

## ***Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ο διασπασματικός δείκτης (BIS) και το βάθος αναισθησίας. Πού βρισκόμαστε σήμερα;***

*Πέτρον Αναστάσιος, Χορταριά Γεωργία*

### **ABSTRACT**

#### **The electroencephalogram, the bispectral index (BIS) and the depth of anaesthesia. Where are we today?**

Petrou Anastasios MD, PhD, Chortaria Georgia MD

Since the advent of clinical anesthesia, there has been a continuous need for evaluating the depth of anesthesia. Depth of anesthesia was always important in avoiding either overdose (toxicity) or “underdose” (administering less than absolutely necessary). The problem of overdosing has been partly solved by assignment of dedicated and specially trained doctors to provide anesthesia services, by accumulating more than a 100 years of experience in administering anesthesia, by using safer drugs (volatile and intravenous) with extremely smaller toxicity than the older ones and by recognizing and establishing the stages of anesthesia (such as Guedel stages) and the hemodynamic parameters as indirect but useful indices of the depth of anesthesia. The current trend of minimizing expenses of anesthesia calls for tight titration of drug administration.

The problem of “underdosing” has evolved over the years either from surgeons being unhappy from the “operating conditions” (the patient presenting unnecessary and potentially harmful hemodynamic responses, moving or coughing as a response to surgical stimulus, with no muscle relaxation which diminishes the access to the abdominal cavity for example) or from patients who some times recall intraoperative events and even remember experiencing pain. This phenomenon, called awareness during anesthesia, has been acknowledged as a failure of providing anesthesia, even though the providers would assure that the patient was as calm as usual and the doses were within “usual range”. This complication signals psychological sequelae for the patient and legal problems for the anesthesiologist.

Since the introduction of neurophysiologic monitoring and analysis to modern clinical practice, there has been a strenuous effort to invent indices that would predictably indicate the depth of anesthesia and point out those patients who are at

Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

increased risk of awareness during anesthesia. The Bispectral Index monitor, constructed by Aspect Medical Inc is based on EEG analysis and incorporates the empirical best

clinical judgment that corresponds to certain EEG patterns. This index and many others attempt to enforce our clinical judgment with objective tools and hopefully provide better clinical outcome of either intravenous or inhalational anesthesia.

This special article provides information on the EEG analysis that produces the BIS Index and reviews the clinical experience with its use. It concludes that BIS index is the best almost real time clinical tool on hand so far, for evaluating the depth of anesthesia, even though its specificity and sensitivity are not yet approaching the ideal monitors requirements.

Σήμερα το ΗΕΓ χρησιμοποιείται κλινικά, σε πραγματικό χρόνο, είτε για την επιβεβαίωση της «καλής κατάστασης» του εγκεφάλου είτε για την παρακολούθηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων των αναισθητικών φαρμάκων. Το ΗΕΓ αναγνωρίζεται σαν δείκτης της εγκεφαλικής ισχαιμίας και υποξίας με πολύ καλή ευαισθησία και μέτρια ειδικότητα, γι' αυτό και χρησιμοποιήθηκε για την παρακολούθηση της εγκεφαλικής ισχαιμίας κατά τις επεμβάσεις ενδαρτηρεκτομής των καρωτίδων [1-3]. Η χρήση του για την φαρμακοδυναμική επίπτωση αφορά κυρίως τρεις εφαρμογές: σαν ποσοτικός δείκτης των φαρμακολογικών επιδράσεων διαφόρων παραγόντων, για την εκτίμηση των μεταβολικών επιδράσεων των κατασταλτικών παραγόντων (για παράδειγμα η ρύθμιση της δοσολογίας της θειοπεντάλης για την επίτευξη βαρβιτουρικού κόματος) και πρόσφατα για την εκτίμηση της λειτουργικής καταστολής του ΚΝΣ από την επίδραση των αναισθητικών παραγόντων, με άλλα λόγια την εκτίμηση του «βάθους αναισθησίας».

Ένα σημαντικό θεωρητικό ερώτημα είναι γιατί άραγε είναι χρήσιμο να παρακολουθείται και να μετράται το βάθος αναισθησίας; Παρά το ότι δεν υπάρχει σήμερα κάποιος αντικειμενικός δείκτης του βάθους αναισθησίας στην κλινική πράξη η χορήγηση αναισθησίας παραμένει μια από τις πλέον ασφαλείς και αποτελεσματικές πράξεις στην ιατρική επιστήμη. Μερικοί πιστεύουν ότι η εγρήγορση κατά την αναισθησία είναι εξαιρετικά σπάνια και ότι τα παραδοσιακά κλινικά σημεία είναι υπεραρκετά για την εκτίμηση των ασθενών κατά την αναισθησία. Παρόλα αυτά η αξιοπιστία των κλινικών σημείων ελέγχεται καθώς υπάρχει ακόμη έλλειψη ικανοποιητικής πρόβλεψης για την

αντίδραση των ασθενών στις διάφορες φάσεις της αναισθησίας. Κάθε χρόνο, ένα μικρό μεν αλλά υπολογίσιμο ποσοστό ασθενών υφίστανται την άσχημη εμπειρία της εγρήγορσης κατά την αναισθησία, αλλά και ένα σημαντικό ποσοστό εμφανίζει καθυστερημένη ανάνηψη από την αναισθησία σαν αποτέλεσμα υπερδοσολογίας των αναισθητικών παραγόντων, ώστε να μηδενιστεί αν είναι δυνατόν η πιθανότητα εγρήγορσης.

#### **Θεωρητική και τεχνική προσέγγιση.**

Τα ΗΕΓ παράγεται κυρίως από την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφαλικού φλοιού [4]. Προφανώς λοιπόν αντιπροσωπεύει καλύτερα λειτουργίες που ελέγχονται από τον φλοιό όπως η εγρήγορση και η μνήμη [5,6]. Αν θέλει κάποιος να παρακολουθήσει την καταστολή που προκαλούν τα αναισθητικά φάρμακα στο νωτιαίο μυελό, δηλαδή τη χειρουργική ακινησία (όχι μυοχάλαση), θα πρέπει να εντοπίσει τα κύματα F που παράγονται από αυτόν και όχι το ΗΕΓ [7,8].

Τα εκατομμύρια των νευρώνων του φλοιού παράγουν αδιάκοπα μετασυναπτικά δυναμικά (δυναμικά που ακολουθούν την σύνδεση κάποιου νευροδιαβιβαστή σε κάποιον υποδοχέα της μεμβράνης τους) τα οποία είναι ασύγχρονα, αφού ελέγχουν πολλαπλές αλλά ποικίλες ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες. Το ΗΕΓ προκύπτει από την ανάμειξη των εντελώς ασύγχρονων μετασυναπτικών δυναμικών (PSP) των πυραμοειδών δενδριτικών κυττάρων του εγκεφαλικού φλοιού. Αυτή είναι η βασική διαφορά του ΗΕΓ από το ΗΚΓ, όπου αντικατοπτρίζεται η σύγχρονη εκπόλωση και επαναπόλωση των καρδιακών κυττάρων κατά την αγωγή και διασπορά των

βηματοδοτικών ώσεων του φλεβοκόμβου σε όλον τον καρδιακό μυ. Έτσι το ΗΕΓ δεν έχει εμφανή σταθερό επανα-λαμβανόμενο ρυθμό. Ωστόσο με την πολύχρονη παρατήρηση και ανάλυση, έχουν παραχθεί στατιστικοί δείκτες παρακολούθησης του ΗΕΓ, που είναι χρήσιμοι στην έμμεση ποσοτική εκτίμηση ορισμένων εγκεφαλικών λειτουργιών [4]. Για παράδειγμα σε φυσιολογικές συνθήκες ο φλοιός παράγει κύματα με έντονη διακύμανση της συχνότητά τους και του δυναμικού τους (ασύγχρονη διάταξη), αφού ελέγχει την πολυπλοκότητα της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Η αναισθησία και άλλοι μηχανισμοί που προκαλούν καταστολή του επιπέδου συνείδησης οδηγούν στην εμφάνιση σημαντικού βαθμού συγχρονισμού των φλοιϊκών δυναμικών (συγχρονισμένη διάταξη). Ανατομικά το επίπεδο συνείδησης και καταστολής επηρεάζεται σημαντικά από κυκλώματα, που συνδέουν το φλοιό με το στέλεχος και το θάλαμο. Αυτά τα κυκλώματα αποκαλούνται και βηματοδότης του ΗΕΓ.

Μερικές φορές η μορφή του ΗΕΓ είναι δομημένη κατά σταθερό τρόπο και χαρακτηρίζει συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Για παράδειγμα η παρουσία πολλαπλών οξύαιχμων κυμάτων, που οφείλονται σε στιγμιαία συγχρονισμό πολλαπλών νευρικών κυττάρων, χαρακτηρίζει τις επιληπτικές εκφορτίσεις. Άλλη χαρακτηριστική εικόνα είναι εκείνη όπου τη ροή των ασύγχρονων κυμάτων διακόπτουν διαστήματα πλήρους σιγής και αφορά καταστάσεις με μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου (τραύμα, υποθερμία, επίπτωση φαρμακευτικών παραγόντων κλπ).

Μετά την γέννηση τους, τα PSPs διαδίδονται μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), τα οστά του κρανίου και το δέρμα του τριχωτού της κεφαλής μέχρι να φθάσουν στα ηλεκτρόδια επιφανείας του ΗΕΓ. Το ENY και το δέρμα της κεφαλής είναι σχετικά καλοί αγωγοί του ηλεκτρικού ρεύματος και έτσι το σήμα που λαμβάνουν τα ηλεκτρόδια αντικατοπτρίζει την δραστηριότητα μιας σχετικά ευρείας περιοχής και δεν αντιστοιχεί ανατομικά στο σημείο τοποθέτησης του ηλεκτροδίου. Στην κλινική πράξη (όπως στη χειρουργική των καρωτίδων), συνήθως γίνεται η ταυτόχρονη καταγραφή 8-16 καναλιών (ζεύγη ηλεκτροδίων με + και - πρόσημο) με σκοπό να υπάρξει ικανοποιητική ευαισθησία.

Κατά την προσπάθεια λήψης του ηλεκτρικού σήματος του εγκεφάλου, τα ηλεκτρόδια συλλαμβάνουν ρεύματα από τουλάχιστον άλλες τρεις πηγές. Το ηλεκτρικό σήμα του καρδιακού βηματοδότη (ηλεκτροκαρδιογράφημα), το σήμα της ηλεκτρομηχανικής δραστηριότητας των μυών του κρανίου (ηλεκτρομυογράφημα) και το σήμα που προκύπτει από την κίνηση των βολβών των οφθαλμών (ηλεκτροοφθαλμογράφημα). Επιπλέον το ανθρώπινο σώμα λειτουργεί σαν αντένα λήψης του επαγωγικού ρεύματος, που προκύπτει από τη ροή του ηλεκτρικού ρεύματος στα καλώδια των τοίχων και της οροφής του δωματίου όπου γίνεται η εξέταση. Άλλα σήματα που πιθανά παρεισφύουν στο ΗΕΓ είναι εκείνα του νευροδιεγέρτη και της μηχανής της εξωσωματικής κυκλοφορίας (που αναγνωρίζονται από την δεδομένη επαναληπτικότητά τους). Όλα αυτά τα κύματα παραμορφώνουν το ΗΕΓ και πρέπει να απαλειφθούν από τα φίλτρα του ενισχυτή του σήματος, αφού αναγνωριστούν κυρίως βάσει της ιδιουσυχνοτήτά τους.

Η επεξεργασία του σήματος του ΗΕΓ μοιάζει με την προσπάθεια ανεύρεσης μια «βελόνας μέσα σε ένα ηλεκτρικό αχυρώνα». Το χειρότερο είναι ότι στην προσπάθεια ερμηνείας του ΗΕΓ κατά την αναισθησία, δεν γνωρίζουμε εκ των προτέρων ούτε καν την μορφή αυτής της «βελόνας». Γι' αυτό και οι αναλύσεις βασίστηκαν πάντα σε εμπειρικά δεδομένα. Η αναζήτηση ενός δυνητικά ποσοτικού δείκτη, που να προκύπτει από το ΗΕΓ, έχει πάντα εξαιρετικό ενδιαφέρον καθώς: μειώνει το έργο του κλινικού γιατρού στην ανάλυση του ΗΕΓ, ελαχιστοποιεί το επίπεδο εκπαίδευσης του κλινικού, ώστε να μπορεί να ερμηνεύει το ΗΕΓ και τελικά μπορεί συνδεδεμένος σαν ανεξάρτητη μεταβλητή σε κλειστό κύκλωμα ανάδρασης να «οδηγεί» συσκευές χορήγησης των αναισθητικών παραγόντων για την επίτευξη διάφορων επιπέδων αναισθησίας.

Η χρήση της ψηφιακής τεχνολογίας στη μετατροπή του αναλογικού σήματος του ΗΕΓ δεν θα μπορούσε να λείπει από αυτόν τον τόσο απαιτητικό χώρο. Ένας βασικός σκοπός της μετατροπής του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό είναι η αύξηση της ευκρίνειας, αφού το εύρος τιμών που λαμβάνει κάθε σημείο του αναλογικού σήματος μπορεί να οριστεί έτσι, ώστε να γίνονται διακριτές ακόμη και ανεπαίσθητες οπτικά μεταβολές. Για παράδειγμα αν στη δειγματοληψία το τάδε σημείο μιας καμπύλης μπορεί να περιγραφεί από έναν αριθμό των 16 bits (κάθε bit μπορεί να έχει τις τιμές 1 ή 0) τότε η ευκρίνεια είναι 0,0015% (δηλαδή μπορούν να διακριθούν ως ξεχωριστές δύο τιμές της καμπύλης με διαφορά μόνο 0,0015%). Αν ο αριθμός αυτό είναι των 8 bits τότε η ευκρίνεια είναι 0,39%. Έτσι η αύξηση της ευκρίνειας ελαχιστοποιεί το σφάλμα μετατροπής. Ο ρυθμός δειγματοληψίας μετράται σε Hz (φορές το δευτερόλεπτο). Είναι προφανές ότι ο ρυθμός δειγματοληψίας έχει κορυφαία συμμετοχή στην επίτευξη της ευκρίνειας. Ταχέως μεταβαλλόμενες καμπύλες μπορούν να ψηφιοποιηθούν αξιόπιστα μόνο με υψηλό ρυθμό δειγματοληψίας. Η αύξηση του ρυθμού δειγματοληψίας ελαχιστοποιεί την παραμόρφωση, που προκύπτει όταν ταχύτατες μεταβολές της τιμής της αναλογικής παραμέτρου γίνονται αντιληπτές από τον ψηφιακό μετατροπέα με πολύ μετριασμένη μεταβλητότητα λόγω της αδυναμίας του να συλλάβει την ταχύτητα αλλαγής του μεγέθους της στον χρόνο. Τα σήματα του ΗΕΓ έχουν συχνότητα 30-40 HZ μπορούν όμως να φθάσουν και τα 70 Hz. Τα καλώδια του ηλεκτρικού ρεύματος έχουν επαγωγικό ρεύμα με συχνότητα 60 Hz και το ηλεκτρομυογράφημα έχει ιδιοσυχνότητα περί τα 100 Hz. Η προσθήκη πολλαπλών φίλτρων διαχωρισμού συχνοτήτων αυξάνει σημαντικά το κόστος του ψηφιακού μετατροπέα.

Η ανάλυση του ΗΕΓ μπορεί να γίνει με βάση της μεταβλητότητα των κυματομορφών στη διάρκεια του χρόνου (time domain analysis). Υπάρχουν στατιστικές και εμπειρικές αναλύσεις του, αλλά εκείνη που ενδιαφέρει ουσιαστικά την κλινική περιεγχειρητική μελέτη είναι η ποσοτική ανάλυση των σχεδόν

ισοηλεκτρικών καταγραφών (burst suppression) στη διάρκεια συγκεκριμένων χρονικών περιόδων. Πρόκειται για περιόδους όπου το φυσιολογικό ή αυξημένο δυναμικό των κυμάτων του ΗΕΓ εναλλάσσεται με ισοηλεκτρικές ή σχεδόν ισοηλεκτρικές καταγραφές, που διαρκούν τουλάχιστον 0,5 sec και έχουν δυναμικό το πολύ  $\pm 5mV$ . Ο αριθμός αυτών των περιόδων σε ένα δευτερόλεπτο ονομάζεται δείκτης ισοηλεκτρικών καταγραφών (BSR: Burst Suppression Ratio). Ο δείκτης αυτός έχει συσχετιστεί με μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου και χαρακτηρίζει περιόδους πιθανά αυξημένης ανοχής στην ισχαιμία. Γι αυτό και έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης έναντι του οποίου τιτλοποιείται η δοσολογία των βαρβιτουρικών για την επίτευξη κλινικά ωφέλιμου βαρβιτουρικού κόματος [7].

Η ανάλυση όμως μπορεί να γίνει και με βάση τη μεταβλητότητα στη συχνότητα εμφάνισης κυμάτων συγκεκριμένου δυναμικού (Frequency domain analysis). Τα κύρια χαρακτηριστικά εδώ είναι η ένταση, η συχνότητα και η γωνία φάσης ή απλά φάση. Η ένταση είναι το ήμισυ του δυναμικού μεταξύ των μέγιστων (θετική και αρνητική) αποκλίσεων εκατέρωθεν της ισοηλεκτρικής γραμμής. Η φάση εκφράζει την απόκλιση της καμπύλης από την ισοηλεκτρική γραμμή στην διάρκεια του χρόνου και καθορίζει και το σημείο εκκίνησης, που αντιστοιχεί στο πέρασμα της καμπύλης από την ισοηλεκτρική γραμμή. Η συχνότητα εκφράζει τον αριθμό των κύκλων, που ολοκληρώνονται στην μονάδα του χρόνου. Με αυτούς τους τρεις παράγοντες μπορεί να περιγραφεί πλήρως μια ημιτονοειδής καμπύλη. Σύμφωνα με το θεώρημα του Fourier κάθε περίπλοκη, ταχέως μεταβαλλόμενη στον χρόνο καμπύλη μπορεί να περιγραφεί αναλυόμενη σε περισσότερες ημιτονοειδείς καμπύλες. Θεωρητικά μια περιοδικά επαναλαμβανόμενη καμπύλη περιγράφεται άριστα με την ημιτονοειδή μετατροπή. Μια όχι απόλυτα περιοδική καμπύλη (όπως το ΗΕΓ) μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει εξαιρετικά μακρύ χρόνο επανάληψης, που τείνει στο άπειρο. Έτσι σε μια ανάλυση κατά Fourier η καμπύλη περιγράφεται με ιστογράμματα, που παριστούν τη συχνότητα

εμφάνισης των συγκεκριμένων εντάσεων αλλά και των αντίστοιχων φάσεών τους. Τα τετράγωνα των εντάσεων δημιουργούν τα φάσματα ισχύος (power spectrum). Έτσι παράγονται απεικονίσεις τύπου CSA (Compressed Spectral Array), που δείχνουν την μεταβολή της ισχύος σε σχέση με την συχνότητα εμφάνισης και τον χρόνο, άρα τρισδιάστατες παραστάσεις, οι οποίες παραμένουν δύσκολες στην κλινική εκτίμηση. Μια τροποποίησή τους, η DSA (Density Spectral Array) μετατρέπει την απεικόνιση σε δισδιάστατη αντικαθιστώντας την μία παράμετρο με χρωματική απόχρωση του γκρι.

Μια περαιτέρω απλούστευση της ανάλυσης κατά Fourier χρησιμοποιεί ανώτερη στατιστική ανάλυση για να περιγράψει τις προαναφερθείσες απεικονίσεις. Η διφασική ανάλυση (bispectrum) μετρά την σχέση δύο συχνοτήτων με το θεωρητικό άθροισμά τους (και οι τρεις μαζί αποτελούν μια τριπλέτα) και επαναλαμβάνει το ίδιο σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς συχνοτήτων. Κάθε τριπλέτα περιλαμβάνει δεδομένα τόσο για την φάση όσο και για την ισχύ των κυμάτων που περιγράφει. Πολλές από τις τριπλέτες θα απορριφθούν στη συνέχεια από τα φίλτρα

λόγω «επιμόλυνσης» από παράσιτα ή μη κλινικής χρησιμότητάς τους.

Μια τρίτη μέθοδος ανάλυσης περιλαμβάνει την SEF (Spectral Edge Frequency) δηλαδή την ανεύρεση της μέγιστης συχνότητας εμφάνισης συγκεκριμένων εντάσεων του ΗΕΓ. Με την χρήση εξειδικευμένων φίλτρων συχνοτήτων μπορούν να προσδιοριστούν διάφορες συχνότητες της ανάλυσης Fourier που αποδεικνύονται κλινικά χρήσιμες.

Ο συνδυασμός δεικτών των τριών τύπων ανάλυσης [Time Domain – BSR – QUAZI suppression, Frequency Domain – RBR =  $\log(P_{30-47\text{Hz}} / P_{11-20\text{Hz}})$ , Bispectral Domain – SynchFastSlow =  $\log(B_{0,5-47\text{Hz}} / B_{40-47\text{Hz}})$ ] δημιούργησε το δείκτη BIS (Bispectral Index). Η έκδοση 3 του λογισμικού (version 3.x) αποτελείται από μη δημοσιευμένο συνδυασμό των προαναφερθέντων δεικτών, που συνδυάστηκαν με εμπειρική εκτίμηση του βάθους αναισθησίας (διάφορες κλινικές κλίμακες εκτίμησης της καταστολής και του βάθους αναισθησίας) σε περίπου 1500 αναισθησίες, που απέδωσαν συνολικά περίπου 5000 ώρες καταγραφών. Οι δείκτες BSR και QUAZI αποδίδουν καλύτερα όταν το βάθος αναισθησίας είναι μεγάλο. Ο

**Πίνακας 1.** Εκδόσεις του αλγόριθμου του BIS και τα κύρια χαρακτηριστικά τους

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
XP	2004	"	Βελτιωμένη φόρμουλα απόρριψης παρασίτων από το ηλεκτρομυογράφημα, την διαθερμία και άλλες πηγές

δείκτης SynchFastSlow αφορά κυρίως φαινόμενα διέγερσης και το χειρουργικό επίπεδο ύπνωσης. Ο RBR αφορά την ελαφρά κατάστολη. Επομένως καθένας από τους τρεις δείκτες εκτιμάται με διαφορετική βαρύτητα κατά την συσχέτιση του εμπειρικά προσδιορισμένου επιπέδου καταστολής και του δείκτη BIS.

### ***Η κλινική έννοια του βάθους αναισθησίας.***

Ο πρωταρχικός ορισμός της αναισθησίας ήταν «η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται το τραύμα τη χειρουργικής». Παρά την αλματώδη εξέλιξη της αναισθησιολογίας η πρόοδος στη διευκρίνιση, τη μέτρηση και την κατανόηση του βάθους αναισθησίας είναι αργή και ελλιπή [9].

Η πλέον επικρατούσα άποψη για την έννοια της αναισθησίας πρεσβεύει, ότι πρόκειται για την φαρμακευτικά προκαλούμενη κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής δεν έχει συνείδηση της χειρουργικής επέμβασης, δεν θυμάται τίποτε από όσα συμβαίνουν κατά την διάρκειά της, και δεν αισθάνεται πόνο. Καθώς δεν πονά, δεν παρατηρούνται συμπαθητικές απαντήσεις στο stress, όπως ταχυκαρδία, υπέρταση, σιελορροια κλπ. Μερικοί προσθέτουν και την μυϊκή χάλαση, αλλά καθώς αυτή δεν είναι απαραίτητη σε κάθε επέμβαση, μάλλον είναι υπερβολικό να θεωρείται βασικό και απαραίτητο συστατικό της αναισθησίας. Εκείνο που σίγουρα είναι απαραίτητο, είναι να αποφευχθούν οι αντανεκλαστικές κινητικές απαντήσεις σαν απάντηση σε κάποιο επώδυνο ερέθισμα ή σε ελλιπή ύπνωση. Μερικές παρατηρήσεις είναι πολύς σημαντικές για την κατανόηση αυτού του ορισμού. Η κατάργηση των συμπαθητικών αντανεκλαστικών που προκαλούνται από τον πόνο, συμβαίνει σε υποφλοιώδεις περιοχές και έτσι πιθανά δεν συνδέεται με την κατάσταση της εγρήγορσης [10,11]. Η προσθήκη όμως οπιοειδών (που επιδρούν σε υποφλοιώδεις περιοχές του ΚΝΣ) μειώνει τη MAC των εισπνεόμενων αναισθητικών. Σε αυτές τις μελέτες, ακόμη και ελάχιστες δόσεις οπιοειδών μειώνουν σημαντικά την MAC του ισοφλουρανίου ή την ελάχιστη συγκέντρωση της προποφόλης που επιτυγχάνει απώλεια της

συνείδησης, ενώ η χορήγηση τεράστιων δόσεων οπιοειδών, δεν μπορεί να αποτρέψει την κινητική απάντηση στην τομή του δέρματος. Στη δεύτερη περίπτωση η προσθήκη ελάχιστων δόσεων εισπνεόμενων η ενδοφλέβιων αναισθητικών επαναφέρει την έλλειψη κινητικής απάντησης στην τομή του δέρματος, επιτρέποντας έτσι να ορίζουμε αυτή την κατάσταση σαν αναισθησία [12,13]. Πιθανά λοιπόν η έννοια του βάθους αναισθησίας να μην είναι κοινή, αλλά να πρέπει να διαχωρίζεται σε 3 επιμέρους συστατικά που αναφέρονται αντίστοιχα στην απώλεια της συνείδησης, την αναστολή των αντανεκλαστικών απαντήσεων στα επώδυνα ερεθίσματα και την ακινησία [14].

Μια νεότερη τοποθέτηση λέει ότι «η αναισθησία είναι η κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής, σαν αποτέλεσμα της απώλειας των αισθήσεων του από φαρμακευτική παρέμβαση, δεν αντιλαμβάνεται αλλά και δεν θυμάται τα επώδυνα ερεθίσματα». Επιπλέον τονίζεται ότι η αναλγησία, η μυοχάλαση και η κατάστολη των αντιδράσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν είναι συστατικά της αναισθησίας, αλλά πρέπει να θεωρούνται τα επιθυμητά πρόσθετα της αναισθησίας ώστε να ανταποκριθεί στον σκοπό της, δηλαδή να καταστήσει δυνατή την χειρουργική επέμβαση [15].

Η ακινησία επιτυγχάνεται είτε με κατάργηση των κινητικών απαντήσεων στα εξωτερικά ερεθίσματα σε νευρικό επίπεδο είτε με την μυϊκή χάλαση στη νευρομυϊκή σύναψη. Η χρήση των μυοχαλαρωτικών παραγόντων σε συνδυασμό με μικρές δόσεις γενικών αναισθητικών μπορεί μερικές φορές να οδηγήσουν στο φαινόμενο της «εγρήγορσης κατά την αναισθησία» (awareness during anesthesia). Παρ' ότι το φαινόμενο ήταν γνωστό και πριν την εισαγωγή των μυοχαλαρωτικών παραγόντων στην κλινική πράξη, η πιθανότητα να συμβεί είναι αυξημένη όταν η πλήρης μυϊκή παράλυση αποκρύπτει τις κινήσεις του ασθενούς, που πιθανά αποτελούν εκδήλωση ανεπαρκούς αναισθησίας. Πρόκειται προφανώς για αποτυχία της αναισθησίας και ασφαλώς για τρομακτική εμπειρία με έντονο ψυχολογικό τραύμα

και πιθανές δικαστικές εμπλοκές. Η συχνότητα εμφάνισής του εξαρτάται από το είδος της χειρουργικής επέμβασης, τους αναισθητικούς παράγοντες και την τεχνική καθώς και την χρονική στιγμή που ελέγχεται η πιθανότητα εγρήγορσης. Σε δύο μεγάλες μελέτες η συχνότητα αναφέρεται μεταξύ 0,16 και 0,2 % στο σύνολο των επεμβάσεων, ενώ σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να ανέρχεται και σε 1,1 έως 1,5% [16-19].

Υπάρχει λοιπόν ανάγκη για έναν αξιόπιστο δείκτη του βάθους αναισθησίας. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η αιμοδυναμική απάντηση στην διασωλήνωση και την χειρουργική τομή. Αργότερα επιστρατεύθηκε το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG) και η ανάλυση και επεξεργασία του, για να συσχετιστεί το βάθος αναισθησίας με τις συγκεντρώσεις των αναισθητικών παραγόντων. Όλες όμως αυτές οι τεχνικές δεν είχαν ιδιαίτερη επιτυχία.

Εκφράζεται λοιπόν η άποψη, ότι ίσως χρειάζονται πολλαπλοί δείκτες που να περιγράφουν ο καθένας ξεχωριστά από έναν διαφορετικό στόχο της αναισθησίας, ακόμη και όταν η αναισθησία επιτυγχάνεται με την χρήση ενός μόνο παράγοντα [14,20-22]. Είναι προφανώς άλλο πράγμα η καταστολή (ξύπνιος, νυσταλέος, αναίσθητος), άλλο η αμνησία (συνειδητή και υποσυνειδητή, explicit και implicit memory), άλλο η αδυναμία εκμάθησης σειράς λέξεων – αριθμών, άλλο η έλλειψη συμπαθητικής αντίδρασης στο πόνο και άλλο η εξάλειψη της κινητικής αντίδρασης στον πόνο. Γι' αυτούς τους διαφορετικούς στόχους υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνονται.

Ο δείκτης BIS του HEG προκύπτει από μαθηματική ανάλυσή του, που εκτιμά τις φασματικές μεταβολές. Μετρά το υπνικό σκέλος της αναισθησίας και είναι δυναμικά χρήσιμος δείκτης του βάθους αναισθησίας. Οι τιμές του (από 0 έως 100) αντιστοιχούν σε δεδομένα κάποιας βάσης δεδομένων και την εμπειρική γνώμη του κλινικού αναισθησιολόγου κατά την ανάπτυξη του πρωτότυπου μοντέλου. Η πλήρης εγρήγορση αντιστοιχεί σε τιμές περίπου 100 και η τιμή μειώνεται

καθώς αυξάνεται το βάθος καταστολής και ύπνου.

Ο δείκτης BIS περιγράφει το επίπεδο ύπνωσης, όπως αυτό προκύπτει από την ανάλυση του HEG, δηλαδή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του φλοιού και μερικών από των βαθύτερα εγκατεστημένων δομών. Φαίνεται όμως ότι έχει καλή συσχέτιση και με την μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της αναισθησίας [23]. Μία τιμή κάτω από 60 θεωρείται κριτήριο επαρκούς αναισθησίας, ενώ τιμές πάνω από 70 παρατηρούνται συνήθως κατά την αφύπνιση [24]. Σε τιμές μεταξύ 60 και 90 παρατηρείται απώλεια της μνήμης ενώ ακόμη δεν έχει χαθεί η συνείδηση [25]. Ίσως λοιπόν η απώλεια της ικανότητας ανάμνησης των όσων συμβαίνουν στη χειρουργική επέμβαση προηγείται της απώλειας της συνείδησης [5,14,26]. Η προγνωστική του αξία σαν δείκτης απουσίας συνείδησης κατά την διάρκεια γενικής αναισθησίας [14,27,28] ή καταστολής στην ΜΕΘ έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες [29]. Οι εκδόσεις του λογισμικού του BIS πριν την Νο 2 περιλάμβαναν ως στόχο του επιθυμητού βάθους αναισθησίας το να μην κινηθεί ο ασθενής σαν απάντηση στην χειρουργική τομή. Οι νεότερες εκδόσεις δεν συνυπολογίζουν πλέον τον παράγοντα αυτό. Ο δείκτης BIS φαίνεται να είναι καταλληλότερος για την εκτίμηση του βάθους αναισθησίας με την έννοια ότι ο ασθενής κοιμάται, δεν αφυπνίζεται με λεκτικά ή επώδυνα ερεθίσματα και δεν έχει συνειδητή ανάμνηση της χειρουργικής επέμβασης [22].

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η σύγκριση του βάθους αναισθησίας όπως αυτό καθορίζεται με το δείκτη BIS σε σχέση με τα στάδια του Guedel σε αναισθησία με διεθλαιθέρα. Το στάδιο I αντιστοιχεί σε τιμές BIS  $75,3 \pm 2,85$ , το στάδιο II σε  $93,1 \pm 3,1$ , το στάδιο III φάση 1 σε  $41,2 \pm 2,32$ , το στάδιο III φάση 2 σε  $30,8 \pm 1,95$  και το στάδιο III φάση 3 σε  $24,5 \pm 1,08$  [30].

### **Κλινική χρήση του δείκτη BIS.**

Μεγάλος αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει τον δείκτη BIS σαν μέτρο του υπνωτικού

αποτελέσματος κάποιου παράγοντα. Εθελοντές έλαβαν προποφόλη, μιδαζολάμη, ισοφλουράνιο ή και συνδυασμούς φαρμάκων όπως μιδαζολάμη-αλφεντανίλη, προποφόλη-αλφεντανίλη, ή προποφόλη-N<sub>2</sub>O [14,31,32]. Το πρωτόκολλο περιέλαβε αυξομοιώσεις των δοσολογικών σχημάτων και παράλληλα με τον BIS μετρήθηκε το επίπεδο των φαρμάκων στο πλάσμα, η καταστολή, η ύπνωση και η ικανότητα διατήρησης της μνήμης. Ο δείκτης BIS αποδείχθηκε εξαιρετικά αξιόπιστος στην πρόβλεψη του βάθους αναισθησίας, πολύ πιο αξιόπιστος μάλιστα από το επίπεδο του φαρμάκου στο πλάσμα.

Παρά τα αντίθετα αποτελέσματα από κάποιες άλλες μελέτες φαίνεται ότι οι δείκτες BIS και SEF δεν μπορούν να προβλέψουν το βάθος του ύπνου κατά τον φυσιολογικό ύπνο. Αυτό βέβαια πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι η βαθμονόμηση του BIS δεν έγινε σε στάδια φυσιολογικού ύπνου, αλλά φαρμακευτικά προκλητού ύπνου [33].

Επισημαίνεται βέβαια ότι ο δείκτης BIS πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή σαν προγνωστικός δείκτης, αφού η ένδειξη του αφορά την λειτουργική κατάσταση του εγκεφαλικού φλοιού 30-45 δευτερόλεπτα πριν την αναγραφή της τιμής. Όταν τα ερεθίσματα είναι μεταβαλλόμενα, τότε μεταβάλλεται αντίστοιχα και η εγρήγορση ή η καταστολή του φλοιού και έτσι ο δείκτης BIS δεν μπορεί πλέον να «προβλέψει» τι θα συμβεί αμέσως μετά.

Σε άλλη μεγάλη μελέτη αποδείχθηκε ότι η χρήση του BIS μειώνει τον χρόνο ανάνηψης από την αναισθησία, τον χρόνο παραμονής στην μονάδα μεταναισθητικής φροντίδας και την κατανάλωση προποφόλης διεγχειρητικά [34]. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχε και η χρήση του BIS σε αναισθησία με σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο [35]. Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται αποκλειστικά στην χρήση του BIS σαν βάση για τιτλοποίηση των δόσεων των αναισθητικών παραγόντων. Η χρήση του BIS απλά σαν συμπληρωματικού monitor, χωρίς οι ενδείξεις του να επηρεάζουν το αναισθητικό σχήμα, δεν επιτυγχάνουν κανένα από τα προαναφερόμενα αποτελέσματα [36].

Η χρήση του όποιου monitor δεν αναιρεί την ανάγκη και για κλινική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή. Ποτέ μια συγκεκριμένη τιμή αρτηριακής πίεσης ή τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα δεν είναι άριστη για όλους τους ασθενείς. Η εμπειρία δεν δείχνει, ότι μια συγκεκριμένη τιμή BIS είναι η ιδανική τιμή για όλους. Η αξιοποίηση λοιπόν του δείκτη BIS εξαρτάται από το είδος του αναισθητικού σχήματος και από τον στόχο της αναισθησίας.

Όταν χορηγείται αναισθησία με χρήση υπνωτικών, αναλγητικών και μυοχαλαρωτικών (balanced anesthesia) ο αναισθησιολόγος μπορεί να χορηγήσει για παράδειγμα τον συνδυασμό προποφόλης-οπιοειδών και μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών. Αν τα οπιοειδή τιτλοποιηθούν ώστε να καλύψουν πλήρως τις αναλγητικές ανάγκες του ασθενή τότε ο BIS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τιτλοποίηση της προποφόλης. Αντίστοιχη πρακτική μπορεί να εφαρμοστεί αν αντί για προποφόλη χρησιμοποιηθεί κάποιος εισπνεόμενος αναισθητικός παράγοντας.

Όταν όμως χρησιμοποιείται αποκλειστικά εισπνεόμενη αναισθησία (Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia – VIMA) τότε πιθανόν να μην καταστεί δυνατόν να τιτλοποιηθεί αποτελεσματικά ο εισπνεόμενος παράγοντας με την χρήση του BIS. Εφόσον δεν χρησιμοποιούνται οπιοειδή ή περιοχική αναισθησία με τοπικά αναισθητικά, οι δόσεις του εισπνεόμενου παράγοντα που απαιτούνται για την κάλυψη των αναλγητικών αναγκών είναι σημαντικά μεγαλύτερες και άρα θα προκαλέσουν πολύ χαμηλότερες τιμές BIS. Έτσι στην διάρκεια των χειρουργικών ερεθισμών, αν ο εισπνεόμενος παράγοντας δεν χορηγείται σε «αναλγητικές δόσεις», η τιμή του BIS θα ανεβεί απότομα, αφού οι ανιούσες αισθητικές οδοί θα προκαλέσουν διέγερση του δικτυωτού σχηματισμού και της αισθητικής περιοχής του φλοιού και ίσως επιτρέψει και κινητική απάντηση από την κινητική περιοχή του φλοιού. Για παράδειγμα σε γυναικολογικές επεμβάσεις κάτω κοιλίας και αναισθησία αποκλειστικά με δεσφλουράνιο, πριν την έναρξη των χειρουργικών χειρισμών, απαιτείται πυκνότητα 2,2±0,74%,



ώστε η τιμή του BIS να είναι 50 ενώ με την έναρξη της επέμβασης η αντίστοιχη τιμή είναι  $6,8 + 0,98\%$  [37].

Με αντίστοιχο τρόπο μια τιμή BIS 60 είναι προφανώς επαρκής για έναν εξωτερικό ασθενή, που υποβάλλεται σε επιφανειακή επέμβαση. Ο ίδιος όμως ασθενής αν υποβληθεί σε οφθαλμολογική επέμβαση προφανώς θα λάβει πιο βαθιά αναισθησία, αφού δεν μπορεί κανείς να ρισκοκινδυνεύσει μια κίνηση του οφθαλμού, που θα μπορούσε να είναι καταστροφική [25]. Σε άλλη περίπτωση όπου απλά παρέχεται αναισθησιολογική υποστήριξη σε επεμβάσεις με τοπική αναισθησία (monitored anesthesia care – MAC), πρωταρχικός σκοπός είναι η αποφυγή υπερβολικής καταστολής, οπότε πιθανά να επιδιωχθεί απλά η τιμή του BIS να μην πέσει κάτω από 70.

Σε περίπτωση γενικής αναισθησίας με εισπνεόμενα αναισθητικά, τιμές μεταξύ 50 και 60 θεωρούνται ικανοποιητικές με μεγάλη πιθανότητα απώλειας της συνείδησης και προφανώς ελάχιστη πιθανότητα εγρήγορσης [7,12,54]. Πρέπει βέβαια να τονιστεί, ότι η τιμή, που δείχνει το monitor, αντιστοιχεί στην κατάσταση του εγκεφάλου περίπου 15 δευτερόλεπτα πριν. Για να είναι ομαλή η πορεία του δείκτη και να μην εμφανίζονται ψευδώς απότομες διακυμάνσεις, η απεικονιζόμενη τιμή αντιπροσωπεύει τον κινούμενο μέσο όρο (moving average) των τιμών των 2 τελευταίων λεπτών. Όταν επισυμβούν αιφνίδια αλλαγές της κατάστασης εγρήγορσης η αντίστοιχη τιμή του BIS καθυστερεί να εμφανιστεί στην οθόνη κατά περίπου 5-10 δευτερόλεπτα [25].

Στην διάρκεια μιας αναισθησίας που κυλά ομαλά, η διακύμανση της τιμής του BIS είναι πολύ μικρή. Όταν εμφανιστεί αιφνίδια σημαντική αύξηση της τιμής του, πιθανότατα πρόκειται για αιφνίδια διέγερση του φλοιού που προκαλείται από επώδυνο ερέθισμα. Μια τέτοια αύξηση μπορεί να εμφανιστεί νωρίτερα από άλλα σημεία ανεπαρκούς αναλγησίας, όπως υπέρταση και κίνηση κάποιου άκρου. Αυτή η περίπτωση είναι πολύ πιθανότερο να συμβεί όταν δεν χρησιμοποιούνται οπιοειδή στο αναισθητικό σχήμα.

### ***Παράγοντες που τροποποιούν τις ενδείξεις του BIS.***

Όπως σε όλα τα βιολογικά φαινόμενα έτσι και στον BIS παρατηρείται φυσιολογική διακύμανση της τιμής, που οφείλεται στην κυμαινόμενη ισορροπία μεταξύ της καταστολής των αισθητικών ώσεων και της διέγερσης του φλοιού που αυτές προκαλούν. Η διακύμανση αυτή φαίνεται να περιορίζεται, όταν στο αναισθητικό σχήμα προστεθούν οπιοειδή (αλφεντανίλη) [25].

Η εγκεφαλική ισχαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να προκαλέσει μεταβολή του δείκτη BIS, όταν η βαρύτητά είναι τέτοια, που να προκαλεί ευρύτατη επιβράδυνση των κυμάτων του ΗΕΓ ή και σιγή. Εστιακές βλάβες, όπως για παράδειγμα σε εμβολικά επεισόδια, δεν είναι εύκολο να εντοπιστούν με τον BIS, καθώς αφορούν περιπτώσεις εστιακής ισχαιμίας και μάλιστα μακριά από τον μετωπιαίο λοβό τον οποίο κυρίως «διαβάζει» ο BIS [25]. Έτσι προφανώς ο BIS δεν είναι ικανοποιητικό monitor για την καρωτιδικές ενδαρτηρεκτομές.

Έχει όμως αναφερθεί καρδιοχειρουργικό περιστατικό επανεπέμβασης, το οποίο ενώ παρακολουθούνταν με BIS πριν την είσοδο στην εξωσωματική κυκλοφορία, παρουσίασε καρδιακή ανακοπή [39]. Η ανακοπή ήταν απότοκος σημαντικής αιμορραγίας κατά την στερνοτομή, όπου προκλήθηκε ρήξη του δεξιού κόλπου. Οι καταγραφές των αιμοδυναμικών παραμέτρων και του BIS έδειξαν σημαντική πτώση του BIS (από την τιμή 55 στην τιμή 15) περίπου 2 λεπτά μετά την εμφάνιση της βαρείας υπότασης (ΜΑΠ: από 55 σε 20 mmHg). Ο ίδιος χρόνος υστέρησης εμφανίστηκε και κατά την ανάνηψη της αιμοδυναμικής κατάστασης. Η υστέρηση μάλλον οφείλεται στην αλληλουχία των γεγονότων υπόταση, μείωση εγκεφαλικής αιματικής ροής, μείωση ηλεκτρικής δραστηριότητας εγκεφάλου και αντίστροφα. Σε άλλο περιστατικό όπου τοποθετήθηκε το monitor BIS κατά την ανάνηψη από καρδιακή ανακοπή, οι ενδείξεις του (80, που αντιστοιχεί σε υγιή εγκέφαλο με εγρήγορση) βοήθησαν τους διασώστες του να καθορίσουν το

αναισθητικό σχήμα (η χορήγηση ετομιδάτης και σουφεντανίλης προκάλεσαν την πτώση του στο 40) και εκ των υστέρων διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε νευρολογική βλάβη παρά τη σχετικά μεγάλη διάρκεια της ανακοπής και της CPR (μεταξύ 15 και 30 λεπτών). Εικάζεται ότι υψηλές τιμές κατά την διάρκεια CPR πιθανά αποτελούν ενθαρρυντικό παράγοντα για την συνέχισή της, αλλά χαμηλές τιμές δεν μπορούν να δικαιολογήσουν την διακοπή της [40].

Η υποθερμία (<33°C) γενικά προκαλεί σημαντική ελάττωση του BIS, καθώς καταστέλλει τον μεταβολικό ρυθμό του εγκεφάλου. Στην προκλητή υποθερμία κατά την εξωσωματική κυκλοφορία παρατηρείται σημαντική μείωση του BIS και στη συνέχεια ταχεία αύξησή του κατά την επαναθέρμανση ακολουθώντας τον μεταβολικό ρυθμό του εγκεφάλου [41,42]. Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η πτώση της θερμοκρασίας μέχρι τους 34°C σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις δεν μετέβαλε τον BIS [43].

Όταν δεν χρησιμοποιούνται μυοχαλαρωτικοί παράγοντες, η ηλεκτρική δραστηριότητα των μυών του προσώπου μπορεί να «επιμολύνει» τον BIS. Στα περισσότερα monitors υπάρχει χωριστή ένδειξη της έντασης της μυϊκής δραστηριότητας των μυών του προσώπου. Όταν μετά από χρήση μυοχαλαρωτικών παραγόντων αρχίσει να επανέρχεται ο μυϊκός τόνος στους μύς του προσώπου μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του δείκτη BIS. Με την χορήγηση υπνωτικού ή μυοχαλαρωτικού παράγοντα ο BIS θα επανέλθει στις προηγούμενες τιμές. Γενικά ο BIS αυξάνει όταν αυξάνεται η μυϊκή δραστηριότητα των μυών του προσώπου αλλά αυτή δεν είναι προαπαιτούμενη ώστε ο δείκτης BIS να συλλάβει και να απεικονίσει την επάνοδο της συνείδησης [38]. Υποστηρίζεται ότι η τελευταία έκδοση του αλγόριθμου του BIS (BIS XP) είναι απαλλαγμένη από τέτοιες παρεμβολές [44].

### ***Εγρήγορση κατά την αναισθησία και ο δείκτης BIS.***

Μέχρι την 1/1/2001 είχαν χορηγηθεί αναισθησίες σε 2,75 εκατομμύρια ασθενείς, που

παρακολουθούνταν με το δείκτη BIS. Αναφέρθηκαν στην κατασκευάστρια εταιρεία (Aspect Medical Systems) 63 περιπτώσεις εγρήγορσης κατά την αναισθησία. Παρ' ότι η μέχρι σήμερα εμπειρία διδάσκει ότι με τιμή BIS 60 ή και χαμηλότερα, η πιθανότητα εγρήγορσης είναι πολύ μικρή, δεν μπορεί να αποκλειστεί αυτή εντελώς. Μπορεί να συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες, που προκαλούν απρόσμενα προβλήματα. Για παράδειγμα ασθενείς με γενετικά καθοριζόμενα χαμηλά δυναμικά του εγκεφαλικού φλοιού ή βλάβες του μετωπιαίου λοβού μπορεί να εμφανίζουν εντελώς διαφορετική από την συνήθη ΗΕΓγραφική εικόνα κατά την αφύπνιση που αντιστοιχεί σε χαμηλή τιμή BIS.

Η συχνότητα εμφάνισης εγρήγορσης κατά την αναισθησία εμφανίζεται περίπου στο 2‰. Αφορά κυρίως περιπτώσεις μαιευτικής, καρδιοχειρουργικής αναισθησίας και αναισθησίας για τραύμα. Αν κάποια τεχνική μπορούσε να μειώσει στο ήμισυ αυτή την πιθανότητα, η κλινική μελέτη που θα το αποδείκνυε θα έπρεπε να συμπεριλάβει 40-50000 ασθενείς. Προφανώς κάποια τέτοια μελέτη θα πρέπει να γίνει τουλάχιστον στους πληθυσμούς με αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν εγρήγορση κατά την αναισθησία.

Σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η χρήση του BIS μάλλον μπορεί να μειώσει την κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων και οπιοειδών χωρίς να αυξάνει τη συχνότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία [45]. Βέβαια για να αποδειχθεί κάτι τέτοιο πέραν κάθε αμφιβολίας θα πρέπει το δείγμα των μελετών να είναι τεράστιο.

Υπήρξε αναφορά εγρήγορσης κατά την αναισθησία με σεβοφλουράνιο σε τελоекπνευστική συγκέντρωση 2% και συγχορήγηση N<sub>2</sub>O 67% και δείκτη BIS 47 [46]. Την ίδια στιγμή έχει αποδειχθεί, ότι ένα μικρό ποσοστό ασθενών απαντά σε προφορικές εντολές κατά τη αφύπνιση παρουσιάζοντας δείκτη BIS 55, ενώ ο χειρουργικός ερεθισμός έχει πλέον παρέλθει [38,47,48]. Στην πιθανότητα απάντησης με χαμηλό δείκτη BIS φαίνεται ότι παίζει ρόλο η ένταση του χειρουργικού ερεθίσματος. Υπάρχει δυναμική ισορροπία ανάμεσα στο βάθος αναισθησίας

και την ένταση του χειρουργικού ερεθίσματος. Όταν το δεύτερο είναι ιδιαίτερα ισχυρό, ή αλλιώς όταν δεν καλύπτεται από αντίστοιχο βάθος αναισθησίας, μπορεί να προκαλεί αφύπνιση [49]. Πιθανώς λοιπόν ο δείκτης BIS να μην είναι ιδιαίτερα αξιόπιστος κατά την αφύπνιση [9].

Τελευταία παρουσιάστηκαν μελέτες που εμφανίζουν μείωση της πιθανότητας εγρήγορσης κατά την αναισθησία με την βοήθεια του BIS monitor [50]. Σε μια από αυτές (SAFE2 Trial), ο αριθμός των περιστατικών που μελετήθηκαν είναι αρκετά μεγάλος (4945 ασθενείς με την χρήση BIS και 7826 ασθενείς σαν ιστορική ομάδα ελέγχου), όμως η μελέτη κατά το ένα σκέλος της (ομάδα ελέγχου) δεν είναι προοπτική και τυχαιοποιημένη ώστε να έχει την μέγιστη δυνατή στατιστική αξία [51]. Η μελέτη αυτή παρουσίασε μείωση της εγρήγορσης κατά την αναισθησία από 0,18% στην ομάδα ελέγχου σε 0,04% στην ομάδα μελέτης. Στη AIM Trial μελετήθηκαν προοπτικά 19576 ασθενείς και παρατηρήθηκε συχνότητα εγρήγορσης 0,13% [17]. Η B-AWARE Trial μελέτησε 2503 ασθενείς (1238 χωρίς BIS και 1227 με BIS) και διαπίστωσε μείωση του ποσοστού εγρήγορσης κατά την αναισθησία κατά 82% με την βοήθεια του BIS [52]. Στη μελέτη αυτή περιλήφθηκαν και ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία, όπως καισαρικές τομές, πολυτραυματίες, καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Εκφράστηκε βέβαια και η άποψη ότι προσπαθώντας να ελέγξουμε το βάθος αναισθησίας με την βοήθεια του BIS σε τιμές περίπου 50-60 και προσδοκώντας και παράλληλη μείωση της κατανάλωσης των αναισθητικών παραγόντων υπάρχει πιθανότητα να αυξηθούν οι περιπτώσεις εγρήγορσης κατά την αναισθησία, αφού το βάθος αναισθησίας θα είναι «οριακό» [53]. Οι παραπάνω όμως μελέτες φαίνεται να απομακρύνουν προς το παρόν παρόμοιες σκέψεις [54].

### **Οι ενδοφλέβιοι αναισθητικοί παράγοντες και ο δείκτης BIS.**

Η προποφόλη, η ετομιδάτη και η θειοπεντάλη προκαλούν διφασική απάντηση του ΗΕΓ κατά την απώλεια της συνείδησης [55]. Έτσι αρχικά εμφανίζεται αύξηση της έντασης των  $\alpha$  και  $\beta$  κυμάτων και στην συνέχεια επέρχεται μείωση της έντασης των  $\alpha$  και  $\beta$  κυμάτων (κύματα υψηλών συχνοτήτων) και αύξηση της έντασης των  $\delta$  κυμάτων (κύματα χαμηλών συχνοτήτων). Αυτό πιθανά οφείλεται στην επίδραση των συγκεντρώσεων των φαρμάκων τόσο σε διεγερτικά όσο και σε ανασταλτικά κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού. Με την έναρξη χορήγησης των παραπάνω παραγόντων προφανώς υπερτερεί η διεγερτική δράση και οδηγεί σε αύξηση των  $\alpha$  και  $\beta$  κυμάτων, ενώ με την περαιτέρω αύξηση των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα επικρατεί τελικώς η κατασταλτική δράση και εμφανίζεται η πτώση των  $\alpha$  και  $\beta$  κυμάτων και η εμφάνιση των  $\delta$  κυμάτων. Με τη μιδαζολάμη όμως δεν παρατηρήθηκε διφασική απάντηση. Η χρονική στιγμή κατά την οποία επέρχεται η απώλεια της συνείδησης με κλινικά κριτήρια δεν συμπίπτει με το μέγιστο αποτέλεσμα στο ΗΕΓ και έτσι εκφράζονται αμφιβολίες κατά πόσον αυτού του τύπου αναλύσεις μπορούν να βοηθήσουν στην μείωση των πιθανοτήτων για εμφάνιση εγρήγορσης κατά την αναισθησία. Ο δείκτης BIS δεν εμφανίζει διφασική απάντηση (προφανώς έχει απαλειφθεί βάσει του λογισμικού) αλλά προοδευτική πτώση

Αρκετές μελέτες πάντως δεν κατάφεραν να βρουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της προποφόλης στο αίμα και του δείκτη BIS την ίδια στιγμή, παρότι οι τιμές του δείκτη καταφέρνουν αξιόπιστα να διακρίνουν τους ασθενείς που είναι σε εγρήγορση από εκείνους που έχουν απολέσει την συνείδηση [56]. Μερικές διακρίνουν σαν πιο αξιόπιστο ή το ίδιο αξιόπιστο δείκτη με τον BIS για τον παραπάνω διαχωρισμό, το AEP Index [57,58].

Επιπλέον μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης BIS μπορεί να αντικαταστήσει τα επίπεδα της προποφόλης στο αίμα σαν προγνωστικός δείκτης για την καταστολή της μνήμης εκμάθησης (learning) κατά την αναισθησία με προποφόλη. Τιμές του δείκτη κάτω από 80 συσχετίζονται με πλήρη απώλεια της

ικανότητας μνήμης στο σύνολο σχεδόν των εθελοντών [5].

Με τη χορήγηση διάφορων δόσεων ετομιδάτης (0,2, 0,3, 0,4 mg/kg) διαπιστώθηκε μεγάλη διακύμανση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα μεταξύ των ατόμων της ίδιας ομάδας και έτσι δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων πλάσματος μεταξύ των ομάδων με διαφορετική δόση ετομιδάτης. [59]. Σχεδόν όλες οι χορηγήσεις πέτυχαν τιμή δείκτη BIS κάτω από 50, όμως η δόση της ετομιδάτης δεν ήταν ικανή να προβλέψει τον χρόνο κατά τον οποίο θα επιτυγχάνονταν τιμή του δείκτη BIS ίση με 50. Επιπλέον αποδείχθηκε, ότι η απώλεια του αντανεκλαστικού των βλεφάρων προηγείται χρονικά της επίτευξης τιμής 50 στον BIS.

#### ***Οι εισπνεόμενοι αναισθητικοί παράγοντες και ο δείκτης BIS.***

Το N<sub>2</sub>O χορηγούμενο σε πυκνότητα 50% δεν μεταβάλλει το επίπεδο συνείδησης ούτε και την ένδειξη του BIS. Η εισπνοή N<sub>2</sub>O σε πυκνότητα 70% καταργεί την απάντηση του ασθενή σε προφορικές εντολές χωρίς όμως πάλι να μεταβάλλει τον BIS. Εκείνο που είναι βέβαιο είναι ότι το N<sub>2</sub>O όταν προστίθεται σε σχήμα αναισθησίας με προποφόλη, μειώνει την πιθανότητα απάντησης στα επώδυνα και άλλα ερεθίσματα σε οποιοδήποτε βάθος αναισθησίας, όπως αυτό εκφράζεται με τον BIS [32,60-64].

Η προγνωστική αξία του δείκτη BIS φαίνεται ότι επηρεάζεται από την παρουσία του N<sub>2</sub>O [65]. Σε μία μελέτη η ευαισθησία του στην τιμή 70 από 0,3 εκτινάσσεται στο 0,84 όταν απουσιάζει από το αναισθητικό σχήμα το N<sub>2</sub>O. Δηλαδή όταν απουσιάζει το N<sub>2</sub>O και ο ασθενής είναι αρκετά κατασταλαμένος μέχρι του επιπέδου που κλινικά αντιστοιχεί στην τιμή 70, ο BIS θα δείξει τιμή 70 στο 84% των περιπτώσεων ενώ παρουσία N<sub>2</sub>O θα δείξει τιμή 70 μόνο στο 30% των περιπτώσεων. Αντίθετα η ειδικότητά του κινείται αντίστροφα από το 0,98 στο 0,57 όταν λείπει το N<sub>2</sub>O. Δηλαδή όταν ο BIS δείχνει 70 και στο αναισθητικό σχήμα συνυπάρχει N<sub>2</sub>O, τότε το 98% των ασθενών είναι πραγματικά ικανο-

ποιητικά κατασταλαμένο, ενώ όταν λείπει το N<sub>2</sub>O μόνο το 57% των ασθενών είναι πραγματικά ικανοποιητικά κατασταλαμένο. Ακόμη η τιμή πάνω από 70 μπορεί να προβλέψει σωστά στο 95 (με N<sub>2</sub>O) και 97% (χωρίς N<sub>2</sub>O) των περιπτώσεων ότι οι ασθενείς δεν είναι ικανοποιητικά κατασταλαμένοι.

Το σεβοφλουράνιο προκαλεί διφασική απάντηση του ΗΕΓ κατά την απώλεια της συνείδησης, ανάλογη με εκείνη των ενδοφλέβιων αναισθητικών [55]. Σε αυτήν την μελέτη παρατηρήθηκε απώλεια της συνείδησης με σεβοφλουράνιο σε υψηλότερες τιμές BIS σε σχέση με άλλα ενδοφλέβια αναισθητικά φάρμακα. Η διαφορά αποδίδεται είτε σε εντελώς διαφορετικό μηχανισμό δράσης σε σχέση με τα ενδοφλέβια αναισθητικά είτε σε πραγματικά πολύ ταχύτερη πτώση του BIS σε σχέση με τους άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, η οποία όμως δεν προλαβαίνει τελικά να αποτυπωθεί καθώς ο χρόνος ολοκλήρωσης των τιμών του (60–75 sec) αποδεικνύεται μεγάλος για να παρακολουθήσει το φαινόμενο.

Ο έλεγχος του βάθους αναισθησίας με τον BIS μειώνει την κατανάλωση των πτητικών αναισθητικών σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο κατά 30-38% και μειώνει κατά 30-55% τον χρόνο ανάνηψης των ασθενών από την αναισθησία [35]. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν N<sub>2</sub>O 65% και ελάχιστες δόσεις μιβακούριου, ώστε η μέγιστη εισπνευστική πίεση κατά τον μηχανικό αερισμό να μην υπερβαίνει προκαθορισμένα όριο και ο ασθενείς να μην εμφανίζουν βήχα, ενώ μπορούσαν να δίνουν τουλάχιστον μια απάντηση στο έλεγχο της νευρομυϊκής σύναψης με TOF. Οι ασθενείς που ελέγχθηκαν με την χρήση του BIS είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές BIS (60 – 62) σε σχέση με εκείνους των ομάδων ελέγχου (42 – 44). Οι ανάγκες για οπιοειδή ήταν ίδιες σε όλες τις ομάδες, όμως η ανάγκη για μυοχάλαση ήταν σημαντικά αυξημένη στις ομάδες που ελέγχθηκαν με τον BIS. Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε εγρήγορση κατά την αναισθησία.

Κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο, με την τεχνική της εισπνοής σε επίπεδο ζωτικής χωρητικότητας, παρατη-

ρήθηκε ότι η τιμή του BIS μειώθηκε σταδιακά και σε αντιστοιχία με την τελοεκπνευστική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου [66]. Παράλληλα κινήθηκαν και οι αιμοδυναμικές παράμετροι (μέση αρτηριακή πίεση). Κατά την διασωλήνωση όλοι οι ασθενείς είχαν τιμές BIS < 60. Αντίθετα στην ίδια μελέτη κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη, η τιμή του BIS μειώθηκε απότομα και κατά την διασωλήνωση σε μερικούς ασθενείς είχε ανεβεί σε τιμές περίπου 80, εκθέτοντάς τους σε αυξημένη πιθανότητα εγρήγορσης, κάτι που ευτυχώς δεν συνέβη. Την ίδια στιγμή η αύξηση της ΜΑΠ ήταν μεγαλύτερη από ότι στην ομάδα του σεβοφλουρανίου. Έτσι φαίνεται ότι ο BIS μπορεί να παρακολουθήσει το ταχέως μεταβαλλόμενο επίπεδο εγρήγορσης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με την τεχνική της εισπνοής σε επίπεδο ζωτικής χωρητικότητας.

Τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν σε 2 MAC ισοφλουρανίου ή σεβοφλουρανίου, εξασφαλίζουν τιμή BIS  $39 \pm 9$  και  $38 \pm 10$  αντίστοιχα [67]. Κατά την διασωλήνωση, η ΑΠ και ΚΣ αυξήθηκαν και στις δύο ομάδες, η τιμή του BIS όμως παρέμεινε σταθερή. Αντίστοιχα κατά την εισαγωγή στην αναισθησία με ισοφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο μόνον η αιφνίδια άνοδος της συγκέντρωσης του ισοφλουρανίου προκάλεσε καταστολή του BIS αλλά επέφερε και αιμοδυναμική διέγερση με αύξηση της ΚΣ και της ΜΑΠ, ενώ στην περίπτωση του σεβοφλουρανίου παρατηρήθηκε πτώση του BIS παράλληλη με την μείωση της ΚΣ και της ΜΑΠ [68]. Άρα τουλάχιστον για ορισμένους από τους εισπνεόμενους αναισθητικούς παράγοντες (ισοφλουράνιο) η αιμοδυναμική εικόνα δε συμβαδίζει καθόλου με το επίπεδο καταστολής του εγκεφάλου.

Η συσχέτιση του δείκτη BIS με το επίπεδο καταστολής, που προκαλείται από σεβοφλουράνιο, παραμένει σταθερή ανεξάρτητα από την ηλικία του εξεταζόμενου [69].

### **Η επίπτωση των οπιοειδών.**

Η παρουσία οπιοειδών επηρεάζει σε διαφορετικό βαθμό την απόδοση των δεικτών

του βάθους αναισθησίας. Φαίνεται ότι χωρίς την χορήγηση οπιοειδών, η τιμή BIS που εξασφαλίζει 100% ευαισθησία και 100% ειδικότητα είναι περίπου 29 για αναισθησία με προποφόλη κατά την διάρκεια ισχυρών ερεθισμών με τετανικό ρεύμα (δηλαδή όταν η τιμή είναι 29, με βεβαιότητα 100% όλοι οι ασθενείς δεν έχουν εγρήγορση κατά την επέμβαση). Όταν χορηγείται ταυτόχρονα και ρεμιφεντανύλη σε δόσεις που εξασφαλίζουν επίπεδα πλάσματος 2 και 4 ng/ml οι αντίστοιχες τιμές είναι 57 και 65 αντίστοιχα. Για την πιθανότητα το 50% των ασθενών να μην έχουν αντίληψη του επώδυνου ερεθίσματος οι τιμές είναι 41 (χωρίς ρεμιφεντανίλη), 72 (ρεμιφεντανίλη 2 ng/ml) και 85 (ρεμιφεντανίλη 4 ng/ml) [70]. Κατά την αναισθησία με προποφόλη, σε συγκριτική μελέτη μεταξύ όλων των οπιοειδών φεντανύλη (1,5 ng/ml), σουφεντανύλη (0,2 ng/ml), ρεμιφεντανίλη (6 ng/ml) και αλφεντανύλη (100 ng/ml) διαπιστώθηκε ότι η τιμή BIS που εξασφαλίζει ότι το 50% των ασθενών δεν έχουν συνείδηση επώδυνου ερεθίσματος ήταν αντίστοιχα 69, 66, 74 και 75, ενώ χωρίς την παρουσία οπιοειδών η τιμή ήταν 60 [70].

Κατά την ανάνηψη από αναισθησία με προποφόλη και φεντανύλη διαπιστώθηκε, ότι η παρουσία φεντανύλης σε συγκεντρώσεις πλάσματος από 0,2 έως 1,6 ng/ml μεταβάλλει αντιστρόφως ανάλογα την συγκέντρωση προποφόλης στην οποία επιτυγχάνεται η ανάνηψη. Ανεξάρτητα όμως από τις συγκεντρώσεις των δύο παραγόντων η ανάνηψη επήλθε σε μέση τιμή BIS 74-78 και η αποκατάσταση της ικανότητας προσανατολισμού σε μέσες τιμές 83-85 [71].

Σε άλλη μελέτη αποδεικνύεται, ότι η συγχορήγηση φεντανύλης, σουφεντανίλης, αλφεντανίλης και ρεμιφεντανίλης με προποφόλη διευκολύνει τη απώλεια της συνείδησης μειώνοντας τις συγκεντρώσεις της προποφόλης στο πλάσμα που είναι απαραίτητες για να εμφανιστεί η απώλεια της συνείδησης κλινικά. Αυτή όμως η φαρμακευτική αλληλεπίδραση δεν γίνεται αντιληπτή από τον δείκτη BIS, αφού παρατηρήθηκε ότι σε περίπτωση χρήσης των παραπάνω οπιοειδών μαζί με προποφόλη, η απώλεια συνείδησης

εμφανίζεται σε υψηλότερες τιμές BIS σε σχέση με την χορήγηση προποφόλης χωρίς οπιοειδή [72].

Η χρήση ρεμιφεντανίλης σε δόσεις μέχρι 5 ng/ml προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση της διαστολής της κόρης του οφθαλμού σαν απάντηση σε επώδυνο ερέθισμα. Η μείωση αυτής της απάντησης της κόρης αποδείχθηκε καλύτερος δείκτης των επιπέδων της ρεμιφεντανίλης στο αίμα από τον BIS [73].

Κατά την αναισθησία με προποφόλη, η ρεμιφεντανίλη όταν χορηγείται σε δόσεις που εξασφαλίζουν επίπεδα πλάσματος από 2-16 ng/ml δεν μεταβάλλει τον BIS. Προλαμβάνει όμως δοσοεξαρτώμενα την αύξησή του σαν απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα [74]. Η μεταβολή του BIS αποδείχθηκε αξιόπιστος δείκτης ανεπαρκούς αναλγησίας, καλύτερος μάλιστα από τις αντίστοιχες αιμοδυναμικές μεταβολές. Σε άλλη μελέτη [75] όπου είχε εγκατασταθεί ήδη περιοχική αναισθησία (11 ασθενείς με ραχιαία, 5 με επισκληρίδια και 5 με περιοχικούς αποκλεισμούς νεύρων) και στην συνέχεια γενική αναισθησία με προποφόλη σε δόσεις που εξασφαλίζουν BIS 60, η χορήγηση ρεμιφεντανίλης, σε εγχύσεις που αντιστοιχούν σε επίπεδα πλάσματος 2,5 και 10 ng/ml, προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη πτώση του BIS. Η συσχέτιση του BIS με το log της συγκέντρωσης της ρεμιφεντανίλης ήταν στατιστικά σημαντική και αποδόθηκε σε ήπια υπνωτική δράση της ρεμιφεντανίλης ή επίταση του υπνωτικού αποτελέσματος της προποφόλης.

Και στην αναισθησία με εισπνεόμενα αναισθητικά τα αποτελέσματα είναι ανάλογα. Αποδείχθηκε ότι η προσθήκη ρεμιφεντανίλης σε δοσολογία που εξασφαλίζει επίπεδα πλάσματος από 0,5 έως 32 ng/ml, μειώνει τη MAC του ισοφλουρανίου από 12 έως και 91%. Ρεμιφεντανίλη σε επίπεδα πλάσματος 1,37 ng/ml εξασφαλίζει μείωση της MAC του ισοφλουρανίου κατά 50% [76]. Οι αντίστοιχες τιμές για την φεντανύλη, την αλφεντανίλη και τη συφεντανίλη είναι 1,67, 28,8 και 0,14 ng/ml αντίστοιχα .

### ***Τα μυοχαλαρωτικά και το BIS.***

Η επίπτωση των μυοχαλαρωτικών παραγόντων στις ενδείξεις του BIS έχει συζητηθεί αρκετά. Όσον αφορά τον τόνο των μυών του προσώπου, έχει ήδη αναφερθεί ότι μπορεί να «επιμολύνει» την ένδειξη του BIS ιδιαίτερα σε παλαιότερες εκδόσεις του λογισμικού. Υπάρχει όμως και η θεωρία του Lanier [77], που λέει ότι οι ανιούσες ώσεις της εν τω βάθει αισθητικότητας (από τους υποδοχείς διάτασης—stretch receptors και τους γ-νευρώνες του NM) προκαλούν διέγερση του δικτυωτού σχηματισμού και άρα και του εγκεφαλικού φλοιού. Η έλλειψή τους θα μπορούσε θεωρητικά να οδηγήσει σε μείωση του BIS κατά την αναισθησία με γενικά αναισθητικά. Παλαιότερες αλλά και πρόσφατες μελέτες έδειξαν μείωση της MAC του αλοθανίου με την χρήση του πανκουρόνιου, άλλες όμως δεν το επιβεβαίωσαν [78]. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι η πρόκληση μυοχάλασης με μιβακούριο από 80% έως 2% TOF κατά την διάρκεια αναισθησίας με προποφόλη δεν προκάλεσε την παραμικρή μεταβολή στον δείκτη BIS [79]. Άλλη πάλι διαπίστωσε σημαντικότερη πτώση του BIS σε εντελώς ξύπνιους εθελοντές (οι 4 από τους συγγραφείς της μελέτης) μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης ή αλκουρόνιου και φυσικά οι συγγραφείς συμπέραναν ότι ο BIS δεν είναι ικανός να προβλέψει το επίπεδο συνείδησης, όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε πλήρη μυοχάλαση [80].

### ***Η επισκληρίδια, η ραχιαία αναισθησία και το BIS.***

Μετά από ελαφρά προνάρκωση (μιδαζολάμη 0,02 mg/kg) και μικρές δόσεις οπιοειδών (φεντανύλη 1 μg/kg) η τελοεκπνευστική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου, που απαιτείται για την επίτευξη δείκτη BIS 50, είναι 0,92% [81]. Όταν όμως συνυπάρχει εγκατεστημένη επισκληρίδια αναισθησία με λιδοκαΐνη η αντίστοιχη συγκέντρωση σεβοφλουρανίου μειώνεται σε 0,59%. Βάσει της θεωρίας του Lanier, το φαινόμενο πιθανά οφείλεται στην διακοπή των αισθητικών και των ανιουσών ώσεων του μυϊκού τόνου προς τον δικτυωτό σχηματισμό [77,82]. Άρα με την εγκατάσταση της επισκληρίδιας αναι-

σθησίας «αφαιρείται» ένας διεγερτικός για τον δικτυωτό σχηματισμό παράγοντας και μειώνονται οι αναισθητικές ανάγκες του εγκεφαλικού φλοιού.

Μια άλλη εργαστηριακή μελέτη έδειξε μείωση του δείκτη BIS κατά την αναισθησία με ισοφλουράνιο, όταν εφαρμόστηκε ραχιαία αναισθησία με λιδοκαΐνη [83].

### ***Η χρήση του BIS σε ομάδες υψηλού κινδύνου για εγρήγορση κατά την αναισθησία.***

Σε γυναίκες που υφίστανται καισαρική τομή η χορήγηση σεβοφλουρανίου (μαζί με N<sub>2</sub>O 50%) σε τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις 1 και 1,5%, επιφέρει καταστολή, που αντιστοιχεί σε τιμές BIS 61 και 42 αντίστοιχα [84]. Στη διάρκεια καισαρικών τομών ο κίνδυνος εγρήγορσης κατά την αναισθησία είναι αυξημένος, αφού η αναισθητοποίηση της μητέρας πρέπει να επηρεάσει όσο το δυνατόν λιγότερο το έμβρυο. Παρατηρήθηκε ότι σε τιμή BIS 76 υπάρχει πιθανότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία [85]. Όταν χορηγείται αλοθάνιο 0,5% με N<sub>2</sub>O 50% στη διάρκεια καισαρικών τομών, το 80% των γυναικών δίνουν σημεία ότι πονούν κατά την χειρουργική τομή, χωρίς όμως να έχουν ανάμνηση του γεγονότος κατά την αφύπνιση [86]. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε εγρήγορση κατά την αναισθησία με το παραπάνω σχήμα σε ποσοστό 1,3%. Το ποσοστό μειώθηκε σε 0,4%, όταν στην θέση του αλοθανίου 0,5% χορηγήθηκε ισοφλουράνιο 1% [87].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ποσοστό 0,3% εγρήγορσης κατά την αναισθησία σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με πρωτόκολλα ταχείας διακίνησης ασθενών – fast track cardiac anesthesia [88]. Πρόκειται για το χαμηλότερο ποσοστό που έχει αναφερθεί και μάλιστα χωρίς την χρήση BIS. Αφορά 2 ασθενείς σε σύνολο 608 που μελετήθηκαν και μάλιστα ο ένας ανέφερε, ότι αισθάνθηκε και πόνο διεγχειρητικά. Περίπου 10 χρόνια πριν το ποσοστό εγρήγορσης είχε προσδιοριστεί στο 1,14% σε ασθενείς που έλαβαν αναισθησία με μιδαζολάμη, φεντανύλη (χαμηλή δόση: 15,9 ± 8,5 µg/kg/min) και πτητικά

αναισθητικά [18], ενώ ακόμη παλιότερα το ποσοστό έφθανε μέχρι και 23% σε σχήματα που βασιζόνταν σε μεγάλες δόσεις οπιοειδών και N<sub>2</sub>O. Αναφέρεται πάντως ότι με την χρήση του BIS είναι δυνατόν να μειωθεί η κατανάλωση αναισθητικών παραγόντων κατά την διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, χωρίς αυτό να έχει επίπτωση στη πιθανότητα εγρήγορσης κατά την αναισθησία [45].

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς που υπέστησαν νορμοθερμικό ή υποθερμικό bypass ο BIS αποδείχθηκε, ότι ήταν ο μόνος παράγοντας που συμβάδιζε με το πραγματικό βάθος αναισθησίας των ασθενών [89]. Οι ασθενείς της υποθερμικής ομάδας είχαν χαμηλότερες τιμές BIS από εκείνους της νορμοθερμικής και η διαφορά αυτή πρέπει να αποδοθεί είτε σε μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας λόγω της υποθερμίας είτε στη μείωση του ρυθμού μεταβολισμού της προποφόλης εξ' αιτίας της υποθερμίας.

### ***Η χρήση του BIS στην παιδιατρική αναισθησία.***

Σε παιδιά ηλικίας 3-18 ετών η χρήση του BIS μειώνει την κατανάλωση σεβοφλουρανίου και επιταχύνει τους χρόνους ανάνηψης από την αναισθησία [90]. Σε βρέφη (0-6 μηνών) η κατανάλωση σεβοφλουρανίου μειώνεται χωρίς όμως να επηρεαστούν οι χρόνοι ανάνηψης, ενώ στα νήπια (ηλικία 6 μηνών – 3 ετών) η χρήση του BIS δεν επέφερε καμία μεταβολή ούτε στην κατανάλωση σεβοφλουρανίου ούτε στον χρόνο ανάνηψης.

Φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές στις τιμές του BIS κατά την ανάνηψη από την αναισθησία με σεβοφλουράνιο μεταξύ παιδιών και νηπίων. Σε τελοεκπνευστικές συγκεντρώσεις σεβοφλουρανίου 0,7 και 0,5% τα παιδιά (ηλικίας 1-15 ετών) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές BIS σε σχέση με τα βρέφη ηλικίας μέχρι ενός έτους [91]. Οι διαφορές αποδίδονται είτε σε διαφορετικές διαμορφώσεις του HEG μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων, είτε σε διαφορές του αλγόριθμου του BIS, είτε στο γεγονός ότι σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις σεβοφλου-

ρανίου ο BIS δεν συμβαδίζει με το επίπεδο καταστολής.

Το αλοθάνιο δεν έχει συμπεριληφθεί στις μελέτες κατάρτισης του αλγόριθμου του BIS και έτσι οι ενδείξεις του σε αναισθησία με αλοθάνιο δεν είναι οπωσδήποτε ακριβείς. Σε παιδιά οι τιμές του BIS αποδεικνύονται σημαντικά υψηλότερες για το αλοθάνιο σε σχέση με το ισοφλουράνιο σε ισοδύναμες συγκεντρώσεις [92]. Οι διαφορές πιθανότατα οφείλονται και στην εντελώς διαφορετική ΗΕΓγραφική εικόνα του αλοθανίου σε σχέση με το ισοφλουράνιο και το σεβοφλουράνιο [93,94].

Μεταξύ παιδιών και ενηλίκων δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην απόδοση του BIS [95]. Η συσχέτισή του με το επίπεδο καταστολής είναι πολύ καλή τόσο στην εισαγωγή στην αναισθησία, τη διατήρηση και στην ανάνηψη από αναισθησία με σεβοφλουράνιο και αλφεντανίλη.

### **Άλλοι παράγοντες και BIS.**

Η κεταμίνη προκαλεί καταστολή και απώλεια της επαφής με το περιβάλλον, όμως στο ΗΕΓ έχει διεγερτική δράση. Η χρήση της κεταμίνης μόνη της ή σε συνδυασμό με προποφόλη, δεν επιφέρει καμία μεταβολή του δείκτη BIS και έτσι ο BIS δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του βάθους αναισθησίας, όταν χορηγείται κεταμίνη [96-99].

Η δεξμεντομιδίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη καταστολή που επιβεβαιώνεται με τον δείκτη BIS. Σε δόσεις 0,2 και 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  επιφέρει μείωση του BIS κατά 31 και 36% αντίστοιχα [100]. Οι τιμές αυτές συμβαδίζουν απόλυτα με τις αντίστοιχες τιμές της κλίμακας καταστολής OAA/S (31 και 37% αντίστοιχα).

Ο έλεγχος με τους δείκτες BIS και ASSR (Auditory Steady State response - προκλητά ακουστικά δυναμικά) επιβεβαιώνει ότι η φυσοστιγμίνη μπορεί να αναστρέψει σε άλλοτε άλλο βαθμό την απώλεια συνείδησης προκαλούμενη από προποφόλη και σεβοφλουράνιο [101,102]. Το αποτέλεσμα πιθανά

επιτυγχάνεται με την αύξηση του χολινεργικού τόνου στο ΚΝΣ μέσω της επίδρασης της φυσοστιγμίνης στους κεντρικούς νικοτινικούς και μουςκαρινικούς υποδοχείς. Τα αποτελέσματα για τους δύο παράγοντες δεν ήταν ταυτόσημα, καθώς στην περίπτωση της προποφόλης η φυσοστιγμίνη επέφερε αφύπνιση στο 91% των εξεταζόμενων και προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση τόσο του BIS όσο και του ASSR. Στην περίπτωση του σεβοφλουρανίου η στατιστικά σημαντική αύξηση εμφανίστηκε μόνο στον δείκτη ASSR και στο κλινικά εκτιμώμενο επίπεδο συνείδησης, ενώ η αύξηση του BIS ήταν περιορισμένης ισχύος. Αυτό πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι κατά την επίτευξη της απώλειας συνείδησης (που εκτιμήθηκε πάντα κλινικά) με σεβοφλουράνιο ο BIS έπεσε μέχρι την τιμή 66, ενώ με την προποφόλη έπεσε στην τιμή 56. Την ίδια στιγμή ο δείκτης ASSR έδινε τιμές 0,11 και 0,10 αντίστοιχα, υποδεικνύοντας παρόμοιο επίπεδο καταστολής και στις δύο ομάδες.

Η αδενοσίνη ( $166 \pm 17 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) εμφανίζεται να προσφέρει αναλγητικό αποτέλεσμα συγκρινόμενο με εκείνο της ρεμιφεντανίλης ( $0,2 \pm 0,03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) σε επεμβάσεις κάτω κοιλίας. Στην ίδια μελέτη οι δύο ομάδες εμφάνισαν παρόμοιο δείκτη BIS στην διάρκεια της επέμβασης και άρα μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η επίπτωση στο ΗΕΓ του συνδυασμού δεσφλουρανίου-αδενοσίνης είναι παρόμοια με εκείνη του συνδυασμού δεσφλουρανίου - ρεμιφεντανίλης [103].

Η λιδοκαΐνη χορηγούμενη ενδοφλέβια δεν μεταβάλλει την ελάχιστη κυψελδική συγκέντρωση του σεβοφλουρανίου ( $\text{MAC}_{\text{BIS}50}$ ) που εξασφαλίζει τιμή BIS 50, ενώ όταν χορηγείται επισκληρίδια προκαλεί μείωσή της έως και 34% [81]. Η δράση αυτή οφείλεται μάλλον στην αναστολή της ώσεων της σωματοαισθητικότητας και των  $\gamma$  νευρώνων προς τον ανιόντα δικτυωτό σχηματισμό, που επιφέρει η επισκληρίδια ή ραχιαία αναισθησία (βλέπε και παραπάνω).

Η εφεδρίνη σε αντίθεση με την φαινυλεφρίνη προκαλεί αύξηση της τιμής του BIS κατά την διάρκεια αναισθησίας με προποφόλη και



ταυτόχρονη επισκληρίδια αναισθησία με ροπιβακαΐνη [104]. Η δράση οφείλεται πιθανότατα στη κεντρική διεγερτική δράση της εφεδρίνης, που διέρχεται τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό και έχει επιβεβαιωθεί και σε άλλες μελέτες. Πιθανώς και η επακολουθούσα αύξηση της καρδιακής παροχής μετά από χορήγηση εφεδρίνης, οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της προποφόλης στο αίμα και άρα αύξηση της τιμής του BIS. Η φαινυλεφρίνη δεν διέρχεται τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό, ούτε προκαλεί αύξηση της καρδιακής παροχής.

Η εσμολόλη συγχωρηγούμενη με προποφόλη δεν προκαλεί μεταβολή του BIS, όσο δεν υπάρχουν επώδυνα ερεθίσματα. Μετά όμως την λαρυγγοσκόπηση και την διασωλήνωση της τραχείας η εσμολόλη προλαμβάνει όχι μόνο την συμπαθητική απάντηση (με ταχυκαρδία και υπέρταση) αλλά και την αύξηση του BIS και την κινητική απάντηση. Καθώς δεν φαίνεται να διέρχεται τον αιμοτοεγκεφαλικό φραγμό, το αποτέλεσμα μάλλον οφείλεται σε κλινικά σημαντική περιφερική αναλγητική δράση [105,106]. Όταν η εσμολόλη χορηγείται μαζί με προποφόλη και αλφεντανίλη, προκαλεί μείωση του BIS και αύξηση του BSR (Burst Suppression Ratio) κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων [107].

### **Άλλοι δείκτες του βάθους αναισθησίας.**

Έχει αποδειχθεί ότι κατά την διάρκεια της αναισθησίας τα προκλητά ακουστικά ερεθίσματα γίνονται αντιληπτά από τον εγκέφαλο και μάλιστα είναι δυνατόν, ο ασθενής να έχει ανάμνηση αυτών των ερεθισμάτων μετά την αφύπνισή του [108]. Φαίνεται ότι φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως τα εισπνεόμενα αναισθητικά και η προποφόλη, καταστέλλουν τα προκλητά ακουστικά δυναμικά (AEP) και αυτή η καταστολή είναι πιθανά απαραίτητη για να επιτευχθεί ικανοποιητικό επίπεδο αναισθησίας [109]. Επειδή η ερμηνεία των AEP είναι σχετικά δύσκολη σε κλινικό επίπεδο έχει επινοηθεί ο δείκτης AEP (AEP<sub>Index</sub>) [110]. Η χρήση του δείχνει, ότι η αξιοπιστία του κινείται παράλληλα με εκείνη του BIS, είναι

όμως μάλλον πιο αξιόπιστος δείκτης κατά την αφύπνιση, δηλαδή κατά τη μετάβαση από την πλήρη απώλεια της συνείδησης στην εγρήγορση [111]. Μια ακόμη πιο εξελιγμένη του μορφή, ο AAI (A-Line ARX Index), επιβεβαιώνει την υπεροχή του έναντι του BIS κατά την αφύπνιση από προποφόλη [112,113].

Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι ήταν δυνατή η μείωση της κατανάλωσης δεσφλουρανίου, όταν η χορήγησή του εξαρτιόταν από τις ενδείξεις του BIS ή του AAI αντίστοιχα. Και με τα δύο monitor επιτεύχθηκε μείωση του χρόνου ανάνηψης από την αναισθησία και μείωση του χρόνου παραμονής στην Μονάδα Μεταναισθητικής Φροντίδας, χωρίς να προκύψει πλεονέκτημα της μίας μεθόδου έναντι της άλλης [114].

Το PSI (Patient State Index) είναι ένας άλλος δείκτης, που παράγεται από το HEG βάσει πολύπλοκου αλγόριθμου και εκφράζει το βάθος αναισθησίας [115,116]. Οι τιμές του κυμαίνονται μεταξύ 0 και 100 και το ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας αντιστοιχεί σε τιμές περίπου 30 με διάφορα αναισθητικά σχήματα. Η ανάνηψη από την αναισθησία αντιστοιχεί σε τιμές περίπου 75 – 80 [117]. Η ευαισθησία του σε κάποιες μελέτες αποδεικνύεται παρόμοια με εκείνη του BIS. Η ειδικότητά του όμως εμφανίζεται χαμηλή καθώς και εδώ, όπως και με τον BIS, υπάρχει αλληλεπικάλυψη τιμών μεταξύ εγρήγορσης και αναισθησίας [118].

Μια άλλη μέθοδος παρακολούθησης του επιπέδου της εγρήγορσης είναι ο τρόμος του βολβού του οφθαλμού. Πρόκειται για ένα φυσιολογικό τρόμο υψηλής συχνότητας (Ocular MicroTremor – OMT), που εμφανίζεται σε όλα τα άτομα και σχετίζεται με τον τόνο των οφθαλμοκινητικών νευρώνων του στελέχους [119]. Η θειοπεντάλη και η προποφόλη προκαλούν καταστολή του OMT. Συγκρινόμενος με τον BIS, ο OMT παρουσίασε μεγαλύτερη ευαισθησία (85% έναντι 76% του BIS) και καλύτερη ειδικότητα (94% έναντι 69% για τον BIS) κατά την αναισθησία με σεβοφλουράνιο σε τελοεκπνευστική πυκνότητα 1-2% [120].

Τα σωματοαισθητικά δυναμικά (Somato Sensory Evoked Potentials - SSEP) φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο από το σεβοφλουράνιο παρά από την προποφόλη σε βάθος αναισθησίας που αντιστοιχεί σε τιμές BIS 45-55 [121]. Η υπνωτική δράση έχει επίπτωση κυρίως στην διανευρωνική δραστηριότητα. Το αναισθητικό αποτέλεσμα εκδηλώνεται περισσότερο έντονα στα φλοιϊκά αισθητικά δυναμικά παρά στα υποφλοιώδη, πιθανά επειδή ο αριθμός των φλοιϊκών συνάψεων είναι παρά πολύ μεγαλύτερος από εκείνον των υποφλοιωδών. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει, ότι τα πτητικά αναισθητικά επαυξάνουν την ανασταλτική δράση των υποδοχέων GABA και καταστέλλουν την διεγερτική δράση των NMDA υποδοχέων. Τα ενδοφλέβια αναισθητικά πιθανά δρουν μόνο στους GABA υποδοχείς και πιθανά έτσι εξηγείται η μεγαλύτερη καταστολή των SSEP από σεβοφλουράνιο [122]. Πάντως η καταστολή από το σεβοφλουράνιο είναι μάλλον η ηπιότερη μεταξύ των υπολοίπων πτητικών αναισθητικών.

Πρόσφατα εμφανίστηκε στην βιβλιογραφία μια νέα μέθοδος εκτίμησης του βάθους αναισθησίας [123]. Ο δείκτης αποκαλείται NED (Neural network Evaluated Depth) και προκύπτει από το συσχετισμό 13 δεικτών του ΗΕΓ με το κλινικά εκτιμώμενο επίπεδο αναισθησίας σύμφωνα με το OAA/S με τη βοήθεια «εκπαιδύσιμου» νευρωνικού κυκλώματος. Έχει τιμές από 10 έως 100 και προς το παρόν εμφανίζει άριστη συσχέτιση με τον δείκτη BIS ( $r^2 = 0,8856$ ).

Μι άλλη ιδέα είναι η παρακολούθηση των δεικτών της εντροπίας RE και SE, που χρησιμοποιεί μη ανακοινώσιμο αλγόριθμο επεξεργασίας του ΗΕΓ. Και αυτοί οι δείκτες έχουν τιμές 0 έως 100 και μειώνονται σημαντικά με την απώλεια της συνείδησης μετά από εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη. Οι τιμές που αντιστοιχούν σε ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας είναι σημαντικά διαφορετικές από εκείνες σε ξύπνιους ασθενείς, η παρουσία όμως N<sub>2</sub>O σε πυκνότητα μέχρι 75% μειώνει την ευαισθησία των δεικτών [124].

### *Χρήσεις για το μέλλον.*

Η εμπιστοσύνη που έχει ήδη αποκτηθεί κλινικά για την αξιοπιστία του BIS οδηγεί πλέον σε νέες χρήσεις. Σε πειραματικό στάδιο βρίσκονται συστήματα κλειστού κυκλώματος που «οδηγούνται» από την ένδειξη του BIS. Φαίνεται ότι τα πρωτόκολλα «οδήγησης» καταφέρνουν να μεταβάλλουν αποτελεσματικά την έγχυση της προποφόλης, ώστε να διατηρούν τον δείκτη BIS με αποκλίσεις περίπου 10% της τιμής – στόχος [125,126].

Τον τελευταίο καιρό εμφανίζονται όλο και συχνότερα απόψεις, που αμφισβητούν τη χρησιμότητα του BIS [127,128]. Βασίζονται κυρίως στις περιπτώσεις όπου ο BIS απέτυχε να προβλέψει την ταχεία αφύπνιση των ασθενών, τις τιμές του που παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη μεταξύ εγρήγορσης και αναισθησίας και σε παρατηρήσεις ότι χαμηλότερη μαθηματική ανάλυση του ΗΕΓ προσφέρει τουλάχιστον την ίδια ειδικότητα και ευαισθησία με τον BIS. Αυτές οι παρατηρήσεις επιχειρούν σαφή πίεση προς την κατασκευάστρια εταιρεία του BIS, για να αποκαλύψει τον πλήρη αλγόριθμο του υπολογισμού του. Η κοινοποίηση του κώδικα ελπίζεται ότι θα επιφέρει ταχύτερα τις όποιες βελτιώσεις μπορεί να υποστεί, ώστε να εξαντλήσει τις δυνατότητές του και να καταδειχθεί η μέγιστη δυνατή κλινική του χρησιμότητα.

### *Συνοψίζοντας....*

Επειδή η παραγωγή του δείκτη BIS βασίζεται σε εμπειρικά δεδομένα, η αξιοπιστία του θα είναι πάντα τόσο καλή όσο και η βάση δεδομένων από την οποία παράγεται [25]. Προς το παρόν φαίνεται να είναι ο δείκτης με την πληρέστερη βάση δεδομένων και με την εκτενέστερη κλινική εμπειρία εκ μέρους των αναισθησιολόγων. Αντικατοπτρίζει ικανοποιητικά το βάθος αναισθησίας, αλλά υστερεί στην ικανότητά του να διακρίνει σαφώς, χωρίς επικάλυψη τιμών, την κατάσταση εγρήγορσης από εκείνη της ελαφράς κατάστολης. Μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή της υπερδοσολογίας των αναισθητικών παραγόντων, χωρίς να αυξάνει την πιθανότητα

εργήγορης. Σύμφωνα βέβαια με το ορισμό του απόλυτα χρήσιμου monitor οφείλει να πετύχει 100% ευαισθησία και 100% ειδικότητα. Στην κλινική πράξη αυτό μάλλον δεν θα γίνει ποτέ εφικτό, αλλά με την συνεχή βελτίωση του αλγόριθμου του πιθανότατα θα αποτελέσει πολύτιμο βοήθημα στην εκτίμηση του βάθους αναισθησίας, συμπληρώνοντας τα κλινικά μας κριτήρια και αισθητήρια, με τις απαραίτητες πάντα εξαιρέσεις.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.**

- 1 Blume WT, Sharbrough FW: EEG monitoring during carotid endarterectomy and open heart surgery, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Edited by Niedermeyer E, Lopes da Silva F. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993, pp. 747-56
- 2 Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, Rosenbaum SH, Correll JW: Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1983; 62:186-92
- 3 Sundt TM, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM, O'Fallon WM: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:533-43
- 4 Rampil IJ: A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89 (4): 980-1002
- 5 Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K: Propofol blood concentration and the bispectral index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995; 81:1269-74
- 6 Liu J, Singh H, White PF: Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *ANESTHESIOLOGY* 1996; 84:64-9
- 7 King BS, Rampil IJ: Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology* 1994; 81:1484-92
- 8 Zhou HH, Mehta M, Leis AA: Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86:302-7
- 9 D. K. Tempe: In Search for a Reliable Awareness Monitor. *Anesth Analg* 2001;92:801-4
- 10 Rampil IJ, Mason P, Singh H: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78:707-12
- 11 Antognini JF, Schwartz K: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79:1244-9
- 12 McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Glass PSA: Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78:864-9
- 13 Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, Canada AT, Glass PSA: The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994; 81:820-8
- 14 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.
- 15 Prys-Roberts C. Anaesthesia. A practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987;59:1341-45
- 16 Liu WHD, Thorp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1991;46:435-7.
- 17 Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during

- anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355:707-11.
- 18 Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM. Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993;40:922-6.
- 19 Ranta S, Jussila J, Hynynen M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:554-60.
- 20 Stanski DR. Monitoring depth of anesthesia. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1087-116
- 21 Kissin I: General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg* 1993;76:215-8.
- 22 Kissin I: Depth of Anesthesia and Bispectral Index Monitoring. *Anesth Analg* 2000;90:1114-7
- 23 Alkire MT: Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89:323-333
- 24 Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:642-50.
- 25 Rosow C Manberg PJ: Bispectral Index Monitoring. *Anesthesiology Clinics of North America* 2001 ; 19(4): 947-66
- 26 Andrade J, Englert L, Harper C, et al: Comparing the effects of stimulation and propofol infusion rate on implicit and explicit memory formation. *Br J Anaesth* 2001; 86:189-195
- 27 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.
- 28 Vernon J, Lang E, Sebel P, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995;80:780-5.
- 29 DeDeyne C, Struys M, Decruyener J, et al. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intens Care Med* 1998;24:1294-8
- 30 Bhargava AK, Setlur R, Sreevastava D: Correlation of Bispectral Index and Guedel's Stages of Ether Anesthesia *Anesth Analg* 2004;98:132-4
- 31 Iselin-Chaves A, Flaishon R, Sebel P, et al: The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998; 87:949-955
- 32 Kearse LA Jr, Rosow C, Zaslavsky A, et al: Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998; 88:25-34
- 33 Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A: Bispectral Index Values and Spectral Edge Frequency at Different Stages of Physiologic Sleep *Anesth Analg* 2002;94:125-9
- 34 Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al, and the BIS Utility Study Group: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:808-815
- 35 Song D, Joshi GP, White PF: Titration of volatile anesthetics using Bispectral Index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:842-848
- 36 Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC: Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG Bispectral Index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000;12:433-443

- 37 Ropcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, et al: Surgical stimulation shifts the EEG concentration: Response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001; 94:390-399
- 38 Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1997;86:613-9
- 39 England MR: The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology* 1999; 91(6): 1947-9
- 40 Szekely B, Saint-Marc T, Degremont AC, Castelain MH, Fischler M: Value of bispectral index monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *Br J Anaesth* 2002; 88(3): 443-4
- 41 Doi M, Gajraj R, Mantzaridis H, Kenny G. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anaesthesia* 1997;52:1048-55.
- 42 East C, Weatherwax K, White W, et al. Bispectral (BIS) analysis during cardiopulmonary bypass (CPB): the impact of hypothermia on the hypnotic state [abstract]. *Anesthesiology* 1999;91: A618.
- 43 Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A, Mitchell P: Mild Core Hypothermia and Anesthetic Requirement for Loss of Responsiveness During Propofol Anesthesia for Craniotomy *Anesth Analg* 2002;94:1298 -1303
- 44 Vuyk J, Jan Lichtenbelt B, Vieveen J, Dahan A, Engbers FHM, Burm A: Low Bispectral Index Values in Awake Volunteers Receiving a Combination of Propofol and Midazolam *Anesthesiology* 2004; 100(1): 179-81
- 45 Lehmann A, Karzau J, Boldt J, Thaler E, Lang J, Isgro F: Bispectral Index-Guided Anesthesia in Patients Undergoing Aortocoronary Bypass Grafting. *Anesth Analg* 2003;96:336 -43
- 46 Mychaskiw G II, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a bispectral index of 47. *Anesth Analg* 2000;92:808 -9
- 47 Sleigh 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;82:666 -71.
- 48 Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC. 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
- 49 Rundshagen I., Schroeder T, Prichep LS, John ER, Kox WJ: Changes in cortical electrical activity during induction of anaesthesia with thiopental/fentanyl and tracheal intubation: a quantitative electroencephalographic analysis. *Br J Anaesth* 2004; 92 (1): 33-8
- 50 BIS MONITORING AND AWARENESS.  
<http://www.aspectmedical.com/professionals/safety/default.msp>
- 51 Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the Incidence of Awareness Using BIS Monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48 (1): 20-6.
- 52 Myles P, Leslie K, Forbes A, McNeil J. A large randomized trial of BIS monitoring to prevent awareness in high risk patients. Abstract 320. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2003.
- 53 Kalkman CJ, Drummond JC: Monitors of Depth of Anesthesia, Quo Vadis? *Anesthesiology* 2002; 96:784-7
- 54 Sebel PS. Comfortably Numb? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48 (1): 1-3
- 55 Kuizenga K, Wierda JMKH, Kalkman CJ: Biphase EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate,

- midazolam or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 86(3): 354-60
- 56 Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B and Steen PA: Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91 (6): 773-80
- 57 Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GNC, Georgieff M: The Performance of Electroencephalogram Bispectral Index and Auditory Evoked Potential Index to Predict Loss of Consciousness During Propofol Infusion. *Anesth Analg* 1999;89:1311-5
- 58 Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GNC: Relationship between bispectral index, auditory evoked potential Index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth* 2003; 90 (2): 127-3159.
- 59 Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y: Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J of Anaesth* 2003; 91(3): 341-6
- 60 Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89: 671-7
- 61 Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: Study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 827-30
- 62 Johansen JW, Sebel P: Development and Clinical Application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring *Anesthesiology* 2000; 93(5): 1336-44
- 63 Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M: Nitrous Oxide Prevents Movement During Orotracheal Intubation Without Affecting BIS Value. *Anesth Analg* 2000;91:130-5
- 64 Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE: Nitrous oxide does not alter bispectral index: study of nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82(6): 827-30
- 65 Doufas AG, Bakhshandeh M, Haugh GS, Bjorksten AR, Greif R, Sessler DI: Automated responsiveness test and bispectral index monitoring during propofol and propofol/N2O sedation *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 951-957
- 66 Yamaguchi S, Egawa H, Mishio Y, Okuda Y, Kitajima T: Bispectral monitoring during vital capacity rapid inhalation induction with sevoflurane *Journal of Clinical Anesthesia* 2003; 15(1): 24-8
- 67 Nakayama M: Hemodynamic and bispectral index responses to tracheal intubation during isoflurane or sevoflurane anaesthesia. *J Anesth* 2003; 17(4): 223-6
- 68 Nakayama M, Hayashi M, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A: Values of the bispectral index do not parallel the hemodynamic response to the rapid increase in isoflurane concentration. *Can J Anesth* 2001; 48(10): 958-962
- 69 Katoh T, Bito H, Sato S: Influence of age on hypnotic requirement, Bispectral Index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000; 92:55-61
- 70 Struys MMRF, Vereecke H, Moerman A, Jensen EW, Verhaeghen D et al: 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):
- 71 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): 103-7
- 72 Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E: Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86(4): 523-7
- 73 Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN: Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation *Br J Anaesth* 2003; 91(3): 347-52
- 74 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M: The Effect of Remifentanil on the Bispectral Index Change and Hemodynamic Responses After Orotracheal Intubation. *Anesth Analg* 2000;90:161-7
- 75 Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS : Remifentanil Dose/Electroencephalogram Bispectral Response During Combined Propofol/Regional Anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:1530-3
- 76 Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass P. S: Reduction of Isoflurane Minimal Alveolar Concentration by Remifentanil. *Anesthesiology* 1996; 85(4): 721-8
- 77 Lanier WL, Iaizzo PA, Milde JH, Sharbrough FW: The cerebral and systemic effects of movement in response to a noxious stimulus in lightly anesthetized dogs: Possible modulation of cerebral function by muscle afferents. *Anesthesiology* 1994; 80: 392-401
- 78 Schwartz AE, Navedo AT, Berman MF. Pancuronium increases the duration of electroencephalogram burst suppression in dogs anesthetized with isoflurane. *Anesthesiology* 1992;77:686-90.
- 79 Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A et al: Muscle Relaxation Does Not Alter Hypnotic Level During Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:604 -8
- 80 Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschaikowsky K: The Bispectral Index Declines During Neuromuscular Block in Fully Awake Persons. *Anesth Analg* 2003;97:488 -91
- 81 Hodgson PS , Liu SS : Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the Bispectral Index® monitor . *Anesthesiology* 2001 ; 94(5) : 799-803
- 82 Eappen S, Kissin I: Effect of subarachnoid bupivacaine block on anesthetic requirements for thiopental in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1036-42
- 83 Antognini JF, Jinks SL, Atherley R, Clayton C, Carstens E: Spinal anaesthesia indirectly depresses cortical activity associated with electrical stimulation of the reticular formation *Br J Anaesth* 2003; 91 (2): 233-8
- 84 Chin KJ, Yeo SW: Bispectral Index Values at Sevoflurane Concentrations of 1% and 1.5% in Lower Segment Cesarean Delivery. *Anesth Analg* 2004;98:1140 -4
- 85 Lubke, GH, Kerssens C, Gershon RY, Sebel, PS: Bispectral Index (BIS) In Relation To Direct And Indirect Memory Function During Cesarean Sections. *Anesth Analg.* 1998; 86(2S):216S
- 86 King H, Ashley S, Braithwaite D, et al. Adequacy of general anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg* 1993;77:84-8
- 87 Lyons G, Macdonald R. Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991;46:62-4.
- 88 Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, et al. Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:1068-73
- 89 Schmidlin D, Hager P, Schmid ER: Monitoring level of sedation with bispectral EEG analysis: comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86(6): 769-76

- 90 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;92:877-81
- 91 Davidson AJ, McCann ME, Devavaram P, Auble SA, Sullivan LJ, Gillis JM. The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 326-30
- 92 Davidson AJ. Czarnecki C: The Bispectral Index in children: comparing isoflurane and Halothane. *Br J Anaesth* 2004; 92(1): 14-17
- 93 Constant I, Dubois MC, Piat V, Motard ML, McCue M, Murat I. Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anaesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology* 1999; 91:1604-15
- 94 Lloyd-Thomas AR, Cole PV, Prior PF. Quantitative EEG and brainstem auditory evoked potentials: comparison of isoflurane with halothane using the cerebral function analysing monitor. *Br J Anaesth* 1990; 65: 306-12
- 95 Degoute CS, Macabeo C, Dubreuil C, Duclaux R, Banssillon V. EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane: comparison between children and adults. *Br J Anaesth* 2001; 86: 209-12
- 96 Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler DI, Atarashi K, Suzuki H: Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. *Anesthesiology* 1997; 87: A502
- 97 Suzuki M, Edmonds HL, Tsueda K, Malkani AL, Roberts CS: Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J Clin Monit* 1998; 14: 373
- 98 Sakai T, Singh WD, Kudo T, Matsuki A: The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesth Scand* 1999; 43: 212-6
- 99 Avramov MN, Badrinath S, Shadrack M, Ivankovich AD: The effect of ketamine on EEG-bispectral index (BIS) during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997; 87: A501
- 100 Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions *Anesth Analg* 2000;90:699-705
- 101 Plourde G, Chartrand D, Fiset P, Font S and Backman SB: Antagonism of sevoflurane anaesthesia by physostigmine: effects on the auditory steady-state response and bispectral index. *Br J Anaesth* 2003; 91(4): 583-6
- 102 Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P: Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology* 2000; 93: 708-17
- 103 Zárte E, Sá Rêgo MM, White PF, Duffy L, Shearer VE, Griffin JD, Whitten CW: Comparison of Adenosine and Remifentanil Infusions as Adjuvants to Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 1999;90:956-963
- 104 Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, Matsukawa T, Kashimoto S, Kumazawa T: Ephedrine, but Not Phenylephrine, Increases Bispectral Index Values During Combined General and Epidural Anesthesia *Anesth Analg* 2003;97:780-4
- 105 Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin: Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation *Br J Anaesth* 2002; 89 (6): 857-62
- 106 Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, Chelly JE. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol



- following formalin injection in rats. *Can J Anaesth* 2001; 48: 59-64
- 107 Johansen JW: Esmolol Promotes Electroencephalographic Burst Suppression During Propofol/Alfentanil Anesthesia *Anesth Analg* 2001;93:1526-31
- 108 Schwender D, Kaiser A, Klasing S, et al. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994;80:493-501.
- 109 Bailey AR, Jones JG. Patient's memories of events during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:460-76.
- 110 Mantzaridis H, Kenny GNC. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:1030-6
- 111 Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GNC. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:672-8.
- 112 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: 803-16
- 113 Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Li HT: Changes in the rapidly extracted auditory evoked potentials index and the Bispectral Index during sedation induced by propofol or midazolam under epidural block. *Br J Anaesth* 2002; 89: 260-4
- 114 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;97:1667-74
- 115 Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, et al. Patient state index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 82-9
- 116 Prichep LS, John ER, Gugino LD, Kox W, Chabot R: Quantitative EEG assessment of changes in the level of the sedation/hypnosis during surgery under general anesthesia: I. The Patient State Index (PSI), II. Variable Resolution Electromagnetic Tomography (VARETA), Memory and Awareness in Anesthesia, IV edition. Edited by Jordan C, Vaughan DJA, Newton DEF. London, Imperial College Press, 2000, pp 97-107
- 117 Prichep LS, Gugino LD, John ER, Chabot RJ, Howard B et al: The Patient State Index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia. *B J Anaesth* 2004; 92 (3): 393-9
- 118 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±35
- 119 Bojanic S, Simpson T, Bolger C: Ocular microtremor: a tool for measuring depth of anaesthesia? *Br J Anaesth* 2001; 86: 519-22
- 120 Kevin LG, Cunningham AJ, Bolger C: Comparison of ocular microtremor and bispectral index during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89 (4): 551-5
- 121 Boisseau N, Madany M, Staccini P, Armando G, Martin F, Grimaud G, Raucoules - Aime M: Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *Br J Anaesth* 2002; 88 (6): 785-9
- 122 Woodforth IJ, Hicks RG, Crawford MR, Stephen JP, Burke D: Depression of I

- waves in corticospinal volleys by sevoflurane, thiopental and propofol. *Anesth Analg* 1999; 89: 1182-7
- 123 Ortolani O, Conti A, Di Filippo A, Adembri C, Moraldi E et al: EEG signal processing in anaesthesia. Use of a neural network technique for monitoring depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 88(5): 644-8
- 124 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): 167-70
- 125 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: 67-73
- 126 Absalom AR, Kenny GNC: Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index™: performance assessment in patients receiving computercontrolled propofol and manually controlled remifentanil infusions for minor surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90 (6): 737-41
- 127 Miller A, Sleight JW, Barnard J, Steyn-Ross DA. Does bispectral analysis of the electroencephalogram add anything but complexity? *Br J Anaesth* 2004; 92: 8±13
- 128 Tempe DK, Satyanarayana L. Is there any alternative to the Bispectral Index Monitor? *Br J Anaesth* 2004; 92(1): 5-7

---

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

**Πέτρου Αναστάσιος:** Αναισθησιολόγος, Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων  
Διεύθυνση: Σπύρου Λούη 4, 452 21 – Ανατολή, Ιωάννινα

τηλ. +302651026510, +302651047970

e-mail: [apetrou1@otenet.gr](mailto:apetrou1@otenet.gr), [tasospetrou@in.gr](mailto:tasospetrou@in.gr)

**Λέξεις κλειδιά:** Neurophysiologic monitoring - EEG analysis, Bispectral Index

Anesthesia - depth of anesthesia, awareness during anesthesia

Anesthetics – intravenous, volatile