά αυτή ξεπερνά τις 10 μονάδες και η τιμή της SE παραμένει κάτω από 60, αποτελεί ένδειξη ανεπαρκούς αναλγησίας και θα πρέπει να αντιμετωπιστεί κατάλληλα⁶⁶. Η αργή και προοδευτική αύξηση της διαφοράς υποδηλώνει επικείμενη αφύπνιση. Η ορθή παρέμβαση

μπορεί να είναι είτε η χορήγηση γενικού αναισθητικού παράγοντα (σε τιμές SE > 60), είτε οπιοειδούς, είτε ανταγωνιστή της νευρομυϊκής αγωγιμότητας (σε τιμές SE < 60). Τυπικά, είναι αναμενόμενο να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ RE και SE σε στιγμές έντονου άλγους, όπως είναι η διασωλήνωση της τραχείας και κατά την αφύπνιση, όπου η μειούμενη επίπτωση των αναισθητικών επιτρέπει τη διέγερση των μετωπιαίων λοβών⁶⁷. Η κατασκευάστρια εταιρεία ισχυρίζεται ότι η συσκευή της (M- Entropy) απαλείφει αποτελεσματικά τα παράσιτα σήματα από τη διαθερμία, το ΗΚΓ και τους βηματοδότες⁶⁵. Επίσης, λόγω του υψηλού ρυθμού δειγματοληψίας, αλλά και χάρη σε ειδικούς αλγόριθμους, ισχυρίζεται απόλυτα ικανοποιητική απαλοιφή και των παρασίτων από την κίνηση των οφθαλμικών βολβών και των μελών του ασθενή⁶⁴.

Μέχρι στιγμής, καμία δημοσιευμένη μελέτη δεν έχει ελέγξει, αν η χρήση των δεικτών της εντροπίας μεταβάλλει την πιθανότητα εγρήγορησης κατά την αναισθησία. Μία μελέτη των Vakkuri και συν⁶⁶ αναφέρει ότι η κλινική χρήση της εντροπίας μπορεί να μειώσει τους χρόνους ανάνηψης από την αναισθησία και την κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων.

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι η πιθανότητα ορθής πρόβλεψης για την απώλεια της συνείδησης για την RE είναι 0,83-0,97 και για την SE είναι 0,81-0,90⁶⁸⁻⁷⁰. Για την αντίστροφη διαδικασία (μετάπτωση από την αναισθησία στην εγρήγορηση), η πιθανότητα ορθής πρόβλεψης είναι 0,85 για την RE και 0,82 για την SE¹⁵. Οι μέσες τιμές των δεικτών σε διάφορες φάσεις της αναισθησίας, έχουν ως εξής: Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία 98 για την RE και 89-91 για την SE, διεγχειρητικά 34-52 για την RE και 50-63 για την SE, κατά την αφύπνιση: 96 για την RE και 85 για την SE^{66,71-73}.

Ο δείκτης Narcotrend index®

Το Narcotrend είναι μία συσκευή της Monitor Technik (Bad Branstedt, Germany) και βασίζεται στη ανάλυση του ΗΕΓ από τους μετωπιαίους λοβούς. Η αρχική βάση δεδομένων, στηρίχτηκε στην οπτική εκτίμηση του ΗΕΓ κατά τη διεγχειρητική περίοδο. Μετά τον αποκλεισμό των παρασί-

των και την ανάλυση κατά Fourier, προέκυψε μία κλίμακα 14 σημείων: A, B 0-2, C 0-2, D 0-2, E 0-1, F 0-1. Η περιοχή A αντιστοιχεί στην πλήρη εγρήγορση, Η περιοχή Β στην καταστολή, η περιοχή C στην ελαφρά αναισθησία, η περιοχή D στη γενική αναισθησία, η περιοχή E στη βαθιά γενική αναισθησία και η περιοχή F στην πολύ βαθιά γενική αναισθησία με πλήρη καταστολή του ΗΕΓ⁷⁴. Η νεότερη έκδοση του λογισμικού της συσκευής (version 4.0) μετατρέπει τις περιοχές A - F σε μια συνεχόμενη κλίμακα απόλυτων αριθμών (Narcotrend index), από το 0 (πολύ βαθιά αναισθησία) έως το 100 (πλήρης εγρήγορση). Και στην περίπτωση του Narcotrend index, δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να αποδεικνύει, μείωση του ποσοστού της εγρήγορσης κατά την αναισθησία με τη χρήση αυτού του δείκτη. Η τυχαιοποιημένη μελέτη των Kreuer και συν. διαπίστωσε ότι η χρήση του Narcotrend index βοήθησε στην επίτευξη ταχύτερης ανάνηψης από την αναισθησία, στους ασθενείς της ομάδας που παρακολούθηθηκε με αυτό, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, που παρακολούθηθηκε με τα κλασικά σημεία του βάθους αναισθησίας⁷⁵. Σε σχετικές μελέτες, η πιθανότητα ορθής πρόβλεψης, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και οπιοειδή (μετάπτωση από την εγρήγορση στην αναισθησία), είναι μεταξύ 0,93 και 0,99 και κατά την αντίστροφη διαδικασία 0,94 έως 0,99¹⁶⁻¹⁷. Στις διάφορες φάσεις της αναισθησίας, οι μέσες τιμές του δείκτη είναι: 72-80 αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και περίπου 80 με το αυτόματο άνοιγμα των ματιών κατά την ανάνηψη από την αναισθησία¹⁹.

Ο δείκτης Patient State Index (PSI®)

Η εταιρεία Physiometrix (North Billerica, MA, USA) διαμόρφωσε τον δείκτη PSI (Patient State Index), λαμβάνοντας σήμα από τέσσερα κανάλια του ΗΕΓ. Η παραγωγή του δείκτη βασίζεται στην παρατήρηση, ότι κατά την απώλεια, αλλά και κατά την επαναφορά της εγρήγορσης, εμφανίζονται αναστρέψιμες μεταβολές της διασποράς (στις δέσμες συχνοτήτων) των εντάσεων των κυμάτων του ΗΕΓ. Και πάλι η τιμή του δείκτη έχει αναχθεί στο εύρος 0 έως 100 με αντιστοίχιση ανάλογη εκείνων του BIS, της εντροπίας και του Narcotrend. Η

ευαισθησία και η ειδικότητα του δείκτη αυτού φαίνεται να είναι μικρότερες από εκείνες των προαναφερθέντων δεικτών. Οι τιμές στις διάφορες φάσεις της αναισθησίας είναι περίπου 92 πριν την εισαγωγή,³² κατά την διεγχειρητική περίοδο, 53 στο τέλος της επέμβασης και 81 στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο⁷⁴.

Ο δείκτης SNAP®

Ο δείκτης SNAP (SNAPII, Everest Biomedical Instruments, Chesterfield, MO, USA) βασίζεται σε μη δημοσιευμένο αλγόριθμο, που εκτιμά τις παρατηρούμενες μεταβολές στις δέσμες συχνοτήτων από 0-40 Hz και 80-420 Hz. Υπάρχουν ελάχιστες δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με αυτόν. Μια από αυτές διαπιστώνει ότι η τιμή 71 ανταποκρίνεται στη μετάπτωση από την πλήρη συνείδηση στην αναισθησία, στο 95% των περιπτώσεων ασθενών, που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες επεμβάσεις⁷⁶.

Ο δείκτης Cerebral State Index (CSI®)

Μια διαφορετική διάσταση σε αυτού του τύπου τις συσκευές, έδωσε η παραγωγή του Cerebral State Monitor (Danmeter A/S, Denmark). Πρόκειται για μια φορητή συσκευή παλάμης, που παράγει το δείκτη CSI (Cerebral State Index) με την ανάλυση ενός καναλιού του ΗΕΓ του μετωπιαίου λοβού. Ο δείκτης έχει τιμές από 0 έως 100 και συνοδεύεται από δύο δευτερεύουσες ενδείξεις. Η πρώτη αφορά στο ποσοστό του χρόνου δειγματοληψίας, που διαπιστώνεται πλήρης σιγή του ΗΕΓ και η δεύτερη είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη ένδειξη, που αφορά στην ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα (75-85 Hz). Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να έχουν ελέγξει, αν η συγκεκριμένη συσκευή μπορεί να μειώσει την συχνότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία.

Δείκτες προκλητής

ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας

Ο δείκτης AAI (A-Line Autoregressive Index® ή ARX)

Συνδυάζει ανάλυση του ΗΕΓ και του σήματος των προκλητών ακουστικών δυναμικών, στοχεύοντας στην αξιοποίηση των πλεονεκτημάτων και των δύο πηγών, με σκοπό την εκτίμηση του βάθους

καταστολής και αναισθησίας. Τα ακουστικά προκλητά δυναμικά (Auditory evoked potentials) εκπροσωπούν την ηλεκτρική δραστηριότητα του στελέχους, της ακουστικής ακτινοβολίας και του ακουστικού φλοιού, που προκύπτουν σαν απάντηση στα ακουστικά ερεθίσματα, που χορηγούνται με τη μορφή clicks με ακουστικά. Τα δυναμικά αυτά μελετήθηκαν εκτενώς στο παρελθόν⁷⁷⁻⁷⁸. Το τμήμα του ηλεκτρικού σήματος που αφορά στο στέλεχος δεν επηρεάζεται σχεδόν καθόλου από την παρουσία αναισθητικών παραγόντων. Το τμήμα της απάντησης που αντιστοιχεί χρονικά, στην πρώιμη φλοιική διέγερση (και γι' αυτό εμφανίζεται με μέτρια υστέρηση 20-80 msec - Middle Latency Auditory Evoked Potentials - MLAEPs), επηρεάζεται σημαντικά και προβλέψιμα, τόσο από τα ενδοφλέβια όσο και από τα πτητικά αναισθητικά. Τα δυναμικά αυτά έχουν πολύ μικρή ένταση (< 1 μV) και απαιτείται σημαντική επεξεργαστική ισχύς για να απομονωθούν από το υπόλοιπο ηλεκτροεγκεφαλογραφικό σήμα, αλλά και για να ανανεώνεται συχνά η καταγραφή τους. Η τυπική παραμόρφωση του σήματος, παρουσία αυξανόμενων συγκεντρώσεων αναισθητικών, αφορά στην αύξηση του χρόνου υστέρησης και τη μείωση της έντασης των διάφορων συστατικών της κυματομορφής. Η ηλεκτρική απάντηση στα προκλητά δυναμικά χάνεται εντελώς, μόλις επέλθει η απώλεια της συνείδησης και άρα, η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα, για την φάση της καταστολής μέχρι την απώλεια της συνείδησης. Από εκεί και πέρα, μόνο το ΗΕΓ μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για το βάθος αναισθησίας^{79,80}.

Αυτή τη συσχέτιση εκμεταλλεύεται η συσκευή A-Line AEP Monitor /2 (Danmeter A/S, Denmark), η οποία παράγει το δείκτη AAI από την ανάλυση του σήματος των ακουστικών διεγέρσεων και ένα κανάλι του ΗΕΓ, που καταγράφονται με τρία ηλεκτρόδια, 2 στη μετωπιαία περιοχή (πάνω από το ριζορίνιο και στη μέση υπερόφρουα περιοχή) και ένα στη σύστοιχη μαστοειδή απόφυση. Οι τιμές του δείκτη AAI κυμαίνονται από το 0 έως το 100, αλλά σε αντίθεση με τους άλλους δείκτες που προαναφέρθηκαν, η τιμή που με μεγάλη πιθανότητα αντιστοιχεί στην απώλεια της συνείδησης, είναι κάτω από 25. Η τιμή αυτή αντιστοιχεί σε υστέρηση μεγαλύτερη από 47 msec, που θεωρείται το όριο

για την διάκριση μεταξύ εγρήγορης και απώλειας της συνείδησης^{80,81}. Η συσκευή αυτή αποτελεί την τελευταία εξέλιξη της σειράς, καθώς το προηγούμενο μοντέλο (A-Line AEP) παρακολουθούσε μόνο τα ακουστικά προκλητά δυναμικά. Έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα, να μεταβάλλει την ένταση των ακουστικών click ανάλογα με το SNR (Signal - Noise Ratio, σχέση σήματος προς θόρυβο). Αυτό αποδεικνύεται πολύ σημαντικό, καθώς είναι γνωστό ότι η ένταση του ακουστικού ερεθίσματος μεταβάλλει τόσο την ένταση (την αυξάνει), όσο και την υστέρηση (την μειώνει) του σήματος της ακουστικής διέγερσης.

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με ομάδα ελέγχου, που συγκρίνουν την χρήση των MLAEPs με τα κλασικά κλινικά κριτήρια, για την τιτλοποίηση των δόσεων των αναισθητικών, διαπίστωσαν μείωση του χρόνου ανάνηψης των ασθενών, με την χρήση των MLAEPs^{75,82-84}. Η πιθανότητα ορθής πρόβλεψης για την απώλεια του αντανακλαστικού των βλεφάρων, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και οπιοειδή, είναι 0,79²⁰ και για την πρώτη αντίδραση, κατά την ανάνηψη από έγχυση ρεμιφεντανύλης ή χορήγηση σεβοφλουρανίου, 0,63 και 0,66 αντίστοιχα⁸⁵. Μια άλλη μελέτη έδωσε Pk 0,87 για την πρόβλεψη κίνησης κατά την τοποθέτηση λαρυγγικής μάσκας⁸⁶ και άλλη 0,99 για την διάκριση μεταξύ εγρήγορης και ικανοποιητικής αναισθησίας για την τοποθέτηση λαρυγγικής μάσκας⁸⁷. Παρ' ότι αρκετές μελέτες διαπίστωσαν αλληλοεπικάλυψη τιμών του δείκτη AAI στα διάφορα στάδια της αναισθησίας, φαίνεται ότι, στη φάση πριν την εισαγωγή στην αναισθησία αντιστοιχούν τιμές 73,5-85, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία 33,4-61, κατά τη διάρκεια της επέμβασης 21,1-37,8, κατά την ανάνηψη από την αναισθησία 24,6-40 και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο 89,7^{20,55,77,88,89}.

Καταλληλότητα των συσκευών παρακολούθησης ανάλογα με το στόχο

Εγρήγορη

Μερικές τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδες ελέγχου (RCTs, Randomised Controlled Trials) έχουν συγκρίνει τα αποτελέσματα σε ομάδες ασθενών, όπου χρησιμοποιήθηκαν συσκευές BIS, σε σχέση με άλλες ομάδες, όπου για τον έλεγχο

του βάθους αναισθησίας χρησιμοποιήθηκαν τα κλασσικά κλινικά κριτήρια. Οι Myles και συν. σε μία μελέτη 2.463 ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για εγρήγορση κατά την αναισθησία, διαπίστωσαν ότι στην ομάδα που η αναισθησία παρακολούθηθηκε με BIS, εμφανίστηκε συγκεκριμένη ανάμνηση γεγονότων στο 0,17%, ενώ στην ομάδα ελέγχου (χωρίς παρακολούθηση με BIS) το ποσοστό αυτό ήταν 0,91% ($p < 0,02$)⁹⁰. Μία μικρή μελέτη σε 30 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, είχε σκοπό να ελέγξει, αν η χρήση του BIS μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη τιτλοποίηση των αναισθητικών δόσεων και να εξασφαλίσει καλύτερη αιμοδυναμική σταθερότητα⁹¹. Σε αυτή, διαπιστώθηκε ένα επεισόδιο εγρήγορσης στην ομάδα ελέγχου (το βάθος αναισθησίας ελέγχονταν μόνο με τα κλινικά σημεία - υπήρχε παρακολούθηση με BIS αλλά δεν επιτρεπόταν στους αναισθησιολόγους να το παρακολουθούν) και καμία στη ομάδα του BIS. Αυτή η διαφορά, προφανώς δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική, παρ' ότι σε άλλες παραμέτρους (μείωση επεισοδίων ταχυκαρδίας και υπέρτασης) η χρήση του BIS αποδείχθηκε στατιστικά χρήσιμη. Η μη τυχαιοποιημένη μελέτη των Sebel και συν. περιέλαβε 19.575 ασθενείς και προσπάθησε να διαπιστώσει τη συχνότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία, σε διάφορα σχήματα γενικής αναισθησίας και να προσδιορίσει τις τιμές BIS, που πιθανά σχετίζονται με την συγκεκριμένη ανάμνηση⁹². Η εγρήγορση εμφανίστηκε σε ποσοστό 0,18% στους ασθενείς που παρακολουθούνταν με BIS και 0,1% στην ομάδα ελέγχου (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων). Δεν διαπιστώθηκαν περιπτώσεις με εγρήγορση κατά την αναισθησία και τιμές BIS < 60, αλλά λόγω της σχεδίασης της μελέτης, η παρατήρηση αυτή δεν θεωρείται ισχυρή. Μια μελέτη σε 87.361 ασθενείς άνω των 18 ετών, που έλαβαν γενική αναισθησία διαπίστωσε εξαιρετικά μικρό ποσοστό εγρήγορσης κατά την αναισθησία (0,0068%)⁹³. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν γενική αναισθησία, κυρίως με πτητικά αναισθητικά και δεν παρακολούθηθηκαν με συσκευές παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας. Τέσσερις από τους 6 συνολικά ασθενείς που εμφάνισαν εγρήγορση, υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η μελέτη των Ekman και συν. σε δείγμα 4.945 ασθενών

που παρακολούθηθηκαν με BIS, διαπίστωσε μείωση της εγρήγορσης κατά την αναισθησία από 0,18% (σε ιστορικό δείγμα 7.826 ασθενών) σε 0,04% ($p < 0,038$, 2 ασθενείς - μείωση κατά 77%)⁹⁴. Τα περιστατικά αυτά αφορούσαν στην εισαγωγή στην αναισθησία και τη διασωλήνωση, όπου διαπιστώθηκαν τιμές BIS > 60. Πιθανώς, αν είχε χρησιμοποιηθεί το BIS για την τιτλοποίηση των δόσεων, κατά την εισαγωγή στην αναισθησία και τη διασωλήνωση, να μην είχαν εμφανιστεί ούτε αυτά τα 2 περιστατικά. Κατά αντιστοιχία με τη MAC, έγινε προσπάθεια να προσδιοριστεί η τιμή του δείκτη BIS, που αντιστοιχεί σε 50% πιθανότητα απώλειας της συνείδησης και αποφυγής της συγκεκριμένης, συνειδητής ανάκλησης γεγονότων (BIS₅₀) κατά την αναισθησία⁹⁵. Σε αναισθησία με προποφόλη και αλφεντανύλη (50 ng/ml), η τιμή αυτή βρέθηκε να είναι το 64 και η τιμή BIS₉₅ να είναι το 49. Αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση αλφεντανύλης (100 ng/ml) οι τιμές ήταν BIS₅₀ 72 και BIS₉₅ 54.

Τελευταία εξέλιξη στο θέμα της εισαγωγής στην αναισθησία και της παρακολούθησής της, αποτελούν τα κλειστά κυκλώματα χορήγησης των αναισθητικών. Πρόκειται για λογισμικό, το οποίο λαμβάνει δεδομένα από συσκευές παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας και βάσει αλγόριθμου, προσαρμόζει ανάλογα τις χορηγήσεις των αναισθητικών, ώστε να διατηρούνται οι δείκτες βάθους αναισθησίας σε προκαθορισμένα όρια. Οι Liu και συν. σε μια μελέτη τους χρησιμοποίησαν τέτοιο κύκλωμα, που λάμβανε δεδομένα του δείκτη BIS και τροποποιούσε κατάλληλα τη συγκέντρωση στόχο στην αντλία χορήγησης της προποφόλης⁹⁶. Διαπίστωσαν καλύτερη διατήρηση της αναισθησίας, με το δείκτη BIS να παραμένει πιο ικανοποιητικά (στο 89% του χρόνου) εντός των ορίων 40 - 60 σε σχέση με την χειροκίνητη ρύθμιση της αντλίας (στο 70% του χρόνου) και ταχύτερη ανάνηψη (7 ± 4 έναντι 10 ± 7 λεπτά). Επιπλέον η εισαγωγή στην αναισθησία επιτεύχθηκε με μικρότερη δόση προποφόλης ($1,4 \pm 0,5$ έναντι $1,8 \pm 0,6$ mg/kg), άργησε όμως περισσότερο (320 ± 125 έναντι 271 ± 120 δευτερόλεπτα). Αντίστοιχα συστήματα έχουν κατασκευαστεί και για τα πτητικά αναισθητικά. Σε μία μελέτη με αντίστοιχη διαδικασία με την προηγούμενη, χορηγήθηκε ισο-

φλουράνιο σε συγκέντρωση ελεγχόμενη από την τιμή του BIS. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η διαδικασία είναι ασφαλής και πιο αποτελεσματική, αφού μειώνει το χρόνο που το BIS είναι εκτός ορίων, από 10,3% του χρόνου στη χειροκίνητη ρύθμιση σε 0,5% στη ρύθμιση κλειστού κυκλώματος⁹⁷. Τα συστήματα έγχυσης προποφόλης με οριοθέτηση της συγκέντρωσης στόχου (target controlled infusions) αποδείχθηκε, ότι υπερεκτιμούν την αναμενόμενη συγκέντρωση προποφόλης για τις γυναίκες και την υποεκτιμούν για τους άνδρες. Υπάρχει λοιπόν η σύσταση, τέτοια συστήματα να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με κάποια συσκευή ελέγχου του βάθους αναισθησίας, ώστε να αποφευχθεί πιθανή εγρήγορη κατά την αναισθησία, λόγω χαμηλής συγκέντρωσης προποφόλης⁹⁸.

Η κρατούσα άποψη είναι ότι η πιθανότητα εγρήγορης κατά την αναισθησία μειώνεται πάρα πολύ με τιμές BIS κάτω από 70 και με βεβαιότητα ελαχιστοποιείται σε τιμές κάτω από 60^{13,99}.

Παρακολούθηση βάθους αναισθησίας

Με όρους δεικτών βάθους αναισθησίας, η ικανότητα συγκεκριμένης ανάμνησης χάνεται περίπου σε τιμές BIS 60-70 ενώ η ικανότητα απάντησης σε εντολές μπορεί να διατηρηθεί και σε τιμές μέχρι 40¹⁸. Συγκριτική μελέτη μεταξύ των δεικτών BIS και AAI έδειξε ότι καθώς η αναισθησία βαθαίνει, με χορήγηση σεβοφλουράνιου σε πυκνότητες από 1,5 έως 3%, ο δείκτης BIS μειώνεται από το 50-55 σε 20-30. Την ίδια στιγμή ο δείκτης AAI αποδείχθηκε λιγότερο ευαίσθητος, καθώς δεν παρουσίασε καμία σημαντική διακύμανση¹⁰⁰. Σε άλλη συγκριτική μελέτη της έκδοσης 1.4 του Alaris AEP index με το BIS (έκδοση XP), διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης AAI μπορούσε μεν να διακρίνει διάφορα επίπεδα βάθους αναισθησίας (με τιμές 15, 20, 28, 40 σε επίπεδα αναισθησίας που αντιστοιχούν σε δείκτη BIS 30,40,50,60), με ικανοποιητική πιθανότητα ορθής πρόβλεψης, όμως μετρήθηκε σημαντική επικάλυψη τιμών²⁰. Άλλες μελέτες διαπίστωσαν, ότι ο δείκτης A-Line ARX (AAI) μπορεί να είναι πιο ευαίσθητος από τον δείκτη BIS στη αναγνώριση συγκεκριμένων στιγμών ελλειπούς βάθους αναισθησίας (κατά την εισαγωγή της λαρυγγικής μάσκας και κατά την τομή του δέρμα-

τος), σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο και N₂O¹⁰¹. Μάλιστα κάποιοι ερευνητές συμπέραναν, ότι κατά την αναισθησία με 1 MAC σεβοφλουράνιου, αν ο δείκτης AAI παραμείνει πάνω από 35 για 2 λεπτά ή ανέλθει έστω και στιγμιαία σε τιμή πάνω από 62, αυτό αποτελεί ένδειξη ελλειπούς αναληψίας με πιθανότητα 95%¹⁰². Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, η σύγκριση του δείκτη BIS και των δεικτών SE και RE της εντροπίας φάσματος, έδειξε σημαντική υπεροχή του δείκτη BIS στο να διακρίνει διαφορετικά επίπεδα αναισθησίας, σε σχήμα μιδαζολάμης - σουφεντανύλης¹⁰³. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι δείκτες της εντροπίας απέτυχαν να αποδώσουν διαφορετική μέση τιμή στις δύο ομάδες, όπου η μία διατήρησε μέση τιμή BIS = 50 και η άλλη BIS = 40. Η συγκριτική μελέτη του BIS και του CSI διαπίστωσε, ότι ο δείκτης BIS αποδίδει πιο αξιόπιστα το βάθος αναισθησίας, όταν αυτό είναι σε μέτρια επίπεδα, ενώ ο CSI έχει μεγαλύτερη αξιοπιστία σε μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας (συσχέτιση με τα ποσοστά πλήρους καταστολής του HEG: -0,60 και -0,97 αντίστοιχα)¹⁰⁴.

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι 2 πανομοιότυπες συσκευές BIS, όταν εφαρμόζονται στον ίδιο ασθενή, αποδίδουν σημαντικά διαφορετική ένδειξη στο 10,7% των μετρήσεων¹⁰⁵. Σε ποσοστό μάλιστα 6%, οι τιμές των δύο συσκευών διέφεραν περισσότερο από 10 μονάδες μεταξύ τους. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, η δοκιμασία συσχέτισης να δώσει τιμή $r=0,65$ για τις δύο πανομοιότυπες συσκευές!

Από τη μέχρι τώρα εμπειρία φαίνεται ότι δείκτες που περιλαμβάνουν τα ακουστικά προκλητά δυναμικά (όπως ο AAI), είναι οι πλέον αποδοτικοί για το διάστημα από την εγρήγορη μέχρι τη βαθιά καταστολή. Στη συνέχεια, ο δείκτης BIS έχει την μεγαλύτερη αξιοπιστία για την εκτίμηση του βάθους αναισθησίας, μέχρι την βαθιά αναισθησία, στο διάστημα που συνηθίζεται να αποκαλείται "χειρουργική αναισθησία". Από εκεί και κάτω, στα επίπεδα πολύ βαθιάς αναισθησίας, την καλύτερη εκτίμηση προσφέρουν οι συσκευές που χρησιμοποιούν την εντροπία.

Κατά την διάρκεια της αναισθησίας οι ασθενείς συχνά ονειρεύονται^{92,106,107}. Η αναφερόμενη συχνότητα είναι από 6% μέχρι και 57%, ανάλογα

με το πόσο σύντομα μετά την αφύπνιση ερωτώνται οι ασθενείς. Κατά πάσα πιθανότητα, η κατάσταση αυτή είναι άσχετη με την εγρήγορση κατά την αναισθησία. Μια μελέτη μάλιστα, διαπίστωσε με τη χρήση του δείκτη BIS, ότι οι ασθενείς που ονειρεύονται κατά την αναισθησία δεν είναι δυνατόν να αναγνωριστούν από συσκευές παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας¹⁰⁸. Οι Leslie και συν. όμως, βρήκαν ότι με τη χρήση του BIS, για την τιτλοποίηση της αναισθησίας, μπόρεσαν να μειώσουν το ποσοστό των ασθενών που ονειρεύονται κατά την αναισθησία από 5,7% σε 2,7%¹⁰⁶. Άλλη όμως μελέτη, δεν διαπίστωσε καμία διαφορά στις τιμές του BIS ανάμεσα σε αυτούς που ονειρεύτηκαν και σε αυτούς που δεν ονειρεύτηκαν κατά την αναισθησία¹⁰⁷. Φαίνεται ότι η χρήση σκοπολαμίνης, σε ενδομυϊκή χορήγηση 2,5 μg/kg, μειώνει σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που αναφέρουν ότι είδαν όνειρα κατά την αναισθησία¹⁰⁹. Επίσης διαπιστώνεται, ότι κατά κανόνα οι ασθενείς είναι σε θέση να ξεχωρίσουν την ονειρική κατάσταση από την πιθανή εγρήγορση.

Πρόβλεψη κινητικής απάντησης

Ίσως δεν υπάρχει αναισθησιολόγος, που δεν έχει ακούσει τη παρατήρηση του χειρουργού "ο ασθενής ξυπνάει", όταν αυτός κινηθεί σαν απάντηση στα έντονα χειρουργικά ερεθίσματα. Η αλήθεια είναι ότι σπάνια σε αυτές τις στιγμές ο ασθενής πραγματικά ξυπνά, αφού το φαινόμενο να κινηθεί ο ασθενής είναι συχνό, ενώ η εγρήγορση κατά την αναισθησία σπάνια. Όμως, είναι βέβαιο ότι το βάθος αναισθησίας είναι τέτοιο, που επιτρέπει τουλάχιστον την ακούσια - αντανακλαστική κίνηση. Από φυσιολογική άποψη αυτό είναι εφικτό, καθώς η καταστολή - αναισθησία και η ακινησία δεν είναι τόσο στενά συνδεδεμένες. Οι αναισθητικοί παράγοντες επιτυγχάνουν την αναισθησία με επίδραση στον εγκέφαλο και την ακινησία με επίδραση στο νωτιαίο μυελό, χωρίς αυτές οι δύο δράσεις να είναι ισότιμες ή το ίδιο αποτελεσματικές, για κάθε παράγοντα και σε οποιαδήποτε δοσολογία. Οι Rampil και συν. μέτρησαν τη MAC σε ποντικούς, πριν και μετά τον χειρουργικό τους απεγκεφαλισμό και δεν διαπίστωσε καμία διαφορά στην τιμή¹¹⁰. Οι Antognini και συν. έδειξαν σε πειραματικό μοντέλο ότι, όταν το ισοφλου-

ράνιο επιδρά μόνο στον εγκέφαλο, η MAC του υπερδιπλασιάζεται (από $1,3 \pm 0,1$ σε $2,9 \pm 0,7\%$) σε σχέση με την περίπτωση, που επιδρά τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο νωτιαίο μυελό¹¹¹. Το ίδιο ισχύει και για το αλοθάνιο, όπου η τιμή της MAC υπερτριπλασιάζεται, αλλά και για την θειοπεντάλη, όπου η Cr50 διπλασιάζεται¹¹². Τα παραπάνω αποδεικνύουν την σημαντικότερη συμβολή του νωτιαίου μυελού στη δημιουργία των αντανακλαστικών ακούσιων κινήσεων κατά την αναισθησία. Είναι προφανές ότι το ΗΕΓ δεν μπορεί να δώσει στοιχεία για την ηλεκτροφυσιολογική κατάσταση του νωτιαίου μυελού. Αντικειμενικά λοιπόν θα χρειαζόμασταν δύο διαφορετικούς δείκτες για να παρακολουθήσουμε το βάθος αναισθησίας¹¹³. Ένα, για τον έλεγχο του βάθους καταστολής της εγκεφαλικής δραστηριότητας και ένα, για το βάθος καταστολής των νευρωνικών κυκλωμάτων του νωτιαίου μυελού. Παρ'όλα αυτά, η πιθανότητα κλινικής χρησιμότητας των δεικτών αυτόματης ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας, για την πρόβλεψη κινητικής απάντησης στο χειρουργικό ερέθισμα, έχει διερευνηθεί κατά τρόπο αντίστοιχο με τη MAC των πτητικών αναισθητικών.

Κάποιες μελέτες συσχέτισης δείχνουν καλή συσχέτιση (Pk: 0,74-0,76) ανάμεσα στην εμφάνιση αντανακλαστικών ή ακούσιων κινήσεων και τους κλινικούς δείκτες βάθους αναισθησίας¹¹⁴. Οι Sebel και συν. διαπίστωσαν ότι σε αναισθησία με ισοφλουράνιο (σε τελο-εκπνευστική συγκέντρωση 0,75, 1 και 1,25 MAC) οι τιμές του δείκτη BIS ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές στην ομάδα των ασθενών, που εμφάνισαν κινητική απάντηση κατά την τομή του δέρματος (ανεξάρτητα συγκέντρωσης ισοφλουράνιου), σε σχέση με εκείνους που δεν κινήθηκαν. Μάλιστα η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική σε συγκέντρωση ισοφλουράνιου 1,25 MAC ανάμεσα στις δύο ομάδες¹¹⁵. Αντίστοιχο αποτέλεσμα μετρήθηκε και με την παρακολούθηση αναισθησίας με σεβοφλουράνιο, με το δείκτη AEP index⁸⁶. Όταν όμως χορηγείται αναισθησία μόνο με ισοφλουράνιο και η τιμή του BIS είναι 40 ή πιθανότητα να κινηθεί ο ασθενής είναι 50%!¹¹⁶ Σε μεταγενέστερη μελέτη τους οι ίδιοι συγγραφείς μελέτησαν την συμβολή του δείκτη BIS στην πρόβλεψη της κινητικής απάντησης. Διαπίστωσαν ότι κατά σειρά σπουδαιότητας η τιμή

του BIS, η υπολογιζόμενη συγκέντρωση των οπιοειδών στο πλάσμα και η τιμή της καρδιακής συχνότητας είναι οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες, για το αν θα παρατηρηθεί κινητική απάντηση στο χειρουργικό ερέθισμα. Στους ασθενείς που λάμβαναν οπιοειδή και ρυθμίστηκε το βάθος αναισθησίας σύμφωνα με το BIS (τιμή περίπου στο 40), η συχνότητα εμφάνισης κινητικής απάντησης είναι 13% έναντι 43% στην ομάδα που ρυθμίστηκε με κλινικά κριτήρια¹¹⁶.

Θεωρείται ότι ο δείκτης BIS δεν είναι το κατάλληλο μέσο για την πρόβλεψη του αν και πότε θα κινηθεί ο ασθενής αντιδρώντας στα χειρουργικά ερεθίσματα¹³.

Μία μελέτη σε 20 ασθενείς ερεύνησε τη μεταβολή της τιμής RE της εντροπίας φάσματος, σαν απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα, κατά τη διάρκεια αναισθησίας σε διαφορετικές συγκεντρώσεις ισοφλουράνιου. Διαπίστωσε ότι πιθανώς, η τιμή της RE αντικατοπτρίζει ανεπαρκή αναισθησία και επικείμενη αφύπνιση του ασθενή, λόγω των επώδυνων ερεθισμάτων¹¹⁷. Μάλιστα, ο δείκτης SE αύξανε περισσότερο και σε περισσότερους ασθενείς, όταν αυτοί ελάμβαναν τις μικρότερες συγκεντρώσεις πηκτικών αναισθητικών. Άλλη μελέτη όμως, σε 60 ασθενείς απέτυχε να δείξει ότι ο BIS ή ο SE ή ο RE μπορούν να προβλέψουν την κινητική απάντηση στα επώδυνα ερεθίσματα⁷⁰. Νεότερη μελέτη διαπίστωσε ότι οι τιμές της RE και SE ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των ασθενών που δεν κινήθηκε στο χειρουργικό ερέθισμα, από τις τιμές εκείνων που κινήθηκαν. Η διαφορά RE - SE αυξήθηκε καθώς αυξάνονταν η ένταση ενός επώδυνου ερεθίσματος, αλλά κάθε αύξηση της μεταβολής δεν αντικατοπτρίζει ανεπαρκή αναλγησία¹¹⁸. Τέτοια διαφοροποίηση δεν βρέθηκε για το δείκτη BIS. Πάντως, από τις μέχρι τώρα μελέτες, φαίνεται ότι ο δείκτης RE δεν μπορεί να εκφράσει την έλλειψη αναλγησίας, είτε μόνος του είτε σε συνδυασμό με το SE¹¹⁹.

Βελτιστοποίηση χρόνου αφύπνισης και πρόβλεψη αφύπνισης

Οι Gan και συν.¹²⁰ σε μια μελέτη 302 ασθενών χρησιμοποίησαν τον δείκτη BIS, ώστε να ρυθμίσουν το βάθος ολικής ενδοφλέβιας αναισθησίας με προποφόλη, αλφεντανύλη και N₂O, σε επίπεδα

45-60 διεγχειρητικά και 60-75, για τα τελευταία 15 λεπτά πριν την αφύπνιση. Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, που εφαρμόστηκαν μόνο τα κλινικά κριτήρια βάθους αναισθησίας, στην ομάδα που παρακολούθηθηκε με BIS μειώθηκε η κατανάλωση προποφόλης (από 134 σε 116 μg/kg/min κατά μέσο όρο), επιταχύνθηκε ο χρόνος αφύπνισης (από 11,22 σε 7,25 min) και βελτιώθηκε το επίπεδο εγρήγορης κατά την άφιξη στην ανάνηψη (από 23% των ασθενών με πλήρη εγρήγορηση σε 43%). Σε μια σχετικά παλιά μελέτη οι Flaishon και συν διαπίστωσαν ότι σε αναισθησία με προποφόλη ή θειοπεντάλη, όταν η τιμή του BIS είναι κάτω από 65, η πιθανότητα ανάνηψης στα επόμενα 50 δευτερόλεπτα είναι κάτω από 5%⁵². Η συγκριτική μελέτη του δείκτη BIS και των δεικτών RE και SE της εντροπίας καταλήγει στο συμπέρασμα, ότι και οι τρεις δείκτες μπορούν άριστα να διαχωρίσουν την κατάσταση εγρήγορης από την αναισθησία, αλλά κατά την ανάνηψη από θειοπεντάλη ή προποφόλη, ο δείκτης RE απαντά νωρίτερα από τους άλλους δύο, ενώ οι δύο δείκτες της εντροπίας επιστρέφουν πιο κοντά στις τιμές ελέγχου (πριν την εισαγωγή στην αναισθησία) από ότι ο δείκτης BIS¹²¹. Η τιμή της SE μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με τις συγκεντρώσεις του σεβοφλουράνιου στα όργανα - στόχος¹²². Όταν όμως πρόκειται για την προποφόλη, φαίνεται ότι ο δείκτης BIS υπερτερεί της SE¹²³ στη συσχέτιση με τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα, αλλά και ως προς την πιθανότητα ορθής πρόβλεψης του επιπέδου καταστολής^{70,124}. Η παρακολούθηση της αναισθησίας με το δείκτη SE μεταξύ 45 και 65 και το δείκτη RE σε διαφορά μικρότερη από 10 μονάδες από το SE, μπορεί να προσφέρει ταχύτερη ανάνηψη από την αναισθησία (σε σχέση με τα κλινικά κριτήρια στην ομάδα ελέγχου), αλλά δεν επιφέρει σημαντικά διαφορετική αιμοδυναμική εικόνα (όσον αφορά στη συμπαθητική απάντηση στα επώδυνα ερεθίσματα), ούτε ταχύτερη αναχώρηση από την μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας⁶⁶.

Είναι αποδεκτό σήμερα ότι ο δείκτης BIS δεν μπορεί να προβλέψει την ακριβή στιγμή στην οποία θα αφυπνιστεί ο ασθενής¹³. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει, προς το παρόν, και για τον δείκτη RE της εντροπίας φάσματος⁶⁵.

Μείωση κατανάλωσης αναισθητικών παραγόντων

Ενώ ο αριθμός των ασθενών που βιώνουν την τραυματική εμπειρία της εγρήγορσης κατά την αναισθησία, είναι πραγματικά μικρός, είναι βέβαιο ότι η "συνήθης κλινική πρακτική" οδηγεί σε μέτρια ως σημαντική υπερκατανάλωση αναισθητικών παραγόντων. Η κατανάλωση αυτή προκαλείται είτε διότι τα κλινικά κριτήρια βάθους αναισθησίας δεν εκφράζουν άμεσα το επιτευχθέν βάθος αναισθησίας, είτε διότι οι αναισθησιολόγοι, στην προσπάθειά μας να αποφύγουμε την εγρήγορση του ασθενή, τον οδηγούμε τελικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας.

Παλαιότερες μελέτες απέδειξαν ότι τόσο σε αναισθησία με προποφόλη, N₂O και οπιοειδή όσο και με πτητικά αναισθητικά, N₂O και οπιοειδή, η χρήση του BIS με τιμή στόχο μεταξύ 40 και 60, μειώνει σημαντικά την κατανάλωση των αναισθητικών παραγόντων (23 - 38%), το χρόνο ανάνηψης (35 - 55%) καθώς και το χρόνο που ο ασθενής παραμένει στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας (7%)^{120,125-127}. Οι Johansen και συν. μάλιστα διαπίστωσαν απρόσμενη, στατιστικά σημαντική μείωση, της νοσηρότητας από το αναπνευστικό σύστημα (από 2,7 σε 0,6%) και του αριθμού των ασθενών που έφθαναν διασωληνωμένοι στην ανάνηψη (από 6,9 σε 0,6%), στους ασθενείς που παρακολουθούνταν με BIS¹²⁶. Μια μετα-ανάλυση των Liu και συν. διαπίστωσε ότι σε σύνολο 1380 ασθενών, εκείνοι που δεν παρακολουθούνταν με BIS, ελάμβαναν συνολικά 19% μεγαλύτερες δόσεις αναισθητικών παραγόντων και εμφάνιζαν κάπως μεγαλύτερο ποσοστό μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου (38% έναντι 32% στην ομάδα του BIS)¹²⁸. Παρ' όλα αυτά όμως, ο χρόνος που απαιτούνταν μέχρι να αναχωρήσουν οι ασθενείς από την ανάνηψη, δεν επηρεάστηκε και πολύ χειρότερα, το κόστος της αναισθησίας αυξήθηκε τουλάχιστον κατά 5,5 \$ U.S. λόγω του κόστους των ηλεκτροδίων του BIS (σε τιμές ΗΠΑ, Ευρώπης και Ασίας του 2004)^{13,128}. Η παρακολούθηση της αναισθησίας με το δείκτη SE μεταξύ 45 και 65 και το δείκτη RE σε διαφορά μικρότερη από 10 μονάδες από το SE, μπορεί να μειώσει την κατανάλωση προποφόλης διεγχειρητικά, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου χρησιμοποιούνται κλινικά κριτήρια⁶⁶. Σε μια συγκριτική μελέτη των δεικτών BIS και

Narcotrand, με τα κλασσικά σημεία βάθους αναισθησίας κατά τη χορήγηση δεσφλουρανίου, διαπιστώθηκε ότι και οι δύο δείκτες μείωσαν την κατανάλωση δεσφλουρανίου κατά 6% και 15,5% αντίστοιχα. Δεν μείωσαν όμως, το χρόνο ανάνηψης από την αναισθησία και αυτό πιθανά οφείλεται στον ούτως ή άλλως ταχύτατο χρόνο ανάνηψης από το δεσφλουράνιο, λόγω του πολύ χαμηλού δείκτη διαλυτότητας¹²⁹.

Αναμενόμενο βέβαια είναι να εκφραστούν και φόβοι, ότι η μείωση της δοσολογίας των αναισθητικών παραγόντων που επιτυγχάνεται με τις συσκευές παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας, μπορεί δυνητικά να οδηγήσει στην αύξηση της συχνότητας της εγρήγορσης κατά την αναισθησία¹³⁰.

Παρακολούθηση σε παιδιά

Η συχνότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία στα παιδιά φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από εκείνη των ενηλίκων: αναφέρονται ποσοστά 1,1%^{131,132} και αποκλίσεις από 0,5 έως 5%. Κατά μέσο όρο είναι 8 με 10 φορές συχνότερη από ότι στους ενήλικες. Το πρόβλημα περιπλέκεται, καθώς είναι γνωστό ότι ο παιδιατρικός πληθυσμός κινδυνεύει περισσότερο από τους ενήλικες, να υποστεί τόσο την υποδοσολογία όσο και την υπερδοσολογία των αναισθητικών παραγόντων και άρα να υποστεί και τις συνέπειές τους^{49,133}.

Το φυσιολογικό ΗΕΓ στα παιδιά διαφέρει σημαντικά από εκείνο των ενηλίκων και εξαρτάται από την ηλικία. Από τη βρεφική προς την παιδική και στη συνέχεια στην προεφηβική ηλικία, μειώνεται σταδιακά η ένταση των κυμάτων και παρατηρείται στροφή προς τις περιοχές υψηλών συχνοτήτων. Ο αλγόριθμος του BIS αλλά και άλλων αντίστοιχων συσκευών έχει παραχθεί, αποκλειστικά από την μελέτη ενηλίκων ασθενών. Παρά την αναμενόμενη δυσκολία εφαρμογής τους στην παιδιατρική αναισθησία, φαίνεται να παρέχουν σημαντική βοήθεια. Η εισαγωγή στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο, μια συνηθισμένη πρακτική σε παιδιά, έχει ιδιαίτερη διφασική απάντηση: Με την απώλεια της συνείδησης παρατηρείται αιφνίδια πτώση του δείκτη BIS (με κύματα πολύ μικρής συχνότητας), ο οποίος στη συνέχεια αυξάνει παράλληλα με την αύξηση της συγκέντρωσης του σεβοφλου-

ράνιου (όπου παρατηρείται ηλεκτρική δραστηριότητα πολύ αυξημένων συχνοτήτων). Σε πολύ βαθιά αναισθησία παρατηρείται μέχρι και επιληπτογόνος δράση που προκαλεί και παράδοξη αύξηση του δείκτη BIS^{134,135}. Η επιληπτογόνος δράση θεωρείται γενικά βλαπτική για τον εγκέφαλο και απευκταία, παρ' ότι ειδικά για το σεβοφλουράνιο δεν έχει αποδειχθεί επιβαρυντική. Ορισμένοι πάντως προτείνουν την χρήση των συσκευών παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας στα παιδιά, ειδικά για να αποφευχθεί η επιληπτογόνος δράση του σεβοφλουράνιου¹³⁴.

Η χρήση του BIS αποδεικνύεται να βοηθά στην μείωση των χορηγούμενων δόσεων αναισθητικών κατά περίπου 20%, αλλά και σε ταχύτερη ανάνηψη από την αναισθησία κατά 25-40%, σε παιδιά μεγαλύτερα των 3 ετών¹³⁶. Σε παιδιά 6 μηνών έως 3 ετών δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε καμία από τις παραπάνω παραμέτρους. Πάντως η εμπειρία είναι εξαιρετικά περιορισμένη σε ηλικίες κάτω του 1 έτους¹³⁷. Παρατηρήθηκαν διαφορές στη συμπεριφορά του δείκτη BIS, όταν εφαρμόζεται σε βρέφη ή παιδιά κατά την αναισθησία με σεβοφλουράνιο. Στα βρέφη δεν εμφανίζεται γραμμική (ή σιγμοειδής, όταν περιλαμβάνονται και ακραίες τιμές συγκεντρώσεων) συσχέτιση ανάμεσα στη πυκνότητα του σεβοφλουράνιου και την τιμή του BIS, όπως συμβαίνει στα μεγαλύτερα παιδιά¹³⁸. Επιπλέον, η τιμή BIS στην οποία, με ένα συγκεκριμένο ερέθισμα αφυπνίζονται τα βρέφη, είναι μικρότερη από εκείνη των μεγαλύτερων παιδιών¹³⁹. Διαφορές υπάρχουν επίσης και ανάμεσα στα διάφορα πτητικά αναισθητικά. Η διατήρηση αναισθησίας με 1 MAC αλοθάνιου επιφέρει τιμή BIS σημαντικά μεγαλύτερη (56,5 έναντι 35,9 σε μέσες τιμές) από εκείνη στην περίπτωση της 1 MAC ισοφλουράνιου¹⁴⁰. Σε άλλη μελέτη σε παιδιά άνω των 2 ετών, με εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και φεντανύλη και διατήρηση με ισοφλουράνιο, οι δείκτες BIS και AAI αποδείχθηκαν το ίδιο αποτελεσματικοί στην πρόβλεψη του βάθους καταστολής (συγκρινόμενοι με την κλίμακα καταστολής Michigan - MSS), με ελαφρά υπεροχή του AAI ως προς την ταχύτητα επεξεργασίας και άρα με μικρότερη υστέρηση¹⁴¹. Διαπιστώθηκε όμως σημαντικό ποσοστό αλληλεπικάλυψης τιμών στα διάφορα στάδια. Μία μελέτη σε παιδιά που

υποβλήθηκαν σε επέμβαση σπονδυλοδεσίας για σκολίωση, παρακολούθησε με το BIS την αφύπνιση των παιδιών κατά το wake-up test. Διαπίστωσε ότι η τιμή του BIS μπορούσε να βοηθήσει στην πρόβλεψη της δυνατότητας των παιδιών να κινηθούν μετά από εντολή, για τον έλεγχο της κινητικής οδού⁵⁶.

Παρακολούθηση καταστολής

Ο δείκτης BIS συσχετίζεται πολύ ικανοποιητικά με την κλίμακα καταστολής OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale), όταν η καταστολή επιτυγχάνεται με προποφόλη, με ισοφλουράνιο ή με μιδαζολάμη¹⁸. Μάλιστα όσον αφορά στην προποφόλη, η συσχέτιση του BIS με την κλίμακα OAA/S, είναι καλύτερη από εκείνη με τη μετρούμενη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα ($r=0,883$ έναντι $r=-0,778$). Αυτό βέβαια δεν είναι παράξενο, αφού η κλίμακα OAA/S χρησιμοποιήθηκε για την βαθμονόμηση του αλγορίθμου BIS¹³. Ο δείκτης BIS βρέθηκε να έχει καλή συσχέτιση με την κλίμακα OAA/S και σε άλλη μελέτη, όπου ελέγχθηκε τόσο στη σταδιακή αύξηση της καταστολής, όσο και στην επάνοδο της συνείδησης (πίνακας 2)¹⁴². Οι Struys και συν. έλεγξαν την ικανότητα των δεικτών BIS και AAI (A-Line ARX) να προβλέψουν σωστά το επίπεδο καταστολής, σύμφωνα με την κλίμακα OAA/S, την απώλεια του αντανακλαστικού των βλεφάρων και την απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα¹⁴³. Οι ασθενείς έλαβαν αναισθησία με προποφόλη (σε συνεχώς αυξανόμενη δόση) και ρεμιφεντανύλη (σε τρία διαφορετικά επίπεδα 0, 2 και 4 ng/ml).

Από τη μελέτη προέκυψε, ότι η αυξανόμενη δόση ρεμιφεντανύλης αυξάνει την τιμή του BIS και AAI, στην οποία παρατηρείται απώλεια της απάντησης στα λεκτικά ερεθίσματα και του αντανακλαστικού των βλεφάρων. Σε σχέση με την απάντηση στα επώδυνα ερεθίσματα, εμφάνισαν τη μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα και η ρεμιφεντανύλη επηρέασε αυτή την συμπεριφορά τους. Οι δείκτες BIS και AAI προέβλεψαν με ακρίβεια το βάθος καταστολής και αναισθησίας και η ευαισθησία και ειδικότητά τους διατηρήθηκαν, παρότι επηρεάστηκαν από τα διαφορετικά επίπεδα ρεμιφεντανύλης στο πλάσμα. Σε άλλη μελέτη των Struys και συν. οι δείκτες BIS και AAI προέβλεψαν σωστά το επίπεδο

Πίνακας 2. Συσχέτιση OAA/S - BIS¹⁴².

OAA/S	Τιμή BIS	Διαδικασία	Επιτυχημένη ανάκληση εικόνων (%)
5	94,5 ± 2,9	Προοδευτική καταστολή (Sprearman rho: 0,744)	
4	93,3 ± 3,3		
3	89 ± 6,1		
2	80,1 ± 8,7		
1	75,6 ± 7,5		
2	82,4 1 ± 0,5	Προοδευτική ανάνηψη (Sprearman rho: 0,705)	
3	84,9 ± 5,9		
4	93,8 ± 0,8		
5	94,5 ± 2,9		100
4	93,4 ± 3		63
3	87,3 ± 6,1	Προοδευτική καταστολή	40
2	80,8 ± 8,3		0
1	75,6 ± 7,5		0

δο καταστολής των ασθενών, κατά τη βραδεία εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη (σε βήματα των 0,5 μg/ml). Κανένας όμως από τους δύο δείκτες δε μπόρεσε να προβλέψει, ποιοι ασθενείς θα κινηθούν στο επώδυνο χειρουργικό ερέθισμα¹⁴⁴. Πρόσφατη μελέτη επιχείρησε να ελέγξει τη χρησιμότητα του δείκτη Narcotrend, για την παρακολούθηση της καταστολής με προποφόλη, σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, μετεγχειρητικά¹⁴⁵. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι ο δείκτης Narcotrend μπορούσε να διακρίνει αξιόπιστα μεταξύ ελαφριάς και βαθιάς καταστολής, αλλά δεν ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικός στο ενδιάμεσο φάσμα, όπου εμφάνισε σημαντική αλληλεπικάλυψη τιμών. Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε εξαιρετική συσχέτιση του δείκτη BIS με τα επίπεδα των

κλιμάκων καταστολής CS1 και CS2¹⁴⁶.

Στις ΜΕΘ ανακύπτουν σημαντικά ερωτήματα σε σχέση με την καταστολή και την παρακολούθησή της. Πρέπει οι ασθενείς να λαμβάνουν εγχύσεις κατασταλτικών παραγόντων σταθερού ρυθμού και για πόσο διάστημα; Το πρόβλημα της υπερδοσολογίας σε κατασταλτικά είναι γνωστό, αλλά ελάχιστα διερευνημένο¹⁴⁷. Μήπως πρέπει να εξασφαλίζονται διαστήματα ελεύθερα φαρμάκων, ώστε να επαναλειτούργουν οι φυσιολογικοί κύκλοι εγρήγορης - καταστολής;¹⁴⁸ Είναι γνωστό ότι ο δείκτης BIS μειώνεται κατά την διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, αλλά η αναγνώριση του φυσιολογικού ύπνου, μόνον από τον δείκτη BIS, είναι τουλάχιστον προβληματική^{149,150}. Ταυτόχρονα όμως, είναι προφανές ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν βαθιά καταστολή ή καταστολή και ανταγωνιστές της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, πρέπει να παρακολουθούνται στενά και αν είναι δυνατόν αντικειμενικά, ως προς το πραγματικό επίπεδο καταστολής τους. Πολύ περισσότερο μάλιστα, όταν είναι γνωστό ότι αρκετά επεισόδια, που απειλούν την ακεραιότητα του εγκεφάλου, μπορούν να διαγνωστούν έγκαιρα και να αντιμετωπιστούν¹⁵¹.

Η σύσταση λοιπόν για την καταστολή στη ΜΕΘ είναι, να διατηρείται ο δείκτης BIS μεταξύ 65 και 80, ώστε να αποφεύγεται η συνειδητή επεξεργασία πληροφοριών και η συγκεκριμένη ανάμνηση γεγονότων¹³, έχοντας όμως πάντα υπόψη, ότι η συσχέτιση του BIS με τις διάφορες κλίμακες καταστολής στη ΜΕΘ είναι από απογοητευτική μέχρι σημαντική ($r^2 = 0,21 - 0,93$)¹⁵².

Σε παιδιατρικούς ασθενείς οι Aneja και συν. διαπίστωσαν καλή συσχέτιση του δείκτη BIS με την κλίμακα καταστολής Ramsey, με την προϋπόθεση ότι τα παιδιά δεν λάμβαναν ανταγωνιστές της νευρομυϊκής αγωγιμότητας¹⁵³. Άλλοι πάλι μελετητές διαπίστωσαν μέτρια συσχέτιση του BIS με την κλίμακα Comfort (δεν μπόρεσε να αναγνωρίσει ικανοποιητικά τα στάδια βαθιάς καταστολής), αλλά σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη, βρήκαν ότι ο BIS μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά, όταν τα παιδιά λάμβαναν ανταγωνιστές της νευρομυϊ-

κής αγωγιμότητας¹⁵⁴. Οι Berkenbosch και συν. διαπίστωσαν, ότι ο δείκτης BIS μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην τιτλοποίηση της καταστολής στις παιδιατρικές εντατικές μονάδες. Στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ επαρκούς και μη επαρκούς καταστολής, ο BIS σε τιμή < 70, είχε ευαισθησία 0,87-0,89 και πιθανότητα ορθής πρόβλεψης 0,68-0,84. Στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ επαρκούς και υπερβολικής καταστολής, ο BIS σε τιμή < 50 είχε ευαισθησία 0,67-0,75 και πιθανότητα ορθής πρόβλεψης 0,07-0,52¹⁵⁵.

Η χορήγηση καταστολής εκτός χειρουργείου και ΜΕΘ αποτελεί συνηθισμένη πρακτική. Ανακύπτουν όμως συχνά προβλήματα υπερβολικής καταστολής και απώλειας του αεραγωγού, όταν αυτή δεν χορηγείται από αναισθησιολόγους ή εκπαιδευμένους ιατρούς άλλων ειδικοτήτων. Μια μελέτη των Motas και συν. διαπίστωσε με τη βοήθεια του BIS, ότι σε τέτοιες συνθήκες, το 53% των παιδιών είχαν επαρκή καταστολή¹⁵⁶. Στα υπόλοιπα παιδιά, το 35% είχαν περάσει σε στάδιο γενικής αναισθησίας, το 12% δεν κοιμόταν ικανοποιητικά και το 8% εμφάνισαν προβλήματα στην διατήρηση του αεραγωγού και αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης.

Παρακολούθηση σε ειδικές κατηγορίες παραγόντων καταστολής και αναισθησίας

Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ BIS και εντροπίας φάσματος, κατά την αναισθησία με Ξένον, διαπιστώθηκε ότι και οι δύο δείκτες μπορούσαν αξιόπιστα να διαχωρίσουν την κατάσταση εγρήγορσης από εκείνη της αναισθησίας, κατά την ανάνηψη από αυτήν με Pκ 0,988, 0,892 και 0,992 για τον BIS, SE και RE αντίστοιχα¹⁵⁷. Κατά την εισαγωγή όμως στην αναισθησία με Ξένον, διαπιστώθηκε υστέρηση τουλάχιστον ενός λεπτού. Και οι τρεις δείκτες άργησαν σημαντικά να διαπιστώσουν την απώλεια της συνείδησης, όπως αυτή διαπιστώθηκε κλινικά. Μάλιστα και οι τρεις δείκτες, μετά την ανάνηψη από την αναισθησία, είχαν τιμές χαμηλότερες από εκείνες πριν την εισαγωγή στην αναισθησία. Σημειωτέον ότι ηλεκτροεγκεφαλογραφικά, η αναισθησία με Ξένον προσομοιάζει εκείνη της προποφόλης, με αύξηση της έντασης και επιβράδυνση των συχνοτήτων, καθώς επίσης και σημαντική παρουσία κυμάτων δέλτα και θήτα και κυμάτων

άλφα από τις μετωπιαίες περιοχές^{157,158}. Κάποιοι συγγραφείς μάλιστα προκρίνουν την χρήση των MLAEPs έναντι του BIS, για την παρακολούθηση της ανάνηψης από την αναισθησία με Ξένον^{29,159}.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε εξωτερική βηματοδότηση μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του δείκτη BIS, η οποία όμως συνοδεύεται και από ρυθμική στιγμιαία αύξηση του δείκτη μυϊκής δραστηριότητας⁹⁹.

Μερικές φορές το σήμα του ΗΕΓ είναι ιδιαίτερα ασθενές. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε σπάνια συγγενή ανωμαλία, είτε σε παθολογικές καταστάσεις του εγκεφάλου και οίδημα του δέρματος του κρανίου. Αναφέρεται ότι είναι συνηθισμένο σε πολύωρες επεμβάσεις, όταν πια αυξάνει το υγρό του τρίτου χώρου, να παρατηρείται σημαντική μείωση της έντασης του σήματος του ΗΕΓ. Τότε ο SNR μικραίνει πολύ και υπάρχει η πιθανότητα, ο επεξεργαστής να εκλαμβάνει το θόρυβο (άλλα ηλεκτρικά σήματα άσχετα με τον εγκέφαλο) σαν πραγματικό σήμα και να δίνει έτσι σημαντικά υψηλές τιμές στο παραγόμενο δείκτη, δηλαδή τιμές που αντιστοιχούν στην εγρήγορση. Ακραίο παράδειγμα παρουσιάστηκε σε ασθενή με εγκεφαλικό θάνατο, όπου το ΗΕΓ θα έπρεπε να είναι σχεδόν ισοηλεκτρικό και άρα ο δείκτης να δίνει τιμή κοντά στο 0. Λόγω όμως του πολύ χαμηλού SNR, ο επεξεργαστής έδινε υψηλή τιμή στον παραγόμενο δείκτη (από τον "θόρυβο" του ΗΚΓ) και μπορούσε να προκαλέσει σημαντικές δυσκολίες ερμηνείας¹⁶⁰. Γι' αυτό είναι σημαντικό, οι συσκευές παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας να παρουσιάζουν, σε πραγματικό χρόνο, το μη επεξεργασμένο σήμα του ΗΕΓ (raw EEG).

Ένα άλλο, όχι σπάνιο διεγχειρητικό φαινόμενο είναι η αποκαλούμενη "παράδοξη επιβράδυνση" (paradoxical slowing). Πρόκειται για συνήθως αιφνίδια εμφάνιση ιδιαίτερα αργών κυμάτων δέλτα (πολύ χαμηλής συχνότητας και μεγάλης έντασης), που ακολουθούνται από αντίστοιχη βύθιση του δείκτη βάθους αναισθησίας και δεν δικαιολογείται από κάποιο συμβάν ή χορήγηση αναισθητικού παράγοντα. Στη ουσία είναι ανεξήγητο φαινόμενο. Σε ιδιαίτερα βαθιά αναισθησία, παρατηρείται επιβράδυνση των κυμάτων και γι' αυτό ο δείκτης βάθους αναισθησίας δίνει χαμηλή τιμή. Συνήθως το φαινόμενο ολοκληρώνεται σε 5-

10 λεπτά και ο δείκτης επιστρέφει στις προηγούμενες τιμές. Αν όμως προκύψουν ταυτόχρονα συνθήκες, που δυνητικά μπορούσαν να θέτουν σε κίνδυνο την αιμάτωση του εγκεφάλου, μπορεί να προκύψουν σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά διλήμματα¹⁶¹. Πολύ περισσότερο μάλιστα, όταν είναι γνωστό ότι διάφοροι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων προκαλούν τη εμφάνιση διαφορετικού τύπου βραδέων κυμάτων στο ΗΕΓ¹⁶².

Αντίστοιχη κατάσταση προκαλεί η νόσος Alzheimer, όταν επιφέρει άνοια. Εμφανίζεται σημαντική μείωση των συχνοτήτων των κυμάτων του ΗΕΓ, που μπορεί να μειώσει πλασματικά το δείκτη BIS κατά την εγρήγορση¹⁶³. Η έκδοση του BIS 4.0 αποδείχθηκε περισσότερο αξιόπιστη, σε αυτήν την περίπτωση, από την έκδοση 3.4, αλλά είναι προφανές ότι ο δείκτης χρειάζεται βελτίωση σε αυτό το σημείο¹³.

Σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με όγκους εγκεφάλου, η απώλεια της συνείδησης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη, επέρχεται σε τιμές BIS υψηλότερες από ότι σε ασθενείς χωρίς όγκους εγκεφάλου, παρότι χρονικά δεν παρατηρείται διαφορά στην επέλευση της απώλειας συνείδησης¹⁶⁴. Πιθανολογούνται μεταβολές στην κατανομή της προποφόλης στο εγέφαλο (τοπική τροποποίηση της αιματικής ροής του εγκεφάλου) ή συστηματική μεταβολή της αιμοδυναμικής κατάστασης που επηρεάζει την εγκεφαλική αιματική ροή.

Η επίπτωση των οπιοειδών

Τα οπιοειδή έχουν συνεργική δράση με τα αναισθητικά στην επίτευξη ενός δεδομένου βάθους αναισθησίας. Σε μικρή δοσολογία έχουν περιορισμένη επίπτωση στη διαμόρφωση του ΗΕΓ, αφού η δράση τους κατευθύνεται κυρίως στο νωτιαίο μυελό. Σε μεγάλες όμως δόσεις, η επίπτωση στο ΗΕΓ μπορεί να είναι σημαντικότερη¹⁶⁵ και αφορά κυρίως στη μεγάλη αύξηση της ισχύος του σήματος του ΗΕΓ, στο εύρος συχνοτήτων από 1-3Hz. Η επίπτωση των οπιοειδών, στην ευαισθησία και την ειδικότητα των δεικτών του βάθους αναισθησίας, είναι κυμαινόμενη. Όσον αφορά στο BIS και στους δείκτες της εντροπίας, ακόμα και μεγάλες δόσεις ρεμιφεντανύλης δεν μεταβάλλουν τις τιμές των δεικτών, εξασφαλίζουν όμως ότι ο ασθενής

δεν θα κινηθεί σε τιμές BIS και εντροπίας, πολύ υψηλότερες από εκείνες που αντιστοιχούν στον ικανοποιητικά αναισθητοποιημένο ασθενή¹⁶⁶. Στο ίδιο σκεπτικό οι Manyam και συν. διαπίστωσαν ότι η στόχευση σε τιμή BIS < 60 ή AAI < 30, όταν χορηγείται σχήμα αναισθησίας με σεβοφλουράνιο και ρεμιφεντανύλη μπορεί να οδηγήσει σε πολύ βαθιά αναισθησία, η οποία κλινικά είναι αχρείαστη¹⁶⁷. Η προσθήκη αλφεντανύλης σε αυξανόμενες δόσεις προποφόλης δεν τροποποιεί την τιμή του BIS₅₀ (αλλά και τη Cr₅₀ της προποφόλης)⁹⁵. Η μεταβολή όμως που επέρχεται στην τιμή του BIS, όταν εμφανιστεί ένα ιδιαίτερα επώδυνο ερέθισμα σε μέτρια κατεσταλμένους εθελοντές, περιορίζεται σημαντικά παρουσία αλφεντανύλης. Το ίδιο όμως μπορεί να επιτευχθεί και με ακόμη μεγαλύτερες δόσεις προποφόλης.

Οι δείκτες RE της εντροπίας δεν αποδείχθηκε περισσότερο ευαίσθητος από τον SE, στο να προβλέψει ποιοι ασθενείς θα κινηθούν κατά τα επώδυνα ερεθίσματα της χειρουργικής επέμβασης, εξ' αιτίας ανεπαρκούς αναλγησίας¹⁶⁸. Άρα, παρά τα αλλού προτεινόμενα, δεν μπορεί να καθοδηγήσει τον αναισθησιολόγο στην τιτλοποίηση της αναλγησίας.

Η επίπτωση των αποκλειστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας

Η ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών του μετώπου παράγει κύματα υψηλής συχνότητας (> 30 Hz) και μπορεί να προκαλέσει την "επιμόλυνση" του δείκτη BIS και να δίνει ψευδώς αυξημένες τιμές. Η προσπάθεια να αναγνωριστούν και να διαγραφούν αυτές οι συχνότητες, κατά την επεξεργασία του ΗΕΓ από τις συσκευές παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας, ενέχει τον κίνδυνο να διαγραφούν πολύτιμες συχνότητες, που αντιστοιχούν σε πραγματική αφύπνιση του ασθενή. Έτσι οι περισσότερες συσκευές προκρίνουν τη λύση, να παράγουν επίσης έναν οπτικό δείκτη της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας. Όταν αυτός ο δείκτης είναι υψηλός και η τιμή, για παράδειγμα του BIS είναι επίσης υψηλή, μπορεί να συμβαίνουν δύο πράγματα: είτε το βάθος αναισθησίας δεν είναι ικανοποιητικό και ταυτόχρονα υπάρχει και αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα, οπότε ο αναισθησιολόγος πρέπει να κρίνει από άλλα κριτήρια του

βάθους αναισθησίας και να βαθύνει την αναισθησία κατάλληλα. Είτε το βάθος αναισθησίας είναι ικανοποιητικό, αλλά έχει παρέλθει ο αποκλεισμός της νευρομυϊκής αγωγιμότητας και ο δείκτης BIS "επιμολύνεται" από το ηλεκτρικό σήμα των μυών. Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση μικρών δόσεων αποκλειστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, διορθώνει τον δείκτη (τουλάχιστον στην έκδοση 2.10), αφού απαλείφει άμεσα τα ηλεκτρομυογραφικά κύματα¹⁶⁹.

Ορισμένοι αποκλειστές της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, όπως το πανκουρόνιο έχει διαπιστωθεί ότι επιτείνουν το βάθος αναισθησίας, μειώνοντας τη MAC του αλοθάνιου κατά 25%¹⁷⁰ και παρατείνουν τις περιόδους πλήρους καταστολής του HEG σε αναισθησία με ισοφλουράνιο¹⁷¹.

Η επίπτωση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων.

Το N₂O έχει ένα ηλεκτροεγκεφαλογραφικό προφίλ πολύ διαφορετικό (αυξάνει την ισχύ των κυμάτων βήτα και θήτα) από εκείνο των άλλων εισπνεόμενων αναισθητικών. Στις περισσότερες μελέτες, η προσθήκη N₂O δεν επιφέρει σημαντικές μεταβολές στους δείκτες της εντροπίας και του BIS^{47,172-174}. Η προσθήκη N₂O σε πυκνότητα 30%, σε σχήμα αναισθησίας με προποφόλη, επηρεάζει ελαφρά, πλην όμως στατιστικά σημαντικά την ευαισθησία του BIS, χωρίς να μεταβάλλει την ειδικότητά του¹⁴⁶. Καθώς είναι ασθενές αναισθητικό, αλλά καλό αναλγητικό φάρμακο, ως προς την ηλεκτροεγκεφαλογραφική του συμπεριφορά, θα πρέπει μάλλον να κατατάσσεται στα οπιοειδή, που έχουν παρόμοια δράση.

Η κεταμίνη, σε αντίθεση με τα άλλα αναισθητικά προκαλεί διέγερση του Κ.Ν.Σ. και επιφέρει επίταση των κυμάτων υψηλής συχνότητας του HEG. Αυτή η δράση μπορεί να προκαλεί ψευδή, αλλά μάλλον δοσοεξαρτώμενη αύξηση όλων των δεικτών της ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας^{175,176}.

Η ετομιδάτη δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, αλλά σε μία μελέτη, δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στη δόση της ετομιδάτης και στο χρόνο στον οποίο επιτυγχάνονταν τιμή του BIS ίση με 50¹⁷⁷.

Η δεξμεντετομιδίνη, χορηγούμενη σε κλινικές μελέτες για καταστολή ασθενών στη ΜΕΘ, μειώ-

νει σημαντικά τις δόσεις προποφόλης και μορφίνης που απαιτούνται, ώστε να διατηρείται ο δείκτης BIS σε συγκεκριμένα όρια. Προφανώς, τουλάχιστον ο δείκτης BIS συλλέγει το ηλεκτροεγκεφαλογραφικό της στίγμα και το εκτιμά σαν πραγματικά κατασταλτικό του Κ.Ν.Σ^{178,179}.

Πρέπει λοιπόν να θεωρείται ότι ο δείκτης BIS (στις εκδόσεις 4.0 XP, 4.1) και της εντροπίας φάσματος δεν είναι κατάλληλοι για την παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας, όταν χρησιμοποιούνται σαν κύρια αναισθητικά φάρμακα τα οπιοειδή, η κεταμίνη, η δεξμεντετομιδίνη, το Ξένον και το N₂O (σε πυκνότητα πάνω από 30%)¹³.

Επιφυλάξεις

Μια από τις σημαντικότερες επιφυλάξεις, σχετικά με τη χρήση των συσκευών παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας, αφορά στο χρόνο απόκρισης (χρόνο υστέρησης από τη λήψη του σήματος μέχρι την επεξεργασία του και την εξαγωγή του σχετικού δείκτη). Γενικά πιστεύεται ότι ο χρόνος αυτός είναι μερικά μόνο δευτερόλεπτα και πάντως δεν ξεπερνά το 1 λεπτό. Μία όμως μελέτη των Pilge και συν. που τροφοδότησαν πειραματικά τις συσκευές, με σήματα HEG που λήφθηκαν σε διάφορες κλινικές καταστάσεις εγρήγορης και αναισθησίας, έδειξε ότι ο χρόνος απόκρισης για τις συσκευές BIS, Cerebral State Monitor (CSM) και Narcotrend, κυμαίνεται από 14 έως 155 δευτερόλεπτα για όλες τις συσκευές¹⁸⁰. Στη αιφνίδια μετάπτωση από την γενική αναισθησία στην εγρήγορη, η υστέρηση ήταν 15, 30 και 65 δευτερόλεπτα για το CSM, το BIS και το Narcotrend αντίστοιχα.

Με δεδομένο ότι καμία συσκευή παρακολούθησης δεν είναι τέλεια, πρέπει πάντα να έχει υπ' όψη του ο κλινικός γιατρός, ότι η σύσταση για τη διατήρηση των δεικτών παρακολούθησης μέσα σε ορισμένα όρια, βασίζεται σε στατιστική ανάλυση. Η ανάλυση αυτή υποδηλώνει ότι κατά "πάσα πιθανότητα" (αυτό στη στατιστική μεταφράζεται σε πιθανότητα 95%) ο ασθενής δεν θα εμφανίζει εγρήγορη κατά την αναισθησία. Υπάρχει όμως πάντα το υπόλοιπο 5%, που αφορά σε ορισμένους ασθενείς, όπου παρ' ότι διατηρήθηκαν οι δείκτες εντός προκαθορισμένων ορίων, τελικά εμφάνισαν εγρή-

γορση κατά την αναισθησία. Αυτές είναι οι πραγματικές περιπτώσεις αποτυχίας των συσκευών αυτών να ανακαλύψουν τους ασθενείς που εμφανίζουν εγρήγορση. Μόνον για την συσκευή BIS, έχει πιστοποιηθεί από προοπτικές μελέτες με ομάδα ελέγχου, ότι το ποσοστό αποτυχίας (δηλαδή εμφάνιση εγρήγορσης παρά τις χαμηλές - κάτω του 60 - τιμές του δείκτη BIS) είναι εξαιρετικά χαμηλό^{90,94}.

Ενώ είναι περίπου γνωστό, τι θα συμβεί αν χορηγήσουμε μικρότερη από την απαραίτητη ποσότητα αναισθητικών παραγόντων, δεν είναι καθόλου σίγουρο αν, το να χορηγήουμε περισσότερο από το ελάχιστο απαραίτητο, είναι ευνοϊκό ή επιβλαβές. Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε, ότι η χορήγηση βαθιάς αναισθησίας (που αντιστοιχεί σε τιμή BIS < 45) αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένης θνητότητας (σχετικός κίνδυνος: relative risk: 1,244/h, $p = 0,0121$), μέσα στον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση¹⁸¹. Η μελέτη αυτή δεν μπόρεσε να διαπιστώσει τον μηχανισμό πρόκλησης της αυξημένης θνητότητας. Η πιθανότητα να υπάρχουν τόσο μακρόχρονα και μη αναστρέψιμα αποτελέσματα των αναισθητικών παραγόντων, αμφισβητεί ευθέως, την μέχρι σήμερα κρατούσα άποψη, ότι η όλη επίπτωση των αναισθητικών είναι πλήρως αναστρέψιμη. Και υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδομένα γι' αυτήν την ανατροπή. Άλλη μελέτη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς διαπίστωσε σημαντική μείωση στη χρήση ινότροπων παραγόντων διεγχειρητικά, όταν η αναισθησία διατηρήθηκε με στόχο BIS = 50 σε σχέση με BIS = 40¹⁰³. Διάφορες μελέτες σε πειραματόζωα διαπίστωσαν ενζυμικές μεταβολές, τροποποίηση του ρυθμού απόπτωσης των κυττάρων και κυταροτοξικότητα, κυρίως των πτητικών αναισθητικών, σε πολλούς ιστούς^{182,183}. Η επίπτωση αυτή μάλιστα, διαφέρει ανάλογα και με την ηλικία του πειραματόζωου¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Προς το παρόν πάντως αμφισβητείται, αν αυτές οι μεταβολές αφορούν και στους ανθρώπους¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Αν τυχόν επιβεβαιωθούν οι επιβλαβείς επιπτώσεις και στον άνθρωπο, θα υπάρξει ισχυρή πίεση, για υποχρεωτική χρήση των συσκευών παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας, ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η νοσηρότητα από την χορήγηση των αναισθητικών παραγόντων.

Συμπερασματικά,

Οι συσκευές παρακολούθησης της ηλεκτροεγκεφαλικής δραστηριότητας παράγουν δείκτες που συσχετίζονται ικανοποιητικά με καθιερωμένα κριτήρια του βάθους αναισθησίας, παρ' ότι η όποια απόκλιση είναι διαφορετική από συσκευή σε συσκευή. Ταυτόχρονα παρατηρείται διαφορά και στην εκτίμηση ενός συγκεκριμένου βάθους αναισθησίας όταν αυτό επιτυγχάνεται με διαφορετικό συνδυασμό αναισθητικών παραγόντων (π.χ. με ή χωρίς οπιοειδή). Άρα ουσιαστικά, μία συγκεκριμένη ένδειξη από κάποια συσκευή παρακολούθησης του βάθους αναισθησίας, δεν αντιστοιχεί πάντα σε ένα δεδομένο βάθος αναισθησίας. Είναι επίσης γνωστό ότι η ευαισθησία των δεικτών αυτών όχι μόνο δεν είναι απόλυτα ικανοποιητική, αλλά είναι και διαφορετική σε διάφορες περιοχές της κλίμακας τους¹.

Η συμβουλευτική ομάδα της ASA πιστεύει ότι η χρήση συσκευών, που παρακολουθούν την αυτόματη ή την προκλητή ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα, με σκοπό είτε τη μείωση του κινδύνου εγρήγορσης κατά την αναισθησία, είτε την παρακολούθηση του βάθους αναισθησίας, δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους ενεξαιρέτως τους ασθενείς που λαμβάνουν αναισθησία. Πιστεύουν ότι πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εγρήγορσης, και να βασίζεται ταυτόχρονα και στις κλασικές κλινικές παραμέτρους. Η χρήση αποκλειστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση κινήσεων και απαιτεί επίταση της προσοχής, για τη διασφάλιση πραγματικά επαρκούς βάθους αναισθησίας. Από τη μελέτη των Sandin και συν προκύπτει, ότι θα έπρεπε να παρακολουθούνται με τέτοιες συσκευές, τουλάχιστον 861 ασθενείς που υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, με ταυτόχρονη χρήση αποκλειστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση εγρήγορσης σε έναν από αυτούς¹⁰. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το εύρημα μελέτης, ότι σε ένα σύνολο 26 περιπτώσεων εγρήγορσης κατά την αναισθησία, στο 70% των περιπτώσεων, ο υπεύθυνος αναισθησιολόγος δεν έλαβε ποτέ γνώση του συμβάντος¹⁹⁰. Σε περίπτωση που αναφερθεί από τον ασθενή συγκεκριμένη ανάμνηση διεγχειρητικών γεγονότων, η περίπτωση θα πρέπει να διερευνηθεί διεξοδικά, θα

πρέπει να συντάσσεται αναφορά συμβάματος και ο ασθενής να παραπέμπεται για ψυχιατρική συνέντευξη και πιθανή υποστήριξη, καθώς οι αναφερόμενες άμεσες και απώτερες ψυχολογικές συνέπειες ενός τέτοιου γεγονότος είναι ανησυχητικές.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συνείδηση: είναι η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής δύναται να επεξεργάζεται πληροφορίες που προσλαμβάνει μέσω των αισθητηρίων οργάνων του από το περιβάλλον. Ελέγχεται με την δυνατότητά του να απαντά σκόπιμα σε διάφορα ερεθίσματα. Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι λεκτικά ή επώδυνα, απτικά και οι απαντήσεις πρέπει να είναι εκούσιες και οργανωμένες. Για παράδειγμα το άνοιγμα των ματιών μετά από προφορική εντολή. Οι κινητικές απαντήσεις δε μπορούν βέβαια να εκδηλωθούν όταν υπάρχει νευρολογική βλάβη στις υπεύθυνες για αυτές δομές (περιφερικά νεύρα, νωτιαίος μυελός, εγκέφαλος) ή όταν έχουν χρησιμοποιηθεί (και κατά το χρόνο της εξέτασης, έχουν ακόμη θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα) αποκλειστές της νευρομυϊκής αγωγιμότητας.

Γενική αναισθησία: είναι η κατάσταση όπου προκαλείται φαρμακευτικά απώλεια της συνείδησης, σε τέτοιο βαθμό ώστε να είναι αδύνατη ή ανάκτησή της (αφύπνιση), ακόμη και με εξαιρετικά επώδυνα ερεθίσματα. Η δυνατότητα διατήρησης επαρκούς αυτόματης αναπνοής συχνά διαταράσσεται και έτσι απαιτούνται μέτρα για την διατήρηση τόσο της βατότητας του αεραγωγού όσο και την υποστήριξη της αναπνοής, με εφαρμογή μηχανικού αερισμού. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται είτε στη δράση των φαρμακευτικών αναισθητικών παραγόντων είτε στη συμπληρωματική χρήση αποκλειστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας. Υπάρχει επίσης πιθανότητα να παρατηρηθούν διαταραχές της ομοιοστασίας και του καρδιαγγειακού συστήματος.

Βάθος αναισθησίας: αναφέρεται στη νοητή κλίμακα (continuum - αδιάλειπτη διαδικασία) ανάμεσα στην πλήρη συνείδηση και στην απώλειά της, όπως περιγράφεται στον όρο γενική αναισθησία. Περιλαμβάνει τη σταδιακή καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (όσον αφορά στην συνείδηση) και τη μειούμενη απαντητικότητα (δυνατότητα

απάντησης) στα ερεθίσματα.

Ανάμνηση: για τους σκοπούς αυτού του άρθρου ή ανάμνηση θα αντιστοιχεί στη δυνατότητα ανάκλησης αποθηκευμένων εγγραφών (οπτικών, ακουστικών ή απτικών παραστάσεων που αυτόματα καταχωρήθηκαν στη μνήμη). Η ανάμνηση διαχωρίζεται σε συγκεκριμένη (explicit memory) και σε ασαφή (implicit memory). Η συγκεκριμένη ανάμνηση αναφέρεται στη δυνατότητα αναφοράς (είτε αυτόματα είτε με τη βοήθεια ειδικού ερωματολογίου ή άλλης διαδικασίας) συγκεκριμένων γεγονότων, κυρίως κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Η ασαφής ανάμνηση έχει περισσότερο συναισθηματικό και υποσυνείδητο περιεχόμενο και αναφέρεται σε μεταβολές της συμπεριφοράς ή της απόδοσης των συνηθισμένων δεξιοτήτων χωρίς να είναι δυνατή από τον παθόντα η αναφορά ή η συσχέτιση με αυτές τις μεταβολές, οποιονδήποτε συγκεκριμένων γεγονότων που συνέβησαν κατά την αναισθησία. Η παρουσίαση αυτή δεν θίγει το θέμα της ασαφούς ανάμνησης.

Αμνησία: είναι η αδυναμία αναφοράς αναμνήσεων. Πολλά αναισθητικά φάρμακα προκαλούν αμνησία, σε συγκεντρώσεις πολύ χαμηλότερες από εκείνες που απαιτούνται για την επίτευξη της γενικής αναισθησίας. Η πρόδρομη αμνησία αφορά στη χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων (πχ υπνωτικών) ώστε να αποτραπεί η εγγραφή αναμνήσεων από τη χρονική στιγμή της χορήγησης και μετά. Η ανάδρομη αμνησία αφορά στη χορήγηση κυρίως βενζοδιαζεπινών και στοχεύει στη διαγραφή των πρόσφατων (πριν τη χορήγηση του φαρμάκου) και πιθανώς μη μόνιμων ακόμη εγγραφών, όταν πιστεύεται ότι κάποια γεγονότα συνειδητοποιήθηκαν από τον ασθενή ενώ δεν θα έπρεπε. Στοχεύει έτσι στη "διάσωση" του ασθενή από τη δυσάρεστη εμπειρία της ανάμνησης γεγονότων που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Ο όρος "έλλειψη συνείδησης" χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει την κατάσταση της γενικής αναισθησίας. Δεν υπάρχει όμως κάποια μηχανιστική ή φυσιολογική ερμηνεία των όρων "συνείδηση" και "έλλειψη συνείδησης". Ο ύπνος συχνά αναφέρεται σαν παράδειγμα έλλειψης συνείδησης, αλλά σαφώς διαφέρει σημαντικά από τη γενική αναισθησία. Μια πρακτική ελέγχου της συνεί-

δησης είναι ο έλεγχος, ως προς το αν το υποκείμενο μπορεί να εκτελεί εντολές. Εδώ ακριβώς προκύπτει μια σημαντική διαφοροποίηση: ο ασθενής μπορεί να εκτελεί κάποιες εντολές ή να επεξεργάζεται ακουστικές κυρίως πληροφορίες στο συγκεκριμένο βάθος αναισθησίας, αλλά να μην έχει καμία απολύτως ανάμνηση του γεγονότος. Είναι άραγε αναισθητοποιημένος ή όχι; Προφανώς μόνον αυτός γνωρίζει, αλλά δεν μπορεί να μας το πει γιατί δεν το θυμάται. Αν γίνεται συχνά ο έλεγχος για την πιθανότητα ο ασθενής να ακολουθεί εντολές, πιθανώς θα εκπλαγούμε διαπιστώνοντας ότι οι ασθενείς μας ακολουθούν εντολές σε επίπεδα αναισθησίας που θεωρούμε ικανοποιητικά, καθώς η ικανότητα απάντησης σε εντολές διατηρείται, σε επίπεδα πολύ βαθύτερα από εκείνα στα οποία χάνεται η ικανότητα συγκεκριμένης ανάμνησης γεγονότων. Με αντίστοιχο τρόπο μπορεί να διαπιστωθεί "μη συνειδητή ανάμνηση" ή "ασαφής ανάμνηση" συγκεκριμένων λέξεων και φράσεων που αναφέρθηκαν διεγχειρητικά, με ειδικές δοκιμασίες που μπορούν να την αποκαλύ-

ψουν¹⁹¹. Δυστυχώς δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία των υπεύθυνων μηχανισμών¹⁹². Αν ο ασθενής δεν έχει συγκεκριμένη ανάμνηση των γεγονότων θεωρείται αναισθητοποιημένος και σε κατάσταση "μη εγρήγορσης". Πάντως η ικανότητα δημιουργίας εγγραφών μνήμης διατηρείται σε σημαντικό βαθμό κατά την αναισθησία και δεν υπάρχουν διαφορές που σχετίζονται με το φύλο¹⁹³. **Εγρήγορση κατά την αναισθησία:** Αναφέρεται στην περίπτωση κατά την οποία ο ασθενής, ανακτά κατά τη διάρκεια της αναισθησίας τη συνείδηση και κατά συνέπεια, αναφέρει μετεγχειρητικά, γεγονότα τα οποία συνέβησαν κατά τη διάρκειά της. Ο όρος αφορά αποκλειστικά στην συγκεκριμένη ανάμνηση γεγονότων και δεν περιλαμβάνει την ικανότητα ανάμνησης γεγονότων πριν την εισαγωγή και την επίτευξη γενικής αναισθησίας, ούτε βέβαια και κατά την αφύπνιση, όπου η ανάκτηση της συνείδησης είναι ο επιδιωκόμενος στόχος. Η ανάμνηση ονείρων δεν θεωρείται εγρήγορση κατά την αναισθησία.

ABSTRACT

Depth of Anaesthesia Monitoring Anastasios Petrou

It is often necessary to use depth of anesthesia monitoring in order to improve clinical practice. Commercially available monitors use EEG and Middle Latency Auditory Evoked Potential processing in order to produce indices of depth of anesthesia. Up to date clinical experiences with such monitors, offer considerable proof that they can be really helpful in estimating depth of sedation and anesthesia. Their indices correlate considerably well with clinically estimated depth of anesthesia as well as the plasma concentrations of anesthetic agents or end-tidal expiratory concentrations of volatile anesthetics. Accuracy of these indices vary depending on the anesthetics combination used and is compromised when some common drugs are added, such as high dose opioids or when neuromuscular junction functions unopposed from neuromuscular blockers. In certain circumstances, the use of depth of anesthesia monitors can reduce the incidence of awareness during anesthesia, reduce the consumption of anesthetic agents and accelerate recovery times. Some times these monitors may present considerably increased response times and their use is not recommended for any anesthetic, except for those in which awareness during anesthesia is most probable.

Key Words: Anesthesia, depth of anesthesia, awareness during anesthesia Monitoring, BIS, Entropy, AAI, Narcotre

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847-864.
2. Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients..

- Anesthesiology. 2007;106(1):26-32.
3. National Center for Post Traumatic Stress Disorder NC. What is Posttraumatic Stress Disorder. Nov 2007. Available at: http://www.ncptsd.va.gov/ncmain/ncdocs/fact_shts/fs_what_is_ptsd.html
 4. Orser BA, Mazer CD, Baker AJ. Awareness during anesthesia.. *CMAJ*. 2008;178(2):185-188.
 5. Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM, Kim JH, Mount HTJ, Taverna FA, Roder JC, Macdonald JF, Bhambri A, Collinson N, Wafford KA, Orser BA. Alpha5GABAA receptors mediate the amnestic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate.. *J Neurosci*. 2006;26(14):3713-3720.
 6. Meier S, Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Genetic variability of induction and emergence times for inhalational anaesthetics.. *Eur J Anaesthesiol*. Feb 2008;25(2):113-117.
 7. Liang J, Cagetti E, Olsen RW, Spigelman I. Altered pharmacology of synaptic and extrasynaptic GABAA receptors on CA1 hippocampal neurons is consistent with subunit changes in a model of alcohol withdrawal and dependence.. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(3):1234-1245.
 8. Kim Y, Glatt H, Xie W, Sinnott D, Lalande M. Human gamma-aminobutyric acid-type A receptor alpha5 subunit gene (GABRA5): characterization and structural organization of the 5' flanking region.. *Genomics*. 1997;42(3):378-387.
 9. Ezri T, Sessler D, Weisenberg M, Muzikant G, Protianov M, Mascha E, Ebron S. Association of ethnicity with the minimum alveolar concentration of sevoflurane.. *Anesthesiology*. 2007;107(1):9-14.
 10. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study.. *Lancet*. 2000;355(9205):707-711.
 11. John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness.. *Anesthesiology*. 2005;102(2):447-471.
 12. Wikipedia. Electroencephalography. January 2008. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Electroencephalography#Wave_patterns.
 13. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring.. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):81-99.
 14. Πέτρου Α, Χορταριά Γ. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ο διασπαστικός δείκτης (BIS) και το βάθος αναισθησίας. Πού βρισκόμαστε σήμερα;. *Ελληνικό Ηλεκτρονικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής*. Αύγουστος 2004;2:34-59. Available at: http://www.anesthesia.gr/e-journal/abstracts_025.html.
 15. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia.. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1283-1290.
 16. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Jensen K, Voigt M, Schulte Am Esch J. Narcotrend and Bispectral Index monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanyl anesthesia.. *Anesthesiology*. 2003;99(5):1072-1077.
 17. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hilbert M, Schulte Am Esch J. Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanyl anesthesia.. *Anesth Analg*. 2004;98(5):1346-1353.
 18. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers.. *Anesthesiology*. 1997;86(4):836-847.
 19. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bialas P, Wilhelm W. Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia.. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):235-240.
 20. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanyl anaesthesia.. *Br J Anaesth*. 2003;91(3):336-340.
 21. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during

- propofol induction of anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 2001;86(4):523-527.
22. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte Am Esch J. ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanyl.. *Anesth Analg.* 2003;97(1):139-144.
 23. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index.. *Br J Anaesth.* 2003;91(3):329-335.
 24. Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GN, Georgieff M. The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion.. *Anesth Analg.* 1999;89(5):1311-1315.
 25. Billard V, Gambus PL, Chamoun N, Stanski DR, Shafer SL. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect.. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(1):45-58.
 26. Sun R, Watcha MF, White PF, Skrivanek GD, Griffin JD, Stool L, Murphy MT. A cost comparison of methohexital and propofol for ambulatory anesthesia.. *Anesth Analg.* 1999;89(2):311-316.
 27. Wuesten R, Van Aken H, Glass PS, Buerkle H. Assessment of depth of anesthesia and postoperative respiratory recovery after remifentanyl-versus alfentanil-based total intravenous anesthesia in patients undergoing ear-nose-throat surgery.. *Anesthesiology.* 2001;94(2):211-217.
 28. Kuizenga K, Wierda JM, Kalkman CJ. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane.. *Br J Anaesth.* 2001;86(3):354-360.
 29. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 2000;85:359-363.
 30. Choudhry DK, Brenn BR. Bispectral index monitoring: a comparison between normal children and children with quadriplegic cerebral palsy.. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1582-1585.
 31. Gunawardane PO, Murphy PA, Sleight JW. Bispectral index monitoring during electroconvulsive therapy under propofol anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 2002;88(2):184-187.
 32. Shao X, Li H, White PF, Klein KW, Kulstad C, Owens A. Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia?. *Anesth Analg.* 2000;91(4):871-875.
 33. Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia.. *Anesthesiology.* 2002;96(1):67-73.
 34. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 1999;82(5):672-678.
 35. Sleight JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 1999;82(5):666-671.
 36. Ting C, Hu JS, Teng Y, Chang Y, Tsou M, Tsai S. Desflurane accelerates patient response during the wake-up test for scoliosis surgery.. *Can J Anaesth.* 2004;51(4):393-397.
 37. Hackner C, Detsch O, Schneider G, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Early recovery after remifentanyl-pronounced compared with propofol-pronounced total intravenous anaesthesia for short painful procedures.. *Br J Anaesth.* 2003;91(4):580-582.
 38. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation.. *Br J Anaesth.* 2003;91(3):347-352.
 39. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents move-

- ment and attenuates the BIS response to orotracheal intubation.. *Br J Anaesth.* 2002;89(6):857-862.
40. Mi WD, Sakai T, Takahashi S, Matsuki A. Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl.. *Can J Anaesth.* 1998;45(1):19-22.
 41. McDonald T, Hoffman WE, Berkowitz R, Cunningham F, Cooke B. Heart rate variability and plasma catecholamines in patients during opioid detoxification.. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1999;11(3):195-199.
 42. Mi WD, Sakai T, Singh H, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl.. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(1):47-52.
 43. Chawathe MS, Francis V, Hall JE, Mecklenburth JS, Aguilera IM. Interpretation of BIS values in children using Aspect 2000 monitor during i.v. induction.. *Br J Anaesth.* 2004;93:301-302.
 44. McDonald T, Berkowitz R, Hoffman WE. Median EEG frequency is more sensitive to increases in sympathetic activity than bispectral index.. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1999;11(4):255-259.
 45. Singh H, Sakai T, Matsuki A. Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency.. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(9):610-614.
 46. Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Lacity S, Rajek A, Caldwell JE, Sessler DI. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia.. *Anesth Analg.* 2002;94(3):604-608.
 47. Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value.. *Anesth Analg.* 2000;91(1):130-135.
 48. Brosius KK, Bannister CF. Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents.. *Anesth Analg.* 2002;94(1):31-36.
 49. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children.. *Anesth Analg.* 2000;90(4):872-877.
 50. Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia.. *Anesth Analg.* 1995;80(4):780-785.
 51. Gale T, Leslie K, Kluger M. Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth.. *Anaesth Intensive Care.* 2001;29(6):579-584.
 52. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique.. *Anesthesiology.* 1997;86(3):613-619.
 53. Kim DW, Kil HY, White PF. Relationship between clinical endpoints for induction of anesthesia and bispectral index and effect-site concentration values.. *J Clin Anesth.* 2002;14(4):241-245.
 54. Jellish WS, Leonetti JP, Avramov A, Fluder E, Murdoch J. Remifentanil-based anesthesia versus a propofol technique for otologic surgical procedures.. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(2):222-227.
 55. Anderson RE, Barr G, Assareh H, Jacobsson J. The AAI index, the BIS index and end-tidal concentration during wash in and wash out of sevoflurane.. *Anaesthesia.* 2003;58:531-535.
 56. McCann ME, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan L, Auble SG, Laussen PC. The bispectral index and explicit recall during the intraoperative wake-up test for scoliosis surgery.. *Anesth Analg.* 2002;94(6):1474-1478.
 57. Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis.. *J Clin Anesth.* 1999;11(1):4-7.
 58. White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery.. *Anesth Analg.* 2003;97(6):1633-1638.

59. Sakai T, Singh H, Mi WD, Kudo T, Matsuki A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion.. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(2):212-216.
60. El-Kerdawy HM, Zalingen EE, Bovill JG. The influence of the alpha2-adrenoceptor agonist, clonidine, on the EEG and on the MAC of isoflurane.. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17(2):105-110.
61. Mi W, Sakai T, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. The interaction between fentanyl and propofol during emergence from anesthesia: monitoring with the EEG-Bispectral index.. *J Clin Anesth.* 2003;15(2):103-107.
62. Shannon CE. A mathematical theory of communication.. *Bell System Techn J.* 1948;27:623-656.
63. Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis.. *J Clin Monit.* 1991;7(4):335-345.
64. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Merilainen P. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module.. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(2):154-161.
65. Bein B. Entropy.. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):101-109.
66. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Hoymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertio-Oja H. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia.. *Anesthesiology.* 2005;103(2):274-279.
67. Yli-Hankala A. Entropy of Electroencephalogram as a Measure of Anaesthetic Depth.. *Finnanest.* 2003;36:430-433.
68. Dutton RC, Smith WD, Smith NT. Wakeful response to command indicates memory potential during emergence from general anesthesia.. *J Clin Monit.* 1995;11(1):35-40.
69. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanil.. *Anesthesiology.* 2003;98(3):621-627.
70. Vanluchene ALG, Struys MMRF, Heyse BEK, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanil. A comparison with the bispectral index.. *Br J Anaesth.* 2004;93(5):645-654.
71. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M. Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints.. *Br J Anaesth.* 2005;94(5):613-616.
72. Anderson RE, Barr G, Owall A, Jakobsson J. Entropy during propofol hypnosis, including an episode of wakefulness.. *Anaesthesia.* 2004;59(1):52-56.
73. Wheeler PJ, Baughman VL, Koenig HM, Hoffman WE. The role of facial, EMG, and entropy EEG in evaluating adequacy of anesthesia.. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16:373-374.
74. Chen X, Tang J, White PF, Wender RH, Ma H, Sloninsky A, Kariger R. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period.. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1669-1674.
75. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia.. *Anesthesiology.* 2003;99(1):34-41.
76. Wong CA, Fragen RJ, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. The association between propofol-induced loss of consciousness and the SNAP index.. *Anesth Analg.* 2005;100(1):141-148.
77. Kenny GN, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):223-228.
78. Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Poppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked

- potentials.. *Anesth Analg*. 1995;81(4):817-822.
79. De Cosmo G, Aceto P, Clemente A, Congedo E. Auditory evoked potentials.. *MInerva Anesthesiol*. 2004;70(5):293-297.
80. Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE, Jones JG. The auditory evoked response as an indicator of awareness.. *Br J Anaesth*. 1989;63(1):113-115.
81. Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ. Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane.. *Br J Anaesth*. 1992;69(2):122-129.
82. Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response.. *Br J Anaesth*. 1988;60(4):372-378.
83. Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: A comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice.. *Anesth Analg*. 2003;97:1667-1674.
84. Maattanen H, Anderson R, Uusijarvi J, Jakobsson J. Auditory evoked potential monitoring with the AAI-index during spinal surgery: decreased desflurane consumption.. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(7):882-886.
85. Muncaster ARG, Sleight JW, Williams M. Changes in consciousness, conceptual memory, and quantitative electroencephalographical measures during recovery from sevoflurane and remifentanyl-based anesthesia.. *Anesth Analg*. 2003;96(3):720-725.
86. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency.. *Br J Anaesth*. 1999;82(2):203-207.
87. Weber F, Bein T, Hobbhahn J, Taeger K. Evaluation of the Alaris Auditory Evoked Potential Index as an indicator of anesthetic depth in preschool children during induction of anesthesia with sevoflurane and remifentanyl.. *Anesthesiology*. 2004;101(2):294-298.
88. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness.. *Br J Anaesth*. 1998;80(1):46-52.
89. Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Chen SL, Li HT. Performance of the rapidly extracted auditory evoked potentials index to detect the recovery and loss of wakefulness in anesthetized and paralyzed patients.. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(4):466-471.
90. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial.. *Lancet*. 2004;363(9423):1757-1763.
91. Puri GD, Murthy SS. Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass.. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(6):451-456.
92. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study.. *Anesth Analg*. 2004;99(3):833-839.
93. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data.. *Anesthesiology*. 2007;106(2):269-274.
94. Ekman A, Lindholm M, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring.. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(1):20-26.
95. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, Ginsberg B, Glass PS. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index.. *Anesth Analg*. 1998;87(4):949-955.
96. Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, Laloe P, Trillat B, Barvais L, Fischler M. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual con-

- trol: a prospective, randomized, multicenter study.. *Anesthesiology*. 2006;104(4):686-695.
97. Locher S, Stadler KS, Boehlen T, Bouillon T, Leibundgut D, Schumacher PM, Wymann R, Zbinden AM. A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control.. *Anesthesiology*. 2004;101(3):591-602.
 98. Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A, Koyama K, Miyao H. Gender differences between predicted and measured propofol C(P50) for loss of consciousness.. *J Clin Anesth*. 2006;18(7):486-489.
 99. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring.. *Anesthesiol Clin*. 2006;24(4):793-822.
 100. Ekman A, Brudin L, Sandin R. A comparison of bispectral index and rapidly extracted auditory evoked potentials index responses to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia.. *Anesth Analg*. 2004;99(4):1141-1146.
 101. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is the ARX index a more sensitive indicator of anesthetic depth than the bispectral index during sevoflurane/nitrous oxide anesthesia?. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(8):1028-1032.
 102. Bonhomme V, Llabres V, Dewandre P, Brichant JF, Hans P. Combined use of Bispectral Index and A-Line Autoregressive Index to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis.. *Br J Anaesth*. 2006;96(3):353-360.
 103. Lehmann A, Schmidt M, Zeitler C, Kiessling A, Isgro F, Boldt J. Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting.. *Eur J Anaesthesiol*. Sep 2007;24(9):751-760.
 104. Cortinez LI, Delfino AE, Fuentes R, Munoz HR. Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index.. *Anesth Analg*. 2007;104(3):605-610.
 105. Niedhart DJ, Kaiser HA, Jacobsohn E, Hantler CB, Evers AS, Avidan MS. Inpatient reproducibility of the BISxp monitor.. *Anesthesiology*. 2006;104(2):242-248.
 106. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV, Swallow SK, Short TG. Dreaming during anaesthesia in patients at high risk of awareness.. *Anaesthesia*. 2005;60(3):239-244.
 107. Leslie K, Skrzypek H. Dreaming during anaesthesia in adult patients.. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(3):403-414.
 108. Samuelsson P, Brudin L, Sandin R. BIS does not predict dreams reported after anaesthesia.. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008.
 109. Toscano A, Pancaro C, Peduto VA. Scopolamine prevents dreams during general anesthesia.. *Anesthesiology*. 2007;106(5):952-955.
 110. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat.. *Anesthesiology*. 1993;78(4):707-712.
 111. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain.. *Anesthesiology*. 1993;79(6):1244-1249.
 112. Antognini JF, Carstens E, Atherley R. Does the immobilizing effect of thiopental in brain exceed that of halothane?. *Anesthesiology*. 2002;96(4):980-986.
 113. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMRF. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next?. *Br J Anaesth*. 2006;97(1):85-94.
 114. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators.. *Anesthesiology*. 1996;84(1):52-63.
 115. Sebel PS, Bowles SM, Saini V, Chamoun N. EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia.. *J Clin Monit*. 1995;11(2):83-91.
 116. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect.. *Anesth Analg*. 1997;84(4):891-899.
 117. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during

- painful stimulation.. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2005;17(2):86-90.
118. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):620-626.
119. Guignard B. Monitoring analgesia.. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):161-180.
120. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group.. *Anesthesiology.* 1997;87(4):808-815.
121. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertio-Oja H. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia.. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(2):145-153.
122. Ellerkmann RK, Liermann V, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoefl A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1275-1282.
123. Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, Liermann V, Wenningmann I, Roepcke H, Kreuer S, Hoefl A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol.. *Anesth Analg.* 2006;102(5):1456-1462.
124. Vanluchene ALG, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MMRF. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response.. *Anesthesiology.* 2004;101(1):34-42.
125. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia.. *Anesthesiology.* 1997;87(4):842-848.
126. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.. *Anesthesiology.* 2000;93(5):1336-1344.
127. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring.. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(3):308-314.
128. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis.. *Anesthesiology.* 2004;101(2):311-315.
129. Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: a comparison with a standard practice protocol.. *Anesth Analg.* 2005;101(2):427-434.
130. Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of depth of anesthesia, quo vadis?. *Anesthesiology.* 2002;96(4):784-787.
131. Andrade J, Deeprose C, Barker I. Awareness and memory function during paediatric anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 2008;100(3):389-396.
132. Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, Stargatt R. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study.. *Anesth Analg.* 2005;100(3):653-661.
133. Davis PJ. Goldilocks: the pediatric anesthesiologist's dilemma.. *Anesth Analg.* 2005;100(3):650-652.
134. Constant I, Leport Y, Richard P, Moutard M, Murat I. Agitation and changes of Bispectral Index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam.. *Br J Anaesth.* 2004;92(4):504-511.
135. Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children.. *Can J Anaesth.* 2004;51(5):472-480.
136. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide.. *Anesth Analg.* 2001;92(4):877-881.

137. Murat I, Constant I. Bispectral index in pediatrics: fashion or a new tool?. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(3):177-180.
138. Whyte SD, Booker PD. Bispectral index during isoflurane anesthesia in pediatric patients.. *Anesth Analg*. 2004;98(6):1644-1649.
139. Davidson AJ, McCann ME, Devavaram P, Auble SA, Sullivan LJ, Gillis JM, Laussen PC. The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery.. *Anesth Analg*. 2001;93(2):326-330.
140. Davidson AJ, Czarnecki C. The Bispectral Index in children: comparing isoflurane and halothane.. *Br J Anaesth*. 2004;92(1):14-17.
141. Blusse van Oud-Alblas HJ, Peters JWB, de Leeuw TG, Tibboel D, Klein J, Weber F. Comparison of bispectral index and composite auditory evoked potential index for monitoring depth of hypnosis in children.. *Anesthesiology*. 2008;108(5):851-857.
142. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation.. *Anesth Analg*. 1997;84(1):185-189.
143. Struys MMRF, Vereecke H, Moerman A, Jensen EW, Verhaeghen D, De Neve N, Dumortier FJE, Mortier EP. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl.. *Anesthesiology*. 2003;99(4):802-812.
144. Struys MMRF, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration.. *Anesthesiology*. 2002;96(4):803-816.
145. Weber F, Steinberger M, Ritzka M, Prasser C, Bein T. Measuring depth of sedation in intensive care patients with the electroencephalographic Narcotrend Index.. *Eur J Anaesthesiol*. Feb 2008;25(2):123-128.
146. Kears LAJ, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis.. *Anesthesiology*. 1998;88(1):25-34.
147. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients.. *Intensive Care Med*. 1998;24(12):1294-1298.
148. Bourne RS, Mills GH. Sleep disruption in critically ill patients--pharmacological considerations.. *Anaesthesia*. 2004;59(4):374-384.
149. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep?. *Anesth Analg*. 1999;88(3):659-661.
150. Tung A, Lynch JP, Roizen MF. Use of the BIS monitor to detect onset of naturally occurring sleep.. *J Clin Monit Comput*. 2002;17(1):37-42.
151. Sessler CN, Grap MJ, A.E RM. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit.. *Crit Care Med*. May 2008;12(S3):(doi:10.1186/cc6148).
152. LeBlanc JM, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the bispectral index in sedation monitoring in the ICU.. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):490-500.
153. Aneja R, Heard AMB, Fletcher JE, Heard CMB. Sedation monitoring of children by the Bispectral Index in the pediatric intensive care unit.. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(1):60-64.
154. Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ. Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children.. *Intensive Care Med*. 2003;29(12):2239-2246.
155. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD. The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit.. *Anesth Analg*. 2002;94(3):506-511.
156. Motas D, McDermott NB, VanSickle T, Friesen RH. Depth of consciousness and deep

- sedation attained in children as administered by nonanaesthesiologists in a children's hospital.. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(3):256-260.
157. Laitio RM, Kaskinoro K, Sarkela MOK, Kaisti KK, Salmi E, Maksimow A, Langsjo JW, Aantaa R, Kangas K, Jaaskelainen S, Scheinin H. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia.. *Anesthesiology.* 2008;108(1):63-70.
158. Gugino LD, Chabot RJ, Prichep LS, John ER, Formanek V, Aglio LS. Quantitative EEG changes associated with loss and return of consciousness in healthy adult volunteers anaesthetized with propofol or sevoflurane.. *Br J Anaesth.* 2001;87(3):421-428.
159. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Morita S. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide.. *Anesthesiology.* 2001;94(5):782-789.
160. Myles PS, Cairo S. Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury.. *Anesth Analg.* 2004;98(3):706-707.
161. Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte am Esch J. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis.. *Anesthesiology.* 1994;80(5):1026-1034.
162. Bischoff P, Kochs E, Haferkorn D, Schulte am Esch J. Intraoperative EEG changes in relation to the surgical procedure during isoflurane-nitrous oxide anesthesia: hysterectomy versus mastectomy.. *J Clin Anesth.* 1996;8(1):36-43.
163. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia.. *Anesth Analg.* 2003;96(5):1380-1385.
164. Ferreira DA, Nunes CS, Lobo F, Casal M, Antunes LM, Amorim P. Brain tumors may alter the relationship between bispectral index values and propofol concentrations during induction of anesthesia.. *J Clin Anesth.* 2008;20(2):116-121.
165. Bowdle TA, Ward RJ. Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement.. *Anesthesiology.* 1989;70(1):26-30.
166. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy.. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1353-1372.
167. Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, White JL, Pace NL, Westenskow DR, Egan TD. When is a bispectral index of 60 too low?: Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative-opioid ratio.. *Anesthesiology.* 2007;106(3):472-483.
168. Valjus M, Ahonen J, Jokela R, Korttila K. Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanyl in patients undergoing gynaecological laparoscopy.. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(1):32-39.
169. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant.. *Anesthesiology.* 2003;99(1):9-17.
170. Forbes AR, Cohen NH, Eger EI. Pancuronium reduces halothane requirement in man.. *Anesth Analg.* 1979;58(6):497-499.
171. Schwartz AE, Navedo AT, Berman MF. Pancuronium increases the duration of electroencephalogram burst suppression in dogs anesthetized with isoflurane.. *Anesthesiology.* 1992;77(4):686-690.
172. Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent.. *Br J Anaesth.* 2004;92(2):167-170.
173. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration.. *Anesthesiology.* 1998;89(3):671-677.

174. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia.. *Br J Anaesth.* Jun 1999;82(6):827-830.
175. Hans P, Dewandre P, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia.. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):336-340.
176. Vereecke HEM, Struys MMRF, Mortier EP. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia.. *Anaesthesia.* 2003;58(10):957-961.
177. Lallemand M, Lentschener C, Mazoit J, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation.. *Br J Anaesth.* 2003;91(3):341-346.
178. Trilitzsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study.. *Crit Care Med.* 2002;30(5):1007-1014.
179. Turkmen A, Altan A, Turgut N, Vatansever S, Gokkaya S. The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation.. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(4):300-304.
180. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices.. *Anesthesiology.* 2006;104(3):488-494.
181. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery.. *Anesth Analg.* 2005;100(1):4-10.
182. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, Kang B, Wei W, Pidikiti R, Keller JM, Eckenhoff MF. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity.. *Anesthesiology.* 2004;101(3):703-709.
183. Futterer CD, Maurer MH, Schmitt A, Feldmann REJ, Kuschinsky W, Waschke KF. Alterations in rat brain proteins after desflurane anaesthesia.. *Anesthesiology.* 2004;100(2):302-308.
184. Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R, Crosby G. Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats.. *Anesthesiology.* 2004;100(2):309-314.
185. Yon J, Daniel-Johnson J, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways.. *Neuroscience.* 2005;135(3):815-827.
186. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin Y, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, Olney JW. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain.. *Br J Pharmacol.* 2005;146(2):189-197.
187. Davidson A, Soriano S. Does anaesthesia harm the developing brain--evidence or speculation?. *Paediatr Anaesth.* 2004;14(3):199-200.
188. Anand KJS, Soriano SG. Anesthetic agents and the immature brain: are these toxic or therapeutic?. *Anesthesiology.* 2004;101(2):527-530.
189. Olney JW, Young C, Wozniak DF, Ikonomidou C, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans?. *Anesthesiology.* 2004;101(2):273-275.
190. Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anaesthesia. Facts and feelings.. *Anesthesiology.* 1993;79(3):454-464.
191. Deeprose C, Andrade J, Harrison D, Edwards N. Unconscious auditory priming during surgery with propofol and nitrous oxide anaesthesia: a replication.. *Br J Anaesth.* 2005;94(1):57-62.
192. Ghoneim MM, Block RI. Learning and mem-

- ory during general anesthesia: an update..
Anesthesiology. 1997;87(2):387-410.
193. Stonell CA, Leslie K, He C, Lee L. No sex differences in memory formation during general anesthesia.. Anesthesiology. 2006;105(5):920-926.