

Måling av narkosedybde

Sammendrag

Bakgrunn. De siste 10–20 år har det skjedd gjennombrudd i forståelsen av anestesimedikamentenes effekter, og det har kommet metoder for å kvantifisere disse.

Materiale og metode. Denne oversikten er basert på et skjønsmessig utvalg av litteratur fra siste 15 år, foredrag holdt av forfatteren og omarbeidede deler av hennes doktoravhandling.

Resultater. Narkose kan betraktes som en kombinasjon av søvn, analgesi og muskelavslapning. Moderne anestesimedikamenter er spesifikt rettet mot disse effektene. Farmakologisk variasjon gjør det umulig å fastsette en dose som passer alle, og det er derfor ønskelig å kvantifisere medikamenteffekter hos den enkelte pasient. Monitører for søvndybde og dels for analgesi er kommersielt tilgjengelige. Av disse er bispektral indeks (BIS), som er basert på EEG, den best dokumenterte. Studier har vist at bruk av BIS-monitorering kan hindre både utilsiktet våkenhet og uønsket overdosering, men teknologien har også begrensninger. Det blir stadig diskutert hvilken plass slik teknologi skal ha i klinisk praksis.

Fortolkning. Selv om BIS-teknologien har vist seg lovende og er i utstrakt bruk, er det ikke i noe land anbefalt fra myndighetene at slikt utstyr skal være obligatorisk ved generell anestesi. Det tilrådes at bruken vurderes individuelt. Ut fra foreliggende dokumentasjon synes denne tilnærmingen foreløpig fornuftig også i Norge.

Siv Cathrine Høymork*

s.c.hoymork@medisin.uio.no
Anestesi- og intensivavdelingen
Vestre Viken, Sykehuset Asker og Bærum
1309 Rud

* Nåværende adresse:
Medisinsk fagavdeling
Den norske legeförening

Mer enn 160 år etter at den første narkosen for et kirurgisk inngrep ble gitt, er den eksakte definisjonen av «narkose» eller «generell anestesi» stadig under debatt (1). Rent praktisk kan narkose betraktes som en kombinasjon av søvn, analgesi og muskelrelaksasjon (fig 1). «Analgesi» brukes i denne sammenheng upresist, idet en ubesvist pasient ikke opplever smerte og dermed heller ikke smertelindring. Begrepet «nocisepsjon» betegner mer presist den fysiologiske stressresponsen på smerteutløsende stimuli hos ikke-bevisste pasienter.

Pasienten, anesthesiologen og kirurgen vektlegger gjerne de enkelte delmålene for narkosen ulikt. Pasienten er vanligvis mest opptatt av hvorvidt han kommer til å sove under inngrepet og våkne opp etterpå. Kirurgen har sine primære krav knyttet til at pasienten skal ligge i ro og muskulaturen være tilstrekkelig avslappet til at operasjonen kan utføres trygt og presist. Anesthesiologen vil trolig legge mest vekt på å balansere intensiteten av smertestimuli mot den farmakologiske demping av stressrespons, slik at pasienten verken opplever smerte eller utsettes for uønskede hemodynamiske svingninger (2).

De siste 10–15 år har man fått tilgang til nye, kortvirkende anestesimedikamenter med raskere anslag, som gjør det mulig å variere effekten etter den enkelte pasients behov i ulike faser av operasjonen. Slik titrering forutsetter imidlertid at medikamenteffekten kan måles. Derfor er kommersielle monitører for å kvantifisere anestesieffekter blitt lansert. I denne artikkelen gis en kortfattet oversikt over prinsippene for monitorering av ulike anestesieffekter. Dessuten diskuteres hvilken plass slikt monitoreringsutstyr skal ha i klinikken.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på et skjønsmessig utvalg av litteratur fra de siste 15 år, forfatterens foredrag og deler av hennes doktoravhandling.

Farmakologisk variasjon

Responser på et legemiddel varierer mellom individer, og ulike individer trenger ulike doser for å oppnå samme effekt. Dels beror dette på at en gitt dose fører til forskjellig serumkonsentrasjon, såkalt farmakokinetisk variasjon. Dels skyldes det at en gitt serumkonsentrasjon har varierende grad av effekt, såkalt farmakodynamisk variasjon.

I farmakologiske studier kan man måle hvilken konsentrasjon som gir en definert respons hos en bestemt andel pasienter. Eksempelvis vil EC₅₀ (effektiv konsentrasjon₅₀) beskrive den konsentrasjonen av et intravenøst legemiddel som sikrer at halvparten av pasientene får en bestemt respons. Begrepet «minste alveolære konsentrasjon» (MAC) er grunnleggende i anesthesiologien (3). Det betegner den endetidale konsentrasjonen av en anestesigass som sikrer at 50 % av pasientene i en gitt alder ikke reagerer med motorisk avverging på abdominal incisjon (fig 2). Kunnskap om behovet i en gruppe pasienter hjelper oss likevel bare i begrenset grad til å velge passende dose til den enkelte.

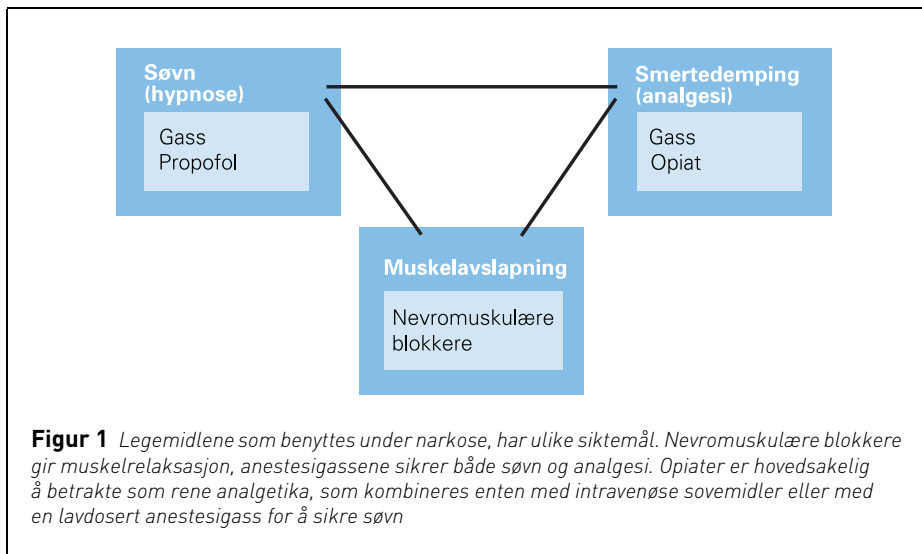
Gassbaserte anestesimidler

Om en potent anestesigass brukes alene, vil den konsentrasjonen som kreves for å blokke stressresponsen ved det kirurgiske traumat, være rundt tre ganger så høy som den konsentrasjonen som trengs for å sikre søvn (fig 2). Konsentrasjon-responskurven for anestesigassens effekter er dessuten bratt, hvilket illustrerer at den interindividuelle variasjonen i behovet er moderat.

En konsentrasjon på 1,4 MAC er tilstrekkelig for å sikre at andelen pasienter som oppnår en gitt effekt, øker fra 50 % til 95 %. Dette tilsvarer klinisk relevante konsentrasjoner. En pasient som ikke frembyr kliniske tegn på utilfredsstillende analgesi under kirurgi når han bedøves med gass alene, kan

Hovedbudskap

- Utilsiktet våkenhet under narkose – «awareness» – forekommer i om lag 0,1–0,2 % av tilfellene
- Nye monitører er utviklet for å kunne måle søvndybden under narkose
- Slike monitører kan være til hjelp for individuell dosering, men de har også svakheter. Deres plass i klinisk praksis er ikke avklart



derfor nærmest med sikkerhet forsettes å sove. Imidlertid kombineres oftest anestesigassene med opiat, slik at fravær av tegn på stress ikke er noen garanti for at pasienten sover. I tillegg er kliniske tegn på stressrespons også påvirket av andre faktorer.

Intravenøse anestesimidler

Mens potente anestesigasser gir både søvn og analgesi, sikter moderne intravenøse anestesimidler mot hver av de ønskede narkoseeffektene individuelt (fig 1), selv om rikelig overlapp og synergieffekt finnes (4). For intravenøs anestesi er propofol nærmest det eneste som i dag brukes for å vedlikeholde søvn. Propofol doseres som regel slik at konsentrasjonen ligger omkring eller sågar i underkant av EC50 (søvn), som for propofol er om lag 3 µg/ml (5, 6).

Analgetisk medikasjon gis normalt i form av et opioid (fentanyl, remifentanyl eller alfentanyl). Opioider har sederende egenskaper i tillegg til den kraftige analgetiske effekten, men gitt alene vil et opioid ikke sikre søvn hos alle – selv i svært høye doser. Synergieffekter mellom propofol og opiat gjør at langt de fleste sover også under totalintravenøs anestesi, selv om dosen av det enkelte medikament alene kan synes snau.

Nevromuskulære blokkere

I noen tilfeller vil det være nødvendig å legge til et medikament som spesifikt lammer skjelettmuskulaturen perifert ved å blokkere nevro-muskulær transmisjon. Det kan være ved inngrep der store muskelgrupper er involvert (f.eks. laparotomi), eller i tilfeller der bare en ørliten bevegelse vil kunne ha

alvorlige følger (f.eks. øyekirurgi, nevrokirurgiske inngrep). Ofte gis også nevro-muskulære blokkere rutinemessig for å lamme larynxmuskulaturen før intubasjon.

Generelt har nevro-muskulære blokkere uforutsigbar virketid. Eventuelle resteffekter av disse medikamentene postoperativt er assosiert med betydelig fare for mikroaspirasjon og hypoventilasjon, med blant annet lungekomplikasjoner til følge. Det er derfor viktig å sikre at den nevro-muskulær blokaden er opphørt innen pasienten skal overta ventilasjonen og opprettholde frie luftveier selv.

Måling av medikamenteffekter

Nevromuskulære blokkere

For å kunne kvantifisere grad av muskelblokkade finnes det såkalte TOF-monitører (train-of-four-monitører), som kvantifiserer responsen fra en gitt muskelgruppe når man stimulerer den aktuelle nerven med strøm. Slike monitører er ansett som pålitelige og anvendelige, og det blir anbefalt at man alltid benytter en slik dersom det gis nevro-muskulære blokkere under narkosen (7).

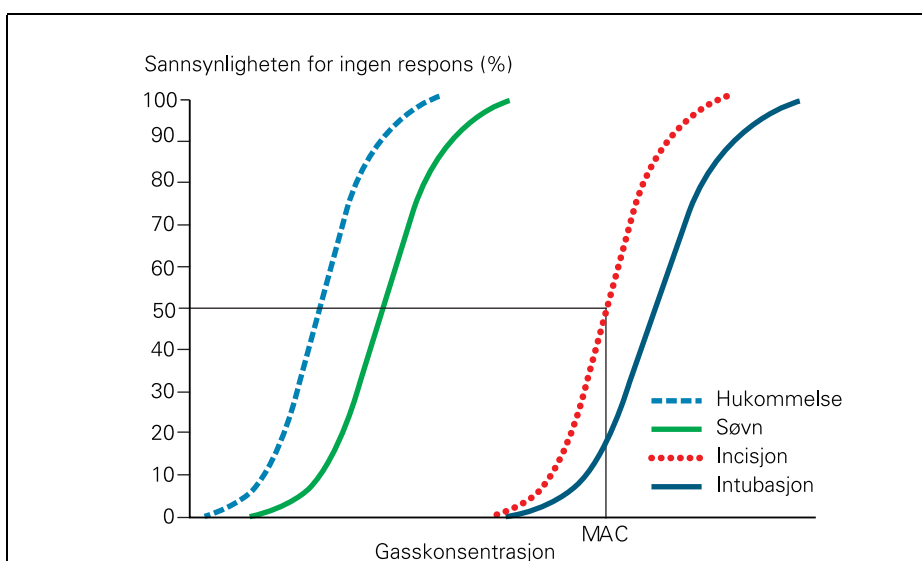
Analgetika

Våkne pasienter vil normalt fremvise en motorisk avvergingsreaksjon ved smertefull stimulering. Evnen til å trekke seg unna smerten vil imidlertid ofte være hemmet under narkose pga. nevro-muskulært blokkerende medikamenter og er dessuten ikke greit kvantifiserbar. Dertil ville det være u hensiktsmessig for kirurgen om bevegelser fra pasienten skulle styre tilførselen av narkosemedikamentene. I stedet anvendes normalt hemodynamisk og autonom respons som uttrykk for grad av analgesi – stiger pulsen eller blodtrykket, pupillene utvider seg eller pasienten blir svett, oppfattes det som uttrykk for at vedkommende behøver mer analgetika. Imidlertid er slike kliniske tegn usikre, idet de også kan være uttrykk for andre effekter. Eksempelvis kan pulsstigning uttrykke hypovolemi, pupilldilatasjon kan skyldes atropin, svette kan skyldes temperaturendringer.

Monitører som skal kvantifisere analgesi og nocicepsjon ved hjelp av hemodynamiske tegn og andre fysiologiske responser er under utvikling. Blant annet finnes det et norsk apparat, StressDetector (Medstorm-Innovation), som måler hudens evne til å lede strøm. I den finske Surgical Pleth Index (GE Healthcare) brukes en kombinasjon av hemodynamiske data. I retrospektive studier har man funnet at begge instrumentene korrelerer med andre stressvariabler og med definerte smertefulle hendelser både per- og postoperativt (8–12), men til nå er ingen av disse smertemonitørene blitt testet som anvendbare styringsverktøy under narkose (2).

Sovemidler

Under narkoseinnledningen defineres innsovning som det tidspunktet da pasienten ikke



Figur 2 Figuren viser respons på forskjellige stimuli avhengig av narkosegasskonsentrasjon. Konsentrasjon-effekt-kurvene for anestesigasser er avhengige av hvilken effekt man studerer. Det kreves høyere konsentrasjon av anestesigasser for å blokkere respons på smertefull kirurgisk stimulering og intubasjon enn for å sikre søvn. Evnen til eksplisitt hukommelse svekkes allerede når konsentrasjonen av anestesimidler er så lav at den knapt gir klinisk observerbar sedasjon

lenger responderer på verbal eller mild taktill stimulering. Under narkosen vil pasienten imidlertid ikke kunne gi uttrykk for om han fortsatt sover, især ikke om det er tilført nevro-muskulære blokkere. Kliniske tegn kan heller ikke med særlig grad av pålitelighet uttrykke om og i hvilken grad pasienten er tilført mer sovemiddel enn nødvendig. En rekke studier har vist at hemodynamiske variabler kan være helt stabile også hos dem som er utilsiktet våkne (13, 14).

For bedre å kunne styre tilførselen av sovemiddel under anestesi har man derfor lett etter monitoreringsprinsipper basert på surrogatendepunkter. Selv om flere fysiologiske responser har vært forsøkt benyttet til kvantifisering av søvndybde (15), har elektroencefalogram (EEG) vært mest studert. EEG påvirkes ulikt av ulike anestesimidler, men generelt vil regelmessigheten tilta ved økende anestesidybde, samtidig som amplituden øker og frekvensen faller. Informasjonsmengden i et ubearbeidet EEG gjør det uegnet som beslutningsgrunnlag for fortløpende justeringer under narkose. Ved hjelp av «power»- og spektralanalyser av EEG kan man imidlertid kvantifisere effekter av anestesimidler på den cerebrale elektriske aktiviteten og derigjennom få informasjon om anestesidybden (16).

Bispektral indeks

for monitorering av anestesieffekt

Bispektral indeks (BIS) (Aspect Medical) ble lansert i midten av 1990-årene (17). BIS-metoden innbefatter «power»- og spektralanalysene og bispektral analyse av EEG-bølgene. En bispektral analyse går ut fra havbølgeteorier og kan kort forklares slik at man studerer hvordan én sinusbølge påvirker den neste (18). Selv om hovedtrekkene i algoritmen for beregning av bispektral indeks er publisert, er en liten del stadig en beskyttet bedriftshemmelighet, hvilket ofte holdes frem som et argument mot anvendelsen (19).

En BIS-monitor er enten frittstående eller kan integreres i de fleste overvåkingsenheter. Pasienten kobles til apparatet ved hjelp av klistrelappelektroder i panneregionen. Den bispektrale indeksen oppgis som et tall mellom 0 og 100, der verdier over 95 er typiske for en helt våken person og verdier ned mot 0 uttrykker isolelektrisk EEG og dermed opphør av cerebral aktivitet (f.eks. ved meget dyp anestesi, grav hypotermi eller opphørt hjernesirkulasjon). For kirurgisk anestesi sikter man vanligvis mot BIS-verdier mellom 40 og 60 (fig 3) (20).

I tidlige studier fant man god korrelasjon mellom BIS-verdier og klinisk vurdert sedasjonsnivå, hukommelse og evne til innlæring, men dårligere samsvar mellom verdiene og smertefull stimulering (21–27). Omtrent samtidig ble det gjort studier som førte til endret oppfatning av mer basale anestesimekanismer. Ira Rampil studerte behovet for anestetika hos rotter med artifi-

fremkalte tverrsnittslasjoner (28) og decerebrerte rotter (29). Joseph Antognini studerte en geitemodell der sirkulasjonen til hhv. hjerne og ryggmarg ble skilt ved at man underbandt halsarterier og forsørget den cerebrale sirkulasjonen ved hjelp av hjertelunge-maskin. Derigjennom kunne man tilføre ulike konsentrasjoner av anestetika samtidig til forskjellige avsnitt av sentralnervesystemet (30). Disse dyrestudiene viste at anestetika hemmer motoriske avvergingsreaksjoner på smerte hovedsakelig ved virkning på ryggmargsnivå og at effekten bare i liten grad skyldes midlenes effekter på cerebral aktivitet – det som man ved hjelp av BIS-metoden tok sikte på å kvantifisere.

I andre typer studier ble pasientene randomisert til enten å få narkosemidlene justert etter BIS-verdier eller etter alminnelige kliniske variabler som hemodynamikk, pupillstørrelse etc. De som ble styrt etter BIS-metoden, våknet raskere og/eller ble tilført mindre doser narkosemidler, og dette gjaldt både for gassanestesi og intravenøs anestesi (31, 32). Median oppvåkningstid ble ikke påvirket i særlig grad, men blant de BIS-styrte pasientene forsvant «sjusoverne» (de som har en vesentlig forlenget oppvåkningstid), sannsynligvis fordi de har et vesentlig lavere behov for anestesimidler enn gjennomsnittspasienten. Imidlertid konkluderte en metaanalyse fra 2004 med at det var en negativ kostnad-nytte-effekt, idet kostnadene ved BIS-monitorering ikke ble oppveid av innsparte medikamentutgifter, redusert liggetid og lavere forekomst av postoperativ kvalme (33). En BIS-monitor koster i dag om lag kr 30 000, elektroder til én pasient i underkant av kr 100 (Rune Strand, Infiniti Medical, personlig meddelelse).

Utilsiktet våkenhet – «awareness»

Studier der man påviste hvordan BIS-monitorering kunne hindre utilsiktet våkenhet under narkose (awareness), ble først publisert ti år etter at monitoren kom på markedet (34, 35). Dette skyldes at fenomenet heldigvis er sjeldent forekommende – de tre seneste kartlegginger av forekomst i vestlige materialer konkluderte med at det opptrer ved om lag 0,1–0,2 % av alle narkoser (36–38). Riktignok finnes det en nyere studie der det fremheves at fenomenet er enda sjeldnere (0,007 %) (39), men i denne studien er det noen metodologiske problemer, især med identifikasjon av tilfellene av utilsiktet våkenhet.

Det finnes ingen randomiserte studier ved ikke-selekterte kirurgiske inngrep der man sammenlikner forekomst av utilsiktet våkenhet med og uten bruk av BIS-monitorering. Imidlertid er det en studie med pasienter der selve den kirurgiske prosedyren (keisersnitt, traume, åpen hjertekirurgi og stiv bronkoskopi) er forbundet med betydelig økt forekomst av fenomenet (1 %). I 225 pasienter ble randomisert til å få narkosen styrt etter BIS-monitorering, mens man hos 1 238

kontrollpasienter styrte etter kliniske variabler. Sikker utilsiktet våkenhet ble påvist hos 11 i kontrollgruppen (1 %, som forventet), mot hos to i BIS-gruppen (0,2 %), $p < 0,05$ (35). I en svensk studie ble 5 000 BIS-monitorterte sammenliknet med 7 800 ikke-monitorterte historiske pasienter (34). Forekomsten av utilsiktet våkenhet ble redusert fra 0,2 % til 0,04 %.

I en nyere amerikansk randomisert studie finner man imidlertid ingen «awareness»-reducerende effekt av BIS-styring (40). Meget prisverdig er denne studien gjennomført helt uten industristøtte. Betenkeligheter med produsentstøttet forskning innenfor dette feltet er drøftet i en ledsagende lederartikkel (41). Et hovedproblem i tolkingen av den amerikanske studien er imidlertid at kontrollgruppen ble tilført større doser anestesimidler enn vanlig klinisk praksis skulle tilsi. En rekke andre særegenheter, blant annet knyttet til inklusjonskriteriene, er også blitt kritisert i en lederartikkel (42).

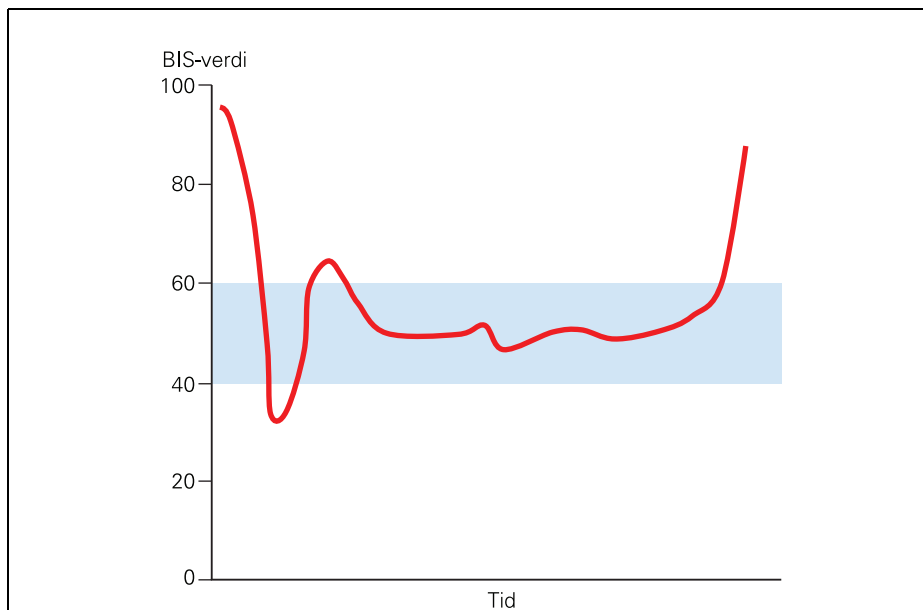
BIS-verdier og mortalitet

Det er vist at lave peroperative BIS-verdier er korrelert med økt ettårsmortalitet etter kirurgiske inngrep. I en studie med 1 300 pasienter ble det vist at for hver time BIS-verdiene var < 45 , var risikoen for å dø det neste året økt med 24 % (43). Dette funnet er støttet i retrospektive analyser av de 5 000 pasientene som inngikk i den omtalte svenske studien om utilsiktet våkenhet (34). Dyp anestesi var i begge disse studiene en selvstendig og uavhengig prediktor for økt mortalitet. Imidlertid fant man at 75 % av alle dødsfallene i det svenske materialet innenfor første postoperative år skyldtes disseminert kreft (44). Sammenhengen er dermed sannsynligvis slik at pasienter som det viser seg har hatt avansert kreftsykdom på operasjonstidspunktet, blir kraftigere påvirket av en «normal» dose anestesimidler.

Andre søvndybde-monitorer

Flere konkurrenter til BIS-monitoren er kommet på markedet. I Norge selges for tiden tre andre: Entropy (GE HealthCare), AEP II-monitor og Cerebral State Monitor (CSM) (Danmeter). Entropy- og CSM-monitorene er basert på ustimulert EEG, som bearbeides til en indeks på mellom 0 og 100 (kirurgisk anestesi er angitt å ligge mellom 40 og 60) (45–48). Algoritmene skiller seg fra BIS-metoden og fra hverandre. AEP II-monitor bruker foruten spontant EEG også stimulert elektrisk aktivitet fra 8. hjerne-nerve. Pasientene har påsatt øreplugg, hvorfra det kommer en jevn høyfrekvent klikkelyd. AEP-indeksen er også skalert fra 0 til 100, men der er kirurgisk anestesidybde anført å ligge mellom 15 og 25.

Det er ingen enighet om hvilken av søvnmontorene som er best eller hvilke kriterier som skal legges til grunn for sammenlikning. BIS-monitorering er klart best dokumentert, i over 1 000 originalartikler (49).



Figur 3 Figuren viser et typisk forløp av trendkurven for bispektral indeks (BIS) under en ukomplisert narkose. På y-aksen vises BIS som enhetsløse verdier mellom 0 og 100, mens x-aksen viser tiden. En BIS-verdi på 100 er uttrykk for helt våken pasient, mens verdier i området 40–60 er normale under kirurgi. Etter intubasjonen, som representerer en meget kraftig stimulus, ses ofte en kortvarig topp

Også tidsforsinkelsen varierer monitoren imellom, og den avviker dels betydelig fra det produsentene angir (50). Man opplever også situasjoner der ulike monitører gir meget ulike resultater (51). I mangel av myndighetskrav til dokumentasjon av nytte av medisinskteknisk utstyr vil man kunne forvente tallrike fremtidige konkurrenter markedsført nærmest uten vitenskapelig dokumentasjon.

Retningslinjer for søvndybemonitører

En Cochrane-analyse konkluderer med at bruk av BIS-monitorering har en signifikant innvirkning både på forekomst av utilsiktet våkenhet og på oppvåkingsvariabler (52). Det amerikanske akkrediteringsselskapet for helsepersonell (JCAHO), Food and Drug Administration (FDA) og den amerikanske anestesilegeforeningen (ASA) har uttalt at bruk av BIS-monitor kan hindre tilfeller av utilsiktet våkenhet, men man har ikke funnet det riktig å anbefale at slik monitorering skal være obligatorisk (53). Andre lands helsemyndigheter, som systematisk har vurdert dette spørsmålet, har heller ikke valgt å stille krav til rutinemessig bruk av søvndybemonitorering. Dels er dette begrunnet i kostnads-nytte-analyser. Dertil kommer stadige problemer med teknologien, blant annet påvirkning fra ytre elektriske kilder (som diatermi), påvirkning av annen medikasjon (som lystgass, ketamin, vasopressorer), fortolkning av EMG og tallrike rapporter om avvikende avlesninger hos enkeltpasienter (54).

Det foreligger ingen undersøkelser om utbredelse eller bruk av søvndybemonitører

Norge. Det er et inntrykk at de fleste avdelinger har i hvert fall én monitor til bruk hos selekterte pasienter.

Oppsummering og fremtidsperspektiver

Generell anestesi eller narkose skal sikre søvn og dempe stressresponser og muskelaktivitet. Moderne anestesimidler sikter dels mot hver av disse effektene separat. De siste 10–15 år har det kommet monitører for styring av søvnmiddeltilførsel under narkose. Det arbeides med å ta slike i bruk for medikamenttilførsel i mer automatiserte systemer («closed-loop» eller autopilotanestesi) (55–57).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har lånt søvndybemonitører fra de tre firmaene som leverer slike i Norge – AspectMedical, GE Healthcare og Danmeter – til sin forskning og har mottatt gratis elektroder til klinisk forskning. Videre har hun mottatt honorar for foredrag og støtte til kongressreiser fra GlaxoSmithKline, som er norsk forhandler av søvndybemonitøren CSM.

Litteratur

- Eger EI, Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 23–9.
- Hoymork SC. Antinociceptive monitors: tools or fools? *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1035–7.
- Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756–63.
- Hendrickx JF, Eger EI, Sonner JM et al. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 2008; 107: 494–506.
- Shafer A, Doze VA, Shafer SL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions

- during general-anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348–56.
- Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS. The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth Analg* 2005; 101: 377–81.
- Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007; 54: 58–72.
- Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anesthesiology* 2008; 21: 796–804.
- Storm H, Myre K, Rostrup M et al. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 887–95.
- Ledowski T, Bromilow J, Wu J et al. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia* 2007; 62: 989–93.
- Huiku M, Uutela K, van Gils M et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98: 447–55.
- Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *Br J Anaesth* 2007; 99: 359–67.
- Domino KB, Posner KL, Caplan RA, et al. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053–61.
- Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454–64.
- Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1087–100.
- Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 147–59.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392–404.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
- Bruhn J, Myles PS, Sneyd R et al. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006; 97: 85–94.
- Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336–44.
- Sebel PS, Bowles SM, Saini V et al. EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia. *J Clin Monit* 1995; 11: 83–91.
- Kearse LA, Manberg P, Chamoun N et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 1365–70.
- Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H et al. 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: 46–52.
- Glass PS, Bloom M, Kearse L et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836–47.
- Flaishon R, Windsor A, Sigl J et al. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997; 86: 613–9.
- Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997; 84: 185–9.
- Leslie K, Sessler DI, Schroeder M et al. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81: 1269–74.
- Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 606–10.
- Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707–12.

>>>

30. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244–9.
31. Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808–15.
32. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842–8.
33. Liu SS. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia – a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 311–5.
34. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C et al. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20–6.
35. Myles PS, Leslie K, McNeil J et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757–63.
36. Myles PS, Williams DL, Hendrata M et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10 811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84: 6–10.
37. Sandin RH, Entlud G, Samuelsson P et al. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707–11.
38. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833–9.
39. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL et al. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology* 2007; 106: 269–74.
40. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358: 1097–108.
41. Orser BA. Depth-of-anesthesia monitor and the frequency of intraoperative awareness. *N Engl J Med* 2008; 358: 1189–91.
42. Sneyd JR, Mathews DM. Memory and awareness during anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 100: 742–4.
43. Monk TG, Saini V, Weldon BC et al. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4–10.
44. Lindholm ML, Träff S, Granath F et al. Mortality within two years after surgery in relation to low intraoperative BIS values and pre-existing malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508–12.
45. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M et al. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 154–61.
46. Anderson RE, Jakobsson JG. Cerebral state monitor, a new small handheld EEG monitor for determining depth of anaesthesia: a clinical comparison with the bispectral index during day-surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 208–12.
47. Anderson RE, Jakobsson JG. Cerebral state index response to incision: a clinical study in day-surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 749–53.
48. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P et al. 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: 145–53.
49. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 81–99.
50. Pilge S, Zanner R, Schneider G et al. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology* 2006; 104: 488–94.
51. Hoymork SC, Hval K, Jensen EW et al. Can the cerebral state monitor replace the bispectral index in monitoring hypnotic effect during propofol/remifentanyl anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 210–6.
52. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003843.
53. 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: 847–64.
54. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; 101: 765–73.
55. Struys MM, De ST, Verschelen LF et al. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus «standard practice» controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 6–17.
56. Absalom AR, Kenny GN. Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90: 737–41.
57. Struys MM, Mortier EP, De Smet T. Closed loops in anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 211–20.

Manuskriptet ble mottatt 19.10. 2008 og godkjent 20.5. 2009. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.