

SØVNDYBDEMONITORERING
– en medicinsk teknologivurdering

2007

Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

SØVNDYBDEMONITORERING – en medicinsk teknologivurdering

Jane Stab Nielsen¹, Bente Thøgersen², Helle Ørding¹

1. Anæstesiologisk afdeling, Vejle Sygehus
2. Anæstesiologisk afdeling, Herlev Hospital

Søvndybdemonitorering – en medicinsk teknologivurdering

© Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: søvndybdemonitorering, anæstesi, søvn, monitorering, MTV, medicinsk teknologivurdering

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 15. juni 2007

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, 2007

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: P.J. Schmidt Grafisk

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-516-3

Elektronisk ISSN: 1399-0330

Denne rapport citeres således:

Nielsen, JS; Thøgersen, B; Ørding, H

Søvndybdemonitorering – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007

Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter 2007; 7(2)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emtv@sst.dk

Hjemmeside: www.emtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer eller www.sst.dk under udgivelser

Monitoring depth of anaesthesia – a health technology assessment

© Danish Centre for Health Technology Assessment
National Board of Health

URL: <http://www.sst.dk>

Key words: monitoring, general anaesthesia, health technology assessment, HTA

Language: Danish, with an English summary

Format Pdf
Version: 1,0
Version date: June 15, 2007

Published by: National Board of Health, Denmark, 2007

Design: National Board of Health and 1508 A/S
Layout: P.J.Schmidt Grafisk

ISBN (electronic version): 978-87-7676-517-0
ISSN (electronic version): 1399-0330

This report should be referred as follows:

Nielsen, JS; Thøgersen, B; Ørding, H
Monitoring depth of anaesthesia – a health technology assessment
Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment, 2007
Danish Health Technology Assessment – Projects funded by Dacehta 2007; 7(2)

Series Title: Danish Health Technology Assessment – Projects funded by Dacehta
Series Editorial Board: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig
Series Editorial Manager: Stig Ejdrup Andersen

For further information please contact:

National Board of Health
Danish Centre for Health Technology Assessment
Islands Brygge 67
DK-2300 Copenhagen
Denmark
Phone: +45 72 22 74 00
E-mail: dacehta@sst.dk
Home page: www.dacehta.dk

The publication can be downloaded free of charge at www.dacehta.dk

Forord

Hyppigheden af awareness (huskeanæstesi) er 0,1-0,2% af alle anæstesier i befolkningen generelt, men 0,4-0,95% hos højrisiko patienter. Konsekvenserne af awareness varierer fra ingen negative følgevirkninger til svært posttraumatisk stressyndrom. I New Zealand har man fundet, at halvdelen af alle tilfælde af awareness ville kunne forebygges ved brug af en søvndybdemåler.

I denne MTV undersøges, om det ud fra international videnskabelig litteratur i dag kan anbefales at indføre søvndybdemåling under anæstesi. Aspekter der er undersøgt i forbindelse med søvndybdemåling er, om forbruget af anæstesimidler kan reduceres og derigennem medvirke til en hurtigere og mindre komplikationsfyldt opvågningsfase. Er de søvndybdemålere, der anvender det spontane EEG og stimulusudløst EEG, ligeværdige? Er anvendelsen omkostningseffektiv og kan det øge patienttilfredsheden i forbindelse med anæstesi?

Der foreligger en række forskellige monitor-typer. Der fundet solid dokumentation for, at Bis monitorering reducerer forekomsten af awareness, og at litteraturen tyder på (men ikke dokumenterer), at de andre monitører er lige så effektive som Bis monitøren i denne henseende. Derimod bidrager monitoreringen ikke til et forkortet eller forbedret opvågningsforløb. Monitører baseret på det spontane EEG og på stimulus-udløst EEG ser ud til at være lige effektive. Både CS- og AEP monitøren er omkostningseffektive, mens Bis-og entropi monitøren er forbundet med en meromkostning på omkring 80 kr. pr. pt.

Ud fra den dokumenterede effektivitet af monitorerne anbefaler forfatterne, at søvndybdemonitorering som et minimum indføres til alle højrisiko patienter, og at man skal overveje at benytte denne monitorering til alle patienter, der skal i generel anæstesi. Dette vil nedsætte forekomsten af awareness og kan formentlig øge patienttilfredsheden med anæstesi.

Rapporten udgives i EMTVs serie »Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter« og har gennemgået eksternt peer-review. Projektet blev finansieret af EMTV. Projektlederen har tilkendegivet ikke at have konkurrerende interesser.

*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
juli 2007*

*Finn Børlum Kristensen
Centerchef*

Indhold

Sammenfatning	8
Summary	10
1 Indledning	12
1.1 Generel anæstesi	12
1.2 Huskeanæstesi	12
1.3 Opvågningsfasen	14
1.4 Senkomplikationer	15
2 Søvnnybdemonitorering og EEG	16
2.1 EEG og anæstesi	16
2.2 Den ideelle søvnnybdemonitor	16
3 Problemformulering	17
Analyse af MTV-elementerne	
4 Teknikken	18
4.1 Søvnnybdemonitorering og det spontane EEG	18
4.1.1 Bis-monitor	18
4.1.2 Cerebral State Monitor	19
4.1.3 Patient State Index Monitor	19
4.1.4 Spektral Entropi Monitor	20
4.1.5 Narcotrend Monitor	20
4.1.6 SNAP Monitor	20
4.2 Søvnnybdemonitorering og stimulusudløst EEG	21
4.2.1 AEP-monitor	21
4.3 Konklusion vedrørende teknikken	22
5 Anvendelsesområde (utility studier)	24
5.1 Søvnnybdemonitorer og awareness	24
5.2 Søvnnybdemonitorering og anæstesimiddelforbrug	26
5.3 Konklusion om anvendelsesområde	27
6 Monitorernes effektivitet	28
6.1 Monitorer og mål for effektivitet	28
6.2 De enkelte monitorers effektivitet	28
6.2.1 Effektivitet af Bis-monitoren	28
6.2.2 Effektivitet af CS-monitor	30
6.2.3 Effektivitet af AEP-II monitoren	36
6.2.4 Effektivitet af entropi-monitoren	36
6.2.5 Fejlfortolkning af index	37
6.3 Konklusion vedrørende effektivitet	37
7 Vurdering af risiko ved anvendelse af monitorer	39
7.1 Sensorer og lejring af patienten	39
7.2 Faktorer af betydning for fejlfortolkning	39
7.2.1 Artefakter	39
7.2.2 Suppression rate	40
7.2.3 Lydstimulus ved AEP-monitor	40
7.3 Konklusion vedrørende risikovurdering	41
8 Kliniske eksempler på anvendelse af Bis-monitor	42
8.1 Bis-monitor i klinisk brug	42
8.2 Konklusion vedrørende kliniske eksempler	44
9 Patienten	45
9.1 Fysiske forhold	46
9.2 Sociale forhold	46
10 Ethiske aspekter	47
11 Organisationen	48
11.1 Struktur	48
11.2 Personale	48
11.3 Miljø	48

12	Økonomien	50
12.1	Samfundsøkonomi	50
12.2	Driftsøkonomi	50
12.2.1	Forudsætninger for beregning	51
12.2.2	Investering i og drift af monitorer	51
12.2.3	Medicinomkostninger	52
12.3	Konklusion vedrørende driftsøkonomi	53
13	Svar på spørgsmål i problemformulering	54
14	Samlet konklusion	57
15	Metode	59
15.1	Litteratursøgning	59
15.2	Øvrige informationer	60
16	Ordliste	61
17	Referencer	62

Sammenfatning

I denne MTV undersøges, om det ud fra international videnskabelig litteratur i dag kan anbefales at indføre søvndybdemåling under anæstesi med henblik på at forebygge awareness (huskeanæstesi) og/eller at forbedre/forkorte opvåkningstiden under hensyntagen til omkostningerne herved. Metoden ved litteratursøgningen er anført i afsnit 15.

I afsnit 1 redegøres for komponenterne i generel anæstesi og konsekvenserne af enten for meget eller for lidt anæstesimiddel i forhold til patientens behov (hhv. øget risiko for hæmodynamiske og respiratoriske komplikationer og awareness). Hyppigheden af awareness er 0,1-0,2% af alle anæstesi-er i befolkningen generelt, men 0,4-0,95% hos højrisiko patienter (ptt. med svær hjerte-karsygdom, ptt. til hjertekirurgi, traumepatienter, ptt. med medicin- og alkoholmisbrug, ptt. til kejsersnit og ptt., der får medicin med påvirkning af puls og BT). Fra New Zealand har man fundet, at halvdelen af alle tilfælde af awareness ville kunne forebygges ved brug af en søvndybdemåler. Konsekvenserne af awareness varierer fra ingen negative følgevirkninger til svært posttraumatisk stressyndrom.

I afsnit 2 opstilles kravene til en ideel søvndybdemåler, og i afsnit 3 uddybes problemstillingen for denne MTV: Kan søvndybdemåling forebygge awareness, bidrage til et lavere anæstesimiddelforbrug og derigennem til en hurtigere og mindre komplikationsfyldt opvåkningsfase. Er anvendelsen omkostningseffektiv? Er søvndybdemålere, der anvender det spontane EEG og stimulusudløst EEG, ligeværdige? Kan søvndybdemåling øge patienttilfredsheden med anæstesi?

I afsnit 4 redegøres for principperne i søvndybdemålerne, og de forskellige søvndybdemålere omtales. Bis monitoren er den bedst dokumenterede med 474 publicerede artikler og betegnes af mange som den »guldstandard«, hvormed andre monitører skal sammenlignes. Den er baseret på det spontane EEG. De øvrige monitører, som benytter det spontane EEG er Patient State Index monitor (81 artikler, hvoraf 10 om den kommercielt tilgængelige monitor), Spektral Entropi monitor (40 artikler, hvoraf 15 om den markedsførte monitor), Narcotrend monitor (28 artikler), SNAP monitor (14 artikler med 5 om den markedsførte monitor) og Cerebral State monitor (7 artikler). Der findes 2 monitører, der baseres på det stimulusudløste EEG: AEP-II monitoren (der skifter til spontant EEG ved meget svage signaler, som det ses under dyb anæstesi; der er fundet 56 artikler om denne type monitor, hvoraf 19 om den markedsførte) og A-AEP monitoren, også med 56 artikler i alt (samme som den foregående) og med 6 om den specifikke monitor.

I afsnit 5 diskuteres anvendelsesområde (utility studier) for Bis-, CS- entropi- og AEP-II monitører, idet PSI og SNAP ikke forhandles i Danmark, og det ikke var muligt at få en dansk pris på Narcotrend monitoren oplyst. Det er dokumenteret, at anvendelse af Bis monitoren kan reducere hyppigheden af awareness: Dels i et svensk prospektivt studie på 4.945 konsekutive kirurgiske patienter sammenlignet med en historisk kontrolgruppe, dels i et kontrolleret australsk studie på højrisiko patienter. Risikoreduktionen var næsten identisk, hhv. 78% og 74%. En forudsætning for resultatet er, at Bis anvendes korrekt! Tilsvarende studier er ikke gennemført for de andre monitører. Anvendelsen af søvndybdemålerne til at mindske anæstesimiddelforbruget antyder et signifikant nedsat forbrug, men det medfører ikke en sikker afkortning af opvåkningsforløbet eller en reduktion af de umiddelbart postoperative komplikationer.

I afsnit 6 gennemgås de enkelte monitorers effektivitet ved parametrene prediction probability (P_K) samt sensitivitet og specificitet. Sammenfattende er der generelt en høj effektivitet for alle monitører ved anæstesi med propofol, mens der er større variabilitet i resultaterne for anæstesi med potente inhalationsanæstetika, og ingen af monitørerne duer ved anæstesi med N_2O eller ketamin. Ingen af monitørerne kan forudsige reaktion på smertefulde stimuli, men hvis søvndybdindex forbliver stabilt ved kirurgiens start, kan index benyttes til at titrere søvndybden med i det videre forløb. Ingen af søvndybdemålerne kan således angive den øjeblikkelige sande anæstesidybde (søvn-

dybde), og derfor skal målingerne sammenholdes med de kliniske parametre, som traditionelt har været benyttet til at vurdere anæstesidybden.

I afsnit 7 ses på risiko ved brugen af søvndybde måler. Man skal være opmærksom på artefakter og observere EMG, som påvirker målingen. Ellers findes der ikke problemer ved benyttelsen. I afsnit 8 vises eksempler på klinisk brug af Bis monitoren.

I afsnit 9 gennemgås forhold hos patienten, og det påpeges, at mange patienter (op til 50%) udtrykker angst for at være vågne under anæstesi. Her vil søvndybde måling kunne medvirke til at gøre patienterne mere trygge før anæstesi. I afsnit 10 påpeges det, at der kan opstå etiske problemer, hvis søvndybde måling udelukkende benyttes til at reducere anæstesimiddelforbruget ved at lægge pt. på et relativt højt søvndybdeindex, idet der så opstår risiko for awareness, da ingen af monitorerne har en sensitivitet på 100%.

I afsnit 11 omtales organisationen, som ikke berøres, bortset fra at anæstesipersonalet skal undervises i brugen af monitorerne.

I afsnit 12 gennemgås økonomien ved anskaffelse og drift af monitorerne. Der er herved anvendt data fra Anæstesiologisk afdeling, Vejle Sygehus, men de vil tvangsfrit kunne appliceres på landets øvrige anæstesiafdelinger. En metaanalyse af medicinbesparelser ved brug af Bis monitorering er benyttet, men der gøres opmærksom på, at det ikke er sikkert, at man vil kunne opnå en tilsvarende besparelse på 19%, det afhænger af casemix og tidligere rutiner. Vort eksempel tyder på, at Bis- og entropi monitorering vil koste omkring 80 kr. pr. pt., hvis man vel at mærke kan opnå en medicinbesparelse som i metaanalysen, mens CS- og AEP monitorering under samme forudsætning vil betyde en omkostningsreduktion på hhv. 17 og 9 kr. pr. pt.. Der er derfor meget, der taler for, at de to billige monitorer også vil være omkostningsneutrale, selv om man ikke opnår samme medicinbesparelse som i metaanalysen.

Den samlede konklusion i afsnit 13 og 14 er derfor, at der er solid dokumentation for, at Bis monitorering reducerer forekomsten af awareness, og at litteraturen tyder på (men ikke dokumenterer), at de andre monitorer er lige så effektive som Bis monitoren i denne henseende. Derimod bidrager monitoreringen ikke til et forkortet eller forbedret opvågningsforløb. Både CS- og AEP monitoren er omkostningseffektive, mens Bis- og entropi monitoren er forbundet med en meromkostning på omkring 80 kr. pr. pt. Monitorer baseret på det spontane EEG og på stimulus udløst EEG ser ud til at være lige effektive. Pga. den dokumenterede effektivitet af monitorerne anbefaler vi, at søvndybde monitorering som et minimum indføres til alle højrisiko patienter, og at man skal overveje at benytte denne monitorering til alle patienter, der skal i generel anæstesi. Dette vil nedsætte forekomsten af awareness og formentlig øge patienttilfredsheden med anæstesi.

Summary

In this medical technology assessment based on scientific literature it is evaluated whether the use of anaesthetic depth monitors during anaesthesia shall be recommended in order to reduce the incidence of awareness and/or to shorten and improve the quality of recovery from anaesthesia – taking economy into consideration as well. The methods for search of the literature are given in section 15.

In section 1 the components of general anaesthesia are described, and the consequences of either too little or too much anaesthetic are mentioned (awareness and increased risk of haemodynamic and respiratory complications, respectively). The incidence of awareness is 0.1-0.2% in the general population, but 0.4-0.95% in high risk patients. A study from New Zealand indicates that awareness may be reduced by 50% with the use of anaesthetic depth monitoring. The consequence of awareness varies from no adverse effect to serious posttraumatic stress disorder.

In section 2 an ideal monitor of anaesthetic depth is described, and in section 3 the questions to be answered in this medical technology assessment are outlined: Does the use of anaesthetic depth monitoring decrease awareness, reduce consumption of anaesthetics and by this lead to a faster and better recovery from anaesthesia? Is the use economically effective? Are monitors based on the spontaneous EEG and on stimulus evoked potentials equally effective? Do they increase patient satisfaction with anaesthesia?

In section 4 the different monitors are described. The Bis-monitor is the best documented (we retrieved 474 papers about Bis), and many regard it “the gold standard” with which to compare other monitors. It uses the spontaneous EEG. Other monitors based on spontaneous EEG are Patient State Index Monitor (81 papers, 10 of which on the commercially available monitor), Spectral Entropy Monitor (40 papers, 15 of which on the commercially available monitor), Narcotrend Monitor (28 papers), SNAP Monitor (14 papers, 5 of which on the commercially available monitor), and Cerebral State Monitor (7 papers). Two monitors rely on stimulus evoked potentials (auditory evoked potentials): AEP-II Monitor (which now also incorporates analysis of the spontaneous EEG at low index values; 56 papers were retrieved, of which 19 relate to the commercially available monitor), and A-AEP Monitor with 56 papers (same as above) of which 6 relate to the commercially available monitor.

In section 5 utility studies are discussed for Bis-, CS-, Entropy- and AEP-II monitors. PSI and SNAP are not commercially available in Denmark at present, and it was not possible to obtain a valid price in Denmark for the Narcotrend Monitor. It is well documented that use of the Bis-monitor may reduce the incidence of awareness: Both in a Swedish prospective study on 4,945 consecutive patients compared with a historic control group, and in a controlled study from Australia in high risk patients. The absolute risk reduction was remarkably similar, 78% and 74%, respectively. A condition for such results is the correct application of the Bis-monitor! Such studies have not been undertaken with the other monitors. The use of the monitors to reduce consumption of anaesthetics indicates a significant reduction, but this does not result in a decrease of recovery time or a decrease in immediate postoperative complications.

In section 6 the efficiency of the individual monitors is described by the parameters prediction probability (P_K) as well as sensitivity and specificity. Generally, all the monitors have a high efficiency when used during propofol anaesthesia, whereas variability of results is greater with potent inhalational anaesthetics, and none of the monitors are of value during ketamine or N_2O anaesthesia.

None of the monitors can predict response to a painful stimulus. However, if sleep index remains stable following start of surgery the index may be used to titrate the depth of anaesthesia during

the procedure. None of the monitors thus indicate the true level of sleep, and for this reason the results of monitoring must be compared with the clinical signs traditionally used to evaluate depth of anaesthesia.

In section 7 any risk involved in the use of the monitors is discussed. Artefacts must be looked for and EMG observed, because these influence results. Otherwise no risk exists. In section 8 clinical examples from use of the Bis-monitor are shown.

In section 9 patient related factors of concern are discussed. Many patients (up to 50%) are anxious about being awake during anaesthesia. For these patients the use of anaesthetic depth monitors may decrease anxiety. In section 10 ethical questions are dealt with. Ethical concerns may result from using the monitors solely to reduce consumption of anaesthetics, if the patient is kept on a relatively high sleep index, because this will increase risk of awareness since the monitors do not have a sensitivity of 100%.

In section 11 the organisation is discussed. This will hardly be affected except for the necessary education in the use of the monitors which the anaesthesia staff will need.

In section 12 the economy is reviewed. Data from Department of Anaesthesiology, Vejle Hospital, Denmark are used for this analysis together with the results of a metaanalysis showing a reduction in consumption of anaesthetics of 19%. However, it is emphasized that such a reduction may not be obtained due to different case mix or different routines. Our example indicates that Bis- and Entropy monitoring will cost approximately 80 DKK per case if a 19% reduction in medicine consumption is obtained, whereas CS- and AEP-II monitoring will result in a net saving of 17 and 9 DKK per case, respectively, under similar conditions. Hence, even if a reduction in medicine consumption of 19% is not obtained it is likely that use of the two cheaper monitors will be cost-neutral.

The overall conclusion in sections 13 and 14 are that it is well documented that Bis-monitoring may reduce the incidence of awareness. It is likely but not documented that the other monitors will be similarly efficient in this feature. On the other hand, use of anaesthesia depth monitors will not reduce recovery time or complications in the immediate postoperative period. Both the CS- and AEP-II monitors are cost-effective, whereas the Bis- and Entropy monitor cost approximately 80 DKK per case. Monitors based on the spontaneous EEG and evoked response seem to be similarly effective. Because of the documented efficiency of these monitors we recommend that they shall be used as a minimum for anaesthesia of all high risk cases, and that it should be considered to use them for all cases of general anaesthesia. This will reduce the incidence of awareness and likely increase patient satisfaction with anaesthesia.

1 Indledning

1.1 Generel anæstesi

Generel anæstesi defineres traditionelt som en medikamentelt induceret tilstand, hvor patienten har tab af bevidsthed og ikke er i stand til at opfatte eller huske diverse stimuli, eksempelvis kirurgi. Anæstesi omfatter desuden smertefrihed, muskelslaphed og reflekshæmning, alle komponenter der er nødvendige for udførelse af det kirurgiske indgreb. Alle fire anæstesikomponenter kan opnås med ét enkelt anæstesimiddel i form af et potent inhalationsanæstetikum. Der er imidlertid mange bivirkninger herved, og derfor anvender man i moderne anæstesi specifikke farmaka til opnåelse af hver enkelt anæstesikomponent. Administration af de enkelte farmaka varieres afhængig af det kirurgiske stimulus og patientens tilstand. Herved mindskes risikoen for bivirkninger.

Administration af farmaka styres af anæstetisten ud fra et klinisk skøn. Dette skøn er baseret på monitorerede hæmodynamiske parametre som blodtryk og puls samt kliniske tegn: ændringer i vejrtrækningen, cilierreflekser, pupilforhold, tåreflod og sved. Tilfælde, hvor administration af farmaka ikke er korrekt afbalanceret i forhold til patientens behov, har to mulige konsekvenser:

- Patienten får for lidt bedøvelse og risikerer at vågne utilsigtet under operationen – såkaldt huskeanæstesi (awareness)
- Patienten får for meget bedøvelse med risiko for respiratoriske og hæmodynamiske komplikationer under bedøvelsen samt forlænget opvågningsperiode med øget forekomst af farmakainducerede postoperative gener.

Det har altid været et ønske at kunne styre anæstesidybden bedre og dermed forebygge disse to former for anæstekomplicationer. Derfor har der i mange år været forsøg på udvikling af søvndybde-monitorer. I de seneste år ser dette ud til at være lykkedes med fremkomsten af monitorer, der overvåger hjernens elektriske aktivitet – enten den spontane aktivitet eller den stimulusudløste aktivitet. Det er især den teknologiske udvikling inden for elektronisk databehandling, som har muliggjort den nødvendige processering af de målte elektriske svingninger i hjernen og dermed banet vejen for udviklingen af disse monitorer.

1.2 Huskeanæstesi

Huskeanæstesi er en sjælden men velbeskrevet komplikation, hvor patienten utilsigtet er vågen under anæstesi (1, 2). Patienten kan have eksplicit erindring og kan eksempelvis referere samtaler fra operationsstuen, have erindring om synsindtryk eller have registreret berøring (3). Huskeanæstesi kan også være implicit, hvor erindringen forekommer ubevidst (4). Denne tilstand er svært tilgængelig for undersøgelse, og både forekomsten og konsekvenserne er i vid udstrækning ukendte (4, 5). I denne rapport vil benævnelsen huskeanæstesi alene omfatte tilfælde med eksplicit erindring, selv om der er principiel forskel på at være vågen under anæstesi og bagefter at kunne huske det (4, 6, 7).

Incidensen af huskeanæstesi er i flere større, prospektive undersøgelser opgjort til 0,1-0,2% af alle anæstesier i befolkningen generelt (1, 8, 9), selv om højere tal også er fundet (0,4-0,7%) (10). Incidensen af huskeanæstesi er højere hos patienter, der har fået muskelafslappende farmaka (0,18%) i forhold til patienter, der ikke har fået muskelafslappende farmaka (0,10%) (1).

Risikoen for huskeanæstesi er forøget i situationer, hvor anvendelse af de hæmodynamiske og kliniske parametre til vurdering af søvndybden er vanskeliggjort. For disse grupper af højrisiko-patienter er frekvensen opgjort til 0,4%-0,95% (8).

Højrisikopatienter er (1, 2, 8, 11):

- Patienter med svær hjerte-karsygdom (ASA klasse III-IV) og patienter i behandling med visse former for medicin, som medfører ændringer i blodtryk og puls, der vanskeliggør fortolkningen af de hæmodynamiske parametre, samt patienter der får udført hjertekirurgi.
- Patienter udsat for større traumer, fordi de ofte er hypovolæmiske, hvilket vanskeliggør fortolkning af både hæmodynamiske og autonome parametre, ligesom hypovolæmi i sig selv kan nødvendiggøre en »let« bedøvelse.
- Misbrugere (alkohol og/eller medicin), fordi de har forandret omsætning af farmaka i kroppen, hvilket medfører forøget, men svært forudsigt behov for farmaka.

Huskeanæstesi kan forekomme i andre situationer end ved bedøvelse af højrisikopatienter. Apparatfejl, for eksempel i form af svigt af infusionspumper til intravenøse anæstesi midler eller fordampere til inhalationsmiddel, eller regelrette medicineringsfejl opdages i nogle situationer først, når patienten viser tegn på insufficiet anæstesi og dermed er i forøget risiko for huskeanæstesi (1, 12, 13).

Ligeledes er der patientgrupper, hvor man af forskellige grunde ønsker en let anæstesi, f.eks. ved kejsersnit, fordi man ønsker at undgå at bedøve barnet, men hvor den lette anæstesi øger risikoen for huskeanæstesi for moderen.

Anæstesiologisk praksis har de seneste år ændret sig i retning af mere udbredt anvendelse af total intravenøs anæstesi (TIVA). Man undgår herved forurening af operationsstuen med inhalationsanæstetika og reducerer forekomsten af postoperative gener, særligt kvalme og opkastning (PONV: Postoperative Nausea and Vomiting). Med moderne anæstesi monitoreringsudstyr får man ved bedøvelse med inhalationsmiddel for hver udånding en måling af koncentrationen af inhalationsmidlet og dermed en indikator for, hvor dybt patienten er bedøvet. Ved TIVA findes der imidlertid ingen teknik til løbende måling af farmakakoncentrationen og derfor intet sikkert mål for søvndybden. Ud fra en teoretisk betragtning kan dette forøge risikoen for awareness, især hvis patienten også er relakseret. Undersøgelser på området er dog ikke entydige. Nordstrom et al. fandt ingen forøget risiko for awareness under TIVA i forhold til incidensen i befolkningen generelt, men studiet omfatter få patienter og kort opfølgingsperiode og tillader ikke endelige konklusioner (14).

Komplikationer ved anæstesi, herunder awareness, indberettes i New Zealand frivilligt til en landsdækkende database. Analyse af databasen identificerede 81 huskeanæstesier blandt 8.372 generelle anæstesier fra 1998-2001 (12). Forfatterne fandt at 40% af huskeanæstesierne skyldtes medicineringsfejl resulterende i utilsigtet muskelslaphed hos en vågen patient, 25% var forårsaget af fejl ved indgivelse af inhalationsmiddel. De resterende 35% havde flere forskellige årsager, herunder langvarig intubation. De konkluderede at 42 af de 81 tilfælde (51%) kunne være forebygget, hvis patienterne havde været monitoreret med søvndybde monitor (12).

I USA fandt man i et studie omfattende 19.575 patienter (8), at risikoen for huskeanæstesi steg med stigende ASA klasse (odds ratio 2,85 for ASA klasse 3-4 sammenlignet med ASA klasse 1-2). Typen af kirurgi var en anden uafhængig risikofaktor med odds ratio for abdominal/thorakal kirurgi på 3,11, hjertekirurgi på 6,10, øjenkirurgi på 11,03 og ortopædkirurgi på 1,39 sammenlignet med alle andre typer kirurgi (8). Endelig fandt man en incidens af huskeanæstesi på 0,1% ved elektiv kirurgi, men på 0,5% ved akut kirurgi (8).

I Danmark findes der ikke opgørelser over forekomsten af eller årsagerne til huskeanæstesi. Vi vurderer dog, at de omtalte udenlandske opgørelser og analyser over forekomsten af og årsagerne til huskeanæstesi tvangsfrit kan appliceres på danske forhold, idet indgreb og metoder, både kirurgiske og anæstesiologiske, er umiddelbart sammenlignelige. I Danmark udføres årligt ca. 350.000 anæstesier, hvoraf det anslås at 65% er generelle. Med udgangspunkt i en incidens på 0,1-0,2% må det derfor forventes, at der årligt forekommer omkring 225-450 huskeanæstesier i Danmark.

Konsekvenserne for den enkelte patient af at opleve en huskeanæstesi spænder vidt, fra helt milde til svære gener i form af f.eks. posttraumatisk stress syndrom med behov for langvarig psykiatrisk behandling (1-3, 15, 16). Forekomsten af svære gener efter huskeanæstesi er hyppigst ved anæstesi, hvor patienten har fået muskelafslappende farmaka og derfor ikke har kunnet bevæge sig og påkalde sig opmærksomhed, ligesom graden af smerter har betydning (3, 15, 16).

Et område, hvis relation til awareness og huskeanæstesi er uafklaret, drejer sig om drømme under anæstesi. Drømme kan opleves både behagelige og ubehagelige, og i det sidste tilfælde kan det øge utilfredsheden med anæstesi. Leslie et al. (17) fandt i en undersøgelse af mere end 200 patienter med høj risiko for awareness, at patienter, der postoperativt rapporterede drømme under anæstesen generelt var signifikant yngre, sundere og mindre tilfredse end de patienter, der ikke drømte. Flere kvinder end mænd drømte, og de patienter, der drømte, var præoperativt mere urolige og anspændte end dem, der ikke drømte (17).

I USA har Joint Commission International Center for Patient Safety i 2005 udsendt en »Sentinel Event Alert« om huskeanæstesi (18). Heri konkluderer Joint Commission, at huskeanæstesi ikke bliver sufficient diagnosticeret og behandlet. Derfor fremsætter de anbefalinger om indførelse af en politik vedrørende huskeanæstesi mhp. at reducere omfanget og konsekvenserne af huskeanæstesi. De omtaler udviklingen af monitorer til måling af anæstesidybden, men kommer ikke med konkrete anbefalinger på dette område (18).

The American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness har i 2005 offentliggjort et større udredningsarbejde om forebyggelsen af huskeanæstesi (19). De har efter gennemgang af den dengang tilgængelige litteratur og store surveys blandt flere grupper af anæstesiologer i enighed besluttet, at de ikke vil anbefale brug af CNS monitorer som standardmonitorering ved generel anæstesi, men overlade det til den enkelte anæstesiolog at beslutte, om en sådan monitor skal benyttes i de enkelte cases. Begrundelsen herfor var dels de studier, de havde adgang til, som de ikke fandt entydige nok, dels stor uenighed mellem de anæstesiologer, der var med i de forskellige surveys. For forfatterne til denne rapport skønnes en frygt for de medikolegale konsekvenser af *ikke* at benytte en CNS monitor, hvis brugen blev anbefalet, også at have haft betydning for beslutningen. Derfor kan dette arbejde ikke direkte benyttes i en dansk beslutningsproces.

1.3 Opvågningsfasen

Ambulant kirurgi og anæstesi og i det hele taget anæstesi med højt patientflow og store krav om hurtig opvågning har i de senere år været kraftigt stigende. Det forventes, at denne udvikling er blivende med en yderligere stigning i antallet af ambulante operationer i de nærmeste år. I denne sammenhæng har der været fokus på søvndybde-monitorering som et middel til effektivisering af anæstesisforløbet.

Fordele ved søvndybde-monitorering kan bestå i lavere forbrug af anæstesimiddel, forkortelse af den postoperative opvågningsfase og færre postoperative gener. Der er de senere år publiceret adskillige studier, der beskæftiger sig med dette emne (20-31). I 2004 publicerede Liu et al. metaanalysen »Effects of Bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia« (32), hvor 11 randomiserede, kontrollerede studier og omkostningsanalyser med i alt 1380 patienter blev evalueret. I alle studier var der anvendt søvndybde-monitor i form af Bis-monitor. Analysen påviste, at den primære gevinst ved anvendelse af Bis-monitor bestod i en reduktion af anæstesimiddelforbruget på 19%. Derimod fandtes ingen signifikante gavnlige effekter i form af reduktion af opvågningstid eller hyppigheden af komplikationer i opvågningsafsnittet. Dette er den ene af to metaanalyser på området, som vi har kunnet finde. I den anden metaanalyse fandt Ellerkmann et al. ved analyse af 14 arbejder, hvori indgik i alt 2.582 patienter, at reduktionen i anæstesimiddelforbruget ved anvendelse af Bis-monitor korrelerede med Bis-index i de Bis-styrede anæstesier, således at for hver forskel i Bis-enhed på 1 mellem kontrolgruppen og Bis-gruppen reduceredes anæstesimiddelforbruget med 2% (33). Det vil

sige, at hvis man styrer meget stramt ved hjælp af Bis-monitoren, således at patienten ligger øverst i det anbefalede område på 40-60, må man forvente at reducere forbruget af anæstesi midler, mens man ved en styring mod mere dyb anæstesi f.eks. ved Bis 45-50 ikke kan forvente nogen besparelse. En sådan stram styring kan dog medføre risiko for awareness, og det er karakteristisk, at Sebel et al. i den store amerikanske undersøgelse af awareness fandt, at awareness også forekom hos de Bis-monitorede patienter. I alle tilfælde af awareness havde Bis-index været over 60 (8).

Siden den første metaanalyse er der publiceret studier, som også finder reduktion i anæstesi middelforbruget (34-39), men som forventeligt også studier, som ikke kan genfinde det mindre anæstesi middelforbrug (40). Ligeledes er der publiceret studier, som finder forkortet opvågningsfase og/eller bedre forløb i den umiddelbare postoperative fase (24, 36, 39), men også studier med modstridende resultater (33, 37, 40). De forskellige resultater på dette område kan bl.a. skyldes forskelligt design af studierne, forskellige typer anæstesi, brug af forskellige monitører og forskellig patientinklusion.

1.4 Senkomplikationer

En helt anden type studie er et prospektivt studie, som så på mortalitet et år efter operation og anæstesi og omfattede 1.064 patienter (41). I dette meget veltilrettelagte studie fandt man, at kumulativ tid med dyb anæstesi målt ved Bis-index under 45 var en uafhængig risikofaktor for mortalitet efter et år (odds ratio 1,244). Selv om den største risikofaktor var comorbiditet (odds ratio 16,116), er det alligevel interessant, at der kun blev fundet 3 uafhængige risikofaktorer (den tredje var tid med systolisk blodtryk <80 mmHg, odds ratio 1,036). Fundet af betydningen af kumulativ tid med dyb anæstesi var overraskende for forfatterne og kræver naturligvis validering i andre studier, som også påpeget af Cohen (42).

I et andet, randomiseret studie fandt man, at titrering af anæstesi til enten en lav Bis på 39 eller en høj Bis på 51 havde betydning for den kognitive funktion 4-6 uger efter operationen hos patienter >50 år (43). Her var dybere anæstesi forbundet med en bedre evne til postoperativt at processere information, målt ved »processing speed index« end mere overfladisk anæstesi. De parametre, som alene målte hukommelse (»working memory« som udtryk for kompleks opmærksomhed og koncentration og »verbal memory index« som udtryk for verbal læring og hukommelse) var ens i de to grupper. Der indgik 74 patienter i studiet, som er ganske nyt og også kræver validering.

2 Søvnnybdemonitorering og EEG

2.1 EEG og anæstesi

Idet anæstesimidlers primære virkning udspiller sig i hjernen, har udviklingen af søvnnybde-monitorer koncentreret sig om monitorer, der kan måle hjernens aktivitet i form af elektroencefalogram (EEG). EEG består af elektriske signaler, der først efter statistisk bearbejdning kan anvendes til monitorering af hjernens funktioner. EEG genereres fra hjernebarken og korrelerer godt med nerve-mæssige funktioner i hjernebarken såsom bevidsthed og hukommelse. EEG korrelerer mindre godt med ubevidste bevægelsesreaktioner, idet disse initieres i rygmærven.

Under anæstesi ændres det spontane EEG, således at frekvensen generelt set bliver lavere og amplituden højere med stigende søvnnybde. Ved dyb anæstesi nedsættes hjernens metaboliske aktivitet, hvilket først viser sig ved intermitterende elektrisk aktivitet afbrudt af stilhed (burst suppression: BS) og senere et fladt EEG (isoelektrisk EEG). Direkte fortolkning af EEG er vanskelig og ikke praktisk mulig under generel anæstesi, hvor hurtige ændringer kan forekomme. Objektiv måling af søvnnybde under anæstesi er imidlertid gjort mulig med søvnnybdemonitorer, der baseres enten på det spontane eller det stimulusudløste EEG.

2.2 Den ideelle søvnnybdemonitor

Uafhængigt af hvilken søvnnybdemonitor, der anvendes, kan man opstille følgende karakteristika for en monitor, der er velegnet til klinisk anvendelse:

- For den enkelte patient skal målingerne være i overensstemmelse med det aktuelle anæstesi-niveau.
- Søvnnybdeindex skal korrelere perfekt med anæstesidybden over hele det kontinuum, som anæstesi omfatter, fra let til dyb søvn.
- Søvnnybdemåleren skal kunne anvendes med alle de kombinationer af anæstesimidler, som benyttes i klinisk praksis.
- Forsinkelsen mellem en ændring af anæstesidybden og dens detektion af monitoren skal være minimal.
- Et overlap af værdier ved forskellige grader af anæstesi er ikke acceptabelt.
- Monitoren skal være sikker i brug.
- Monitoren skal være billig i anskaffelse og drift.

Ideelt set skal en monitor udvise 100% sensitivitet og 100% specificitet. Søvnnybdemonitorer, der skal anvendes til at afsløre hændelsen awareness, som forekommer med en meget lav incidens, kan forårsage flere hændelser end de forebygger, hvis sensitiviteten er lavere end 100%. Det er derfor vigtigt at monitoren udviser 100% sensitivitet og så høj specificitet som muligt med hensyn til at detektere netop awareness. Derudover skal monitoren være i stand til at måle anæstesidybden uafhængigt af de anvendte anæstesimidler og patientens fysiologi. Det vil bl.a. sige, at den kritiske tærskelværdi for overgangen mellem sovende og vågen tilstand samt den modsatte vej skal være konstant og uafhængig af patient og anæstesimiddel.

3 Problemformulering

Formålet med denne MTV-rapport er på baggrund af den foreliggende litteratur at vurdere, om søvndybdemonitorer nu har en sådan kvalitet og pris, at det kan anbefales, at de anskaffes i alle landets anæstesiaafdelinger til brug ved alle generelle anæstesier eller til specifikke patientkategorier. Mere specifikt ønskes følgende afklaret:

- Kan anvendelse af en af de tilgængelige søvndybdemonitorer *forebygge awareness* under anæstesi?
- Kan monitorerne bidrage til *lavere forbrug af anæstesimidler* og derved *hurtigere og mindre komplikationsfyldt* opvågningsfase?
- Er anvendelse af søvndybdemonitorer omkostningseffektiv?
- Er søvndybdemonitorer, der anvender det *spontane EEG* og *et stimulusudløst EEG*, *ligeværdige*?
- Kan søvndybdemonitorering bidrage til øget *patienttilfredshed* med anæstesiforløbet?

Analyse af MTV-elementerne

4 Teknikken

Udviklingen af nye søvndybdemonitorer er gået stærkt de seneste år, i takt med at teknologien til hurtig on-line analyse af meget store datamængder er blevet tilgængelig og billig. Udover at der er markedsført nye monitorer, forbedres de eksisterende også hele tiden med ny software og anden ny teknologi. Det gør det vigtigt at angive, hvilken version af en given monitor, man beskæftiger sig med, ligesom sammenligning af publicerede studier vanskeliggøres, fordi der i den tid, det tager at udføre et klinisk studie og få det publiceret, ofte er fremkommet en ny version af monitoren, hvor et eller flere problemer med den hidtidige version er løst eller reduceret.

Alle søvndybdemonitorer baseres på analyse af elektrisk aktivitet i hjernen. Der kan enten være tale om det spontane EEG, eller om respons på et bestemt stimulus, oftest et auditivt. For alle monitorer gælder, at de udfører en Fourier-transformation af EEG, hvorved der opnås en spektralanalyse, dvs. en analyse af frekvens- og amplitudesammensætning. I varierende omfang analyseres andre forhold som faseforskydning, burst suppression, beta-ratio mm. Endvidere er der udviklet automatisk sortering af EEG, så kun artefaktfrie sekvenser benyttes i analysen. Det er vigtigt at påpege, at producenterne af monitorerne har udviklet hver deres algoritme til analyse af EEG'et. De fleste omsætter via den specifikke algoritme analyseresultatet til et dimensionsløst tal på en lineær skala. Passende anæstesidybde ligger for hver monitor inden for visse grænser, som kan variere fra monitor til monitor. Ligeledes kan der være store forskelle i måleresultaterne ved samtidig måling med forskellige monitorer.

Det gælder for alle monitorerne, at de viser måleresultater med en vis forsinkelse, hvis størrelse kan variere fra den ene monitor til den anden, men også kan variere afhængig af anæstesidybden, når man måler med den samme monitor (44). Da tilstanden »anæstesi« er et slutprodukt af mange faktorer og omfatter både søvn og smertefrihed, er det klart, at anæstesidybde kan variere afhængig af det stimulus, patienten udsættes for, herunder kirurgi. Derfor kan en tilsyneladende velbedøvet patient med et passende søvndybdeindex få minutter senere afsløre tegn på arousal med stigende index; man får altid først svaret på, om patienten var passende bedøvet *bagefter*. De encefalografiske søvndybdemonitorer måler således kun visse aspekter af anæstesidybden, og derfor kan det tænkes, at man i fremtiden vil se monitorer, der måler hhv. søvndybde og analgesi.

I det følgende gennemgås de vigtigste typer monitorer. Det fremgår af metodeafsnittet side 59 mere detaljeret, hvorledes vi har søgt og udvalgt litteratur til denne oversigt. Vi har i litteraturlisten i denne rapport ikke medtaget alle de studier, som blev fundet ved litteratursøgningen, fordi mange må siges at være gentagelser og bekræftelser af tidligere fund. Vi har medtaget alle de vigtigste studier og redegør for diskrepanser i resultaterne, hvis sådanne findes. Vi har som første prioritet medtaget metaanalyser, hvor sådanne forefindes. Herefter randomiserede, kontrollerede studier og til sidst andre publikationer. Den samlede litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

4.1 Søvndybdemonitorering og det spontane EEG

4.1.1 Bis-monitor

Måling af søvndybde med Bis-monitoren (Aspect Medical Systems Inc., USA) resulterer i et Bis-index. Dette index fremkommer ved kontinuerlig optagelse af det spontane EEG via 1 kanal (i de første monitorer 2 kanaler) og er dannet ved en avanceret beregning af mange forskellige afledte EEG parametre, som kombineres til ét enkelt tal, Bis-index (45).

Algoritmen til beregning af Bis-index er udviklet ved en iterativ proces, hvor et stort antal raske forsøgspersoner og patienter under standardiserede omstændigheder blev bedøvet med trinvist sti-

gende og faldende doser af forskellige anæstesimidler med samtidig registrering af det kliniske respons på anæstesimidlerne og EEG. Et stort antal artefaktfrie EEG brudstykker blev udvalgt med henblik på udregning af forskellige parametre (beta-ratio, burst suppression rate BSR, Quazi, synchfastslow m.fl). Korrelationen mellem de udregnede parametre og kliniske data (herunder patientrespons) blev testet, og parametre med bedst korrelation til det kliniske respons blev udvalgt til at indgå i Bis-index. For de udvalgte parametre er der foretaget multivariat analyse mhp. den endelige kombination af dem (45).

Bis består således af en vægtet sum af de bedste parametre, idet forskellige parametre dominerer Bis-værdien med forskellig grad afhængig af anæstesidybden. Ved let anæstesi vægter parameteren »beta-ratio« tungt, under let og moderat anæstesi korrelerer »synchfastslow« parameteren bedst med det adfærdsmæssige respons, mens BSR og Quazi parametrene bedst detekterer dyb anæstesi (45). Detaljer, i form af hvilke parametre og med hvilken vægtning de indgår i den algoritme, der ligger til grund for beregning af Bis-index, er imidlertid ikke publiceret. Bis-algoritmen transformerer alle bidrag inklusive ikke-lineære bidrag til én lineær, dimensionsløs skala mellem 0 og 100.

Ved klinisk anvendelse af Bis-monitoren beregnes index på baggrund af brugbare data (EEG uden artefakter) de seneste 15 eller 30 sekunder (option på monitor). Et index på 95-100 svarer til en vågen patient, mens en velbedøvet patient har et index på 40-60, og et index på 0 er udtryk for isoelektrisk EEG.

Efter den initiale udvikling af Bis-algoritmen er den testet prospektivt i andre populationer og algoritmen forbedret flere gange. I en fortsat iterativ proces er nye parametre testet og lagt ind i algoritmen, således at nye versioner af monitoren har forbedret korrelationen mellem Bis-index og kliniske data. Bis-monitoren er kommercielt tilgængelig og godkendt af Food and Drug Administration (FDA) til overvågning af søvndybde under anæstesi.

Bis-monitoren er den monitor, der er bedst undersøgt og dokumenteret, og der er publiceret mere end 400 engelsksprogede artikler om den i den videnskabelige litteratur. Det er også på denne baggrund, at andre monitører altid bliver testet mod Bis-monitoren, selv om det i en nylig undersøgelse af reproducerbarheden af Bis-monitorens målinger fandtes, at der i 6% af tiden med Bis-måling var perioder på 30 s eller mere, hvor målingerne på samme patient med to monitører viste afvigende resultater på 10 enheder eller mere (46).

4.1.2 Cerebral State Monitor

Udover Bis-monitoren findes der andre søvndybdemonitører baseret på det spontane EEG kommercielt tilgængelige i Danmark. En af disse er Cerebral State Monitor (CS-monitor) (Danmeter, Danmark), som benytter 1 kanals EEG. CS-monitorens index er i lighed med Bis-index baseret på en algoritme beregnet ud fra flere parametre med forskellig vægtning afhængig af anæstesidybde (47). Den væsentligste forskel mellem de to typer af monitører er, at CS-monitorens algoritme omfatter færre parametre (4 i alt), og derfor er mere simpel (47). De benyttede EEG parametre er beta-ratio, alfa-ratio, beta minus alfa ratio og BSR. CS-monitoren beregner index på baggrund af de seneste 10 sekunders EEG, og en vågen patient har i lighed med Bis-index et index på 95-100, en velbedøvet patient et index på 40-60, mens et index på 0 er et udtryk for isoelektrisk EEG.

CS-monitoren er ret ny på markedet. Den er godkendt af FDA og sælges bredt, men der foreligger stadig kun få studier om denne monitor på nuværende tidspunkt.

4.1.3 Patient State Index Monitor

Patient State Index Monitor (PSI-monitor) (Physiometrix Inc., USA) benytter et 4 kanals spontant EEG til beregning af søvndybden (48). Algoritmen er væsentligst baseret på en kvantitativ frekvensanalyse af EEG fra forskellige områder af hjernen suppleret med analyse af synkronisering og symmetri mellem de forskellige områder. PSI er udviklet fra en database med optagne EEG'er og samtidig angivelse af personens kliniske tilstand (vågen-sovende). Databasen omfatter både patienter

og raske forsøgspersoner med det mål at få størst mulig korrelation mellem PSI og den kliniske tilstand. Ligeledes var det et mål, at PSI skulle være uafhængig af de benyttede anæstesimidler. Efter udviklingen er PSI valideret i kliniske studier (49). Når man søger på patient state index får man litteratur frem, som omfatter både CSI og PSI. PSI monitoren er os bekendt ikke tilgængelig på det danske marked.

4.1.4 Spektral Entropi Monitor

Spektral Entropi Monitor (M-Entropimodulet i S/5 anæstesimonitoren fra GE Healthcare, Finland, tidligere Datex-Ohmeda, Finland) er baseret på det spontane EEG og beregner forudsigeligheden af fremtidige amplitudeværdier baseret på fordelingen af de tidligere målte amplitudeværdier i EEG signalet (50-53). Hos en person i vågen tilstand har EEG-signalerne en høj grad af uforudsigelighed (høj entropi), mens en bedøvet patient har EEG-signaler med højere grad af forudsigelighed (lav entropi). Via en algoritme beregnes to indices fra EEG-signalerne, »State entropy« (SE) og »Response entropy« (RE) (54). SE afspejler primært rene EEG-signaler i området 0,8-32 Hz og reflekterer først og fremmest tilstanden i hjernebarken. RE registrerer såvel EEG som EMG aktivitet, idet hele frekvensområdet fra 0,8-47 Hz medtages, hvor EMG dominerer ved de højere frekvenser. Tidsvinduet for målingen varierer for SE og RE, og går fra 1,92 s til 60,16 s. Dataopsamlingshastigheden er meget høj (400 Hz). RE og SE omregnes til en fælles skala, således at SE=RE, når EMG komponenten er nul. RE vil derfor altid være lig med eller større end SE.

SE varierer mellem 91 (vågen patient) og 0 (fladt EEG), mens RE varierer mellem 100 og 0.

Tanken med at angive både SE og RE er, at SE primært angiver søvn (EEG fra hjernebarken), mens RE i tillæg reagerer på smerte (tillæg af EMG respons). Ud over at se på de absolutte værdier af SE og RE skal man derfor være opmærksom på forskellen mellem de to. En passende søvndybde angives at være 40-60 for begge parametre. Hvis RE stiger over SE ved passende søvndybde, kan det betyde inadækvat analgesi.

Entropimonitoren har været genstand for en del undersøgelser siden dens introduktion på markedet.

4.1.5 Narcotrend Monitor

Narcotrend Monitoren (Monitor Technik, Tyskland og Schiller, Schweiz) er ligeledes baseret på det spontane EEG og optages via 1 eller 2 kanaler (til rutinebrug kun 1 kanal) (55). Signalerne opsamles med en hastighed på 128 Hz. Monitoren er udviklet fra en visuel evaluering af EEG'et, der oprindeligt var relateret til søvnklassifikationer. Under søvn sker der systematiske ændringer af EEG'et, der er defineret ved 5 stadier, A-F, hvor A svarer til vågen tilstand og F til meget dyb anæstesi med burst suppression (55). Søvn og anæstesi har elektroencefalografiske ligheder, idet tiltagende dybde af begge er karakteriseret ved øget andel af udsving i det lavfrekvente område. Algoritmen bag Narcotrend er i lighed med algoritmen bag Bis-monitorering udviklet på basis af et stort antal artefaktfrie EEG-stykker. De elektroencefalografiske parametre, der var bedst egnede til at diskriminere mellem søvnstadijerne, blev udvalgt til at indgå i algoritmen (56), og parametrene er på baggrund af multivariat analyse kombineret med henblik på at inddele EEG epoker i søvnstadijerne A-F.

Algoritmen bliver til stadighed evalueret og forbedret i lighed med Bis-algoritmen (57). Således anvendes i den sidste version foruden stadijerne A-F også et Narcotrend-index på 0-100, hvor den vågne patient har et index på 95-100, og en passende anæstesidybde findes mellem 37 og 57. Denne monitor er godkendt af FDA, og der foreligger en del kliniske undersøgelser af den (58-61).

4.1.6 SNAP Monitor

SNAP Monitoren (oprindeligt Nicolet Biomedical Monitors, USA, nu overtaget af Everest Biomedical Instruments Company, USA) er en lille monitor baseret på PDA teknologi (personal digital assistant teknologi) og det spontane EEG optaget fra 1 kanal. Den måler ved andre frekvenser end andre monitører, dels i et højfrekvent område (80-420 Hz), dels i et lavfrekvent område (0,1-40

Hz) (62). I vågen tilstand dominerer signaler i højfrekvensområdet, ved tiltagende anæstesidybde øges signalerne i det lavfrekvente område. Signalerne optages med høj hastighed (5120 Hz). Der analyseres i et tidsvindue på 10 sekunder. Også denne monitor udregner et index, som har en værdi mellem 0 og 100. Passende anæstesidybde angives at være ved et index på 50-65 (62). Der er netop publiceret nogle få kliniske studier om SNAP (63, 64).

4.2 Søvnnybdemonitorering og stimulusudløst EEG

Udover monitorer, der anvender det spontane EEG, findes der kommercielt tilgængelige monitorer, der anvender stimulusudløst EEG isoleret eller i kombination med det spontane EEG.

Monitorer med stimulusudløst respons anvender et lydssignal til aktivt at teste hjernens aktivitetsniveau.

4.2.1 AEP-monitor

I lighed med forandringer i den spontane aktivitet i hjernen under anæstesi forandres også hjernens respons på et aktivt stimulus. Lydudløste potentialer eller Auditory Evoked Potentials (AEP) er EEG, hvor den elektriske aktivitet fra hjernen ændres som respons på en kliklyd (65, 66). Lydstimuli udgøres af gentagne klik mellem 45-70 dB, der afgives 9 gange pr sekund. AEP består af en kurveform med toppe og dale som udtryk for fluktuation i det elektriske potentiale. Disse fluktuationer bliver opsamlet af de påsatte elektroder i takt med, at den elektriske aktivitet passerer langs hørenervens bane.

Udslag på kurven inddeles i tre sektioner: hjernestammerrespons, tidligt kortikalt respons («Middle latency») og sent kortikalt respons (65, 66).

Respons fra hjernestammen optræder 10 ms efter kliklyden og er relativt ufølsom over for anæstesi-midler. «Middle latency» udslag (MLAEP: Middle Latency Auditory Evoked Potentials) optræder 10-80 ms efter kliklyden og stammer fra det primære område for opfattelse af lyd i hjernen. Sene kortikale forandringer optræder senere end 80 ms efter kliklyden. MLAEP, der optræder i 20-80 ms vinduet, undergår gradvist forandringer i form af mindsket amplitude og øget latens/varighed af maksimale udslag, i takt med at patienten bedøves (65, 66). Disse forandringer er mere eller mindre uafhængige af det anvendte anæstesimiddel.

AEP er svage elektriske signaler, der optræder oven i det spontane baggrunds-EEG. Ekstraktion af AEP fra baggrunds-EEG'et kræver avanceret processing af signalet. Tidligere anvendtes en tidskrævende metode, der medførte at opdateringstiden var flere minutter. Nyere modeller anvender en alternativ model til udtrækning af AEP (ARX-model) og har en kort opdateringstid på få sekunder (65, 66).

Der findes to forskellige AEP monitorer på markedet, den ene produceret i Danmark (AEP-II monitor, Danmeter), den anden er produceret i UK (A-AEP, Alaris Medical Systems).

AEP-II monitoren er en sådan monitor baseret på MLAEP. Søvnindex i denne monitor, (ARX Index=AAI index=AEP Index) er i lighed med index i monitorer, der anvender spontant EEG, et tal på en lineær, dimensionsløs skala fra 0-100. En vågen patient har et index på 80-100, og en patient bedøvet til kirurgisk anæstesi har et index mellem 15-25 (65-67). I den nyeste version har man koblet AEP signaler sammen med data fra det spontane EEG for at forbedre algoritmen, fordi AEP giver så svage signaler, at de ved dybere anæstesi kan være næsten umulige at skelne fra baggrundssignalerne. Der findes efterhånden en del litteratur om AEP monitorerne. I nogle af artiklerne kan man ikke se, om der er benyttet en Alaris eller en Danmeter monitor, eller en monitor bygget af andet EEG-udstyr (31).

4.3 Konklusion vedrørende teknikken

Nedenfor er i tabel 1 anført det antal artikler, der fremkommer ved en simpel søgning på de enkelte monitorer. Det fremgår, at Bis-monitoren som tidligere nævnt er den monitor, der er flest artikler om, ligesom næsten alle andre monitorer bliver sammenlignet med Bis-monitoren. Dette skyldes, at Bis-monitoren har opnået en slags »guldstandard« som søvndybde måler, selv om det ikke er sikkert, at den er den bedste. Især i USA har den fundet vid udbredelse, og derfor kendes den af mange anæstesiologer, som har vænnet sig til dens målinger. Imidlertid er der i den allerseneste tid kommet mange arbejder om de andre monitorer, så vor viden hele tiden ændrer sig.

Det er kun for Bis-monitoren, at der er valide data for reduktion af awareness (11), hvilket er en mangel ved de øvrige monitorer. Det er imidlertid et åbent spørgsmål, om der vil fremkomme så store studier med de andre monitorer, som er nødvendige til at påvise en reduktion i awareness.

TABEL 1

En simpel søgning med termerne Bis, Cerebral State Index, Patient State Index, Spectral Entropy, SNAP, AEP, alle kombineret med AND anaesthesia blev foretaget. Abstracts blev gennemlæst og artiklerne manuelt sorteret mhp. om de handlede om den specifikke anæstesi-dybde monitor

Type monitor	Antal artikler fundet	Heraf vedr. den specifikke monitor
Bis-monitor	474	474
CS-monitor ¹	7	7
PSI-monitor	81	10
Spektral entropy-monitor	40	15
Narcotrend monitor	28	27
SNAP-monitor	14	5
AEP-II monitor ²	56	19
A-AEP-monitor ²	56	6

¹ Ved søgningen fandtes 5 arbejder, men ved tidsskriftlæsning fandtes yderligere 2, som endnu ikke er nået ind i PubMed.

² Fra søgningen kunne den specifikke monitor ikke vurderes, men ved læsningen af abstracts og i nogle tilfælde den fulde artikel, fremgik det.

Generelt kan man sige, at der nu er så mange studier om Bis, Narcotrend, AEP-II, Spektral entropi-monitoren og PSI monitoren (≥ 10 om hver), at disse monitorer nok er kommet for at blive, hvis de kan sælges til en fornuftig pris. De benyttes alle i klinikken i dag og har forskellige fordele og ulemper. Derimod er der stadig brug for solide arbejder om CS-monitoren, A-AEP-monitoren og SNAP-monitoren, selv om også de benyttes i klinikken, og resultater er undervejs.

Den videnskabelige dokumentation for CS-monitoren effektivitet fremlagt i denne rapport er primært indhentet fra producenten, idet der til dato kun er publiceret 7 fulde artikler om CS-monitoren (44, 47, 68-72), mens der findes ganske mange abstracts. Således er omfattende uafhængige videnskabelige undersøgelser i gang flere steder i verden, og resultater forventes publiceret inden for den nærmeste fremtid. CS-monitoren er medtaget i denne rapport, på trods af at uafhængig videnskabelig dokumentation er sparsom, fordi denne monitor har umiddelbare fordele sammenlignet med Bis-monitoren: den er væsentlig mindre (kan være i en kittellomme), opdaterer index med mindre forsinkelse og er væsentlig billigere i anskaffelse og drift.

Uanset hvilken monitor, der er tale om, vil den aldrig angive den sande søvndybde. Derfor kan man heller ikke udelukkende titrere anæstesimidler efter søvndybde målingerne, men må også forholde sig til klinikken med alle de andre parametre, som traditionelt har været benyttet til at vurdere søvndybden.

I denne sammenhæng er det relevant at gøre opmærksom på, at heller ikke pulsoximetri, capnometri eller for den sags skyld EKG monitorering er baseret på evidens mht. nytte. Imidlertid har enhver indførelse af nye monitører givet anledning til studier, som har medført større viden om dele af anæsthesien og de fysiologiske reaktioner herpå. Denne viden fører typisk til andre metoder at administrere anæstesi på mhp. at reducere risikoen for komplikationer. Sådan er det også gået hidtil med søvndybdemålerne.

I denne MTV rapport har vi på baggrund af ovenstående valgt at inkludere tre monitører i utilityanalysen, der er baseret på det spontane EEG, nemlig Bis-, CS- og entropimonitoren samt en monitor, der er baseret på det stimulusudløste EEG, nemlig AEP-II-monitoren.

Vi har dog ikke gennemført økonomiske beregninger for entropi-monitoren, fordi den ifølge litteraturen er økonomisk ligeværdig med Bis-monitoren. Vi har valgt at se bort fra Narcotrend monitoren, fordi vi ikke har kunnet få en aktuel dansk pris oplyst. PSI forhandles ikke i Danmark, og det gør os bekendt SNAP heller ikke, hvorfor vi heller ikke har inddraget dem i utilityanalysen.

5 Anvendelsesområde (utility studier)

Formålet med anvendelse af søvndybdemonitorer er at kunne styre anæstesybden bedre end ved brug af kliniske parametre alene. Om dette er muligt i bred forstand, findes der imidlertid ingen videnskabelig evidens for. Derfor tager denne MTV redegørelse om anvendelse af søvndybdemonitorer udgangspunkt i to klinisk relevante problemstillinger og derfor to mulige indikationsområder:

- Forebyggelse af awareness
- Reduceret forbrug af anæstesimidler og derved potentielt forbedret og forkortet opvåkningstid med muligt færre komplikationer.

5.1 Søvndybdemonitorer og awareness

Under generel anæstesi overvåges patientens respiratoriske, hæmodynamiske, neuromuskulære, renale og temperaturmæssige forhold nøje. Ingen af de traditionelle overvågningsmetoder kan direkte monitorere den analgetiske (smertestillende) og hypnotiske (søvnfremkaldende) effekt af farmaka. Det er indlysende, at de indirekte metoder til vurdering af graden af smertefrihed og søvndybde kan svigte af mange årsager, således at patienten oplever awareness under anæstesi og operation (1, 8, 12, 13). Awareness kan afhængig af omstændighederne påføre patienten langvarige og behandlingskrævende psykiske mén (6, 15, 16).

Anvendelse af søvndybdemonitor med henblik på forebyggelse af awareness kan i princippet omfatte alle patienter. I en stor svensk, prospektiv undersøgelse omfattende 4.945 konsekutive kirurgiske patienter sammenlignet med en historisk kontrolgruppe bestående af 7.826 patienter fandt man ved brug af Bis-monitor en reduktion i tilfælde af awareness på 78%, hvilket er højsignifikant (73). Effekten af søvndybdemonitorering i forhold til forebyggelse af awareness er imidlertid ikke undersøgt i noget regelret, prospektivt, klinisk kontrolleret studie hos befolkningen generelt – formentlig primært fordi det kræver en population på mindst 50.000 patienter, som undersøges.

Anvendes Bis-monitorering derimod som supplement til eksisterende overvågningsteknologier hos højrisikogrupper, er der foretaget et sådant prospektivt, kontrolleret studie i Australien (11). Det viser, at forekomsten af awareness reduceres signifikant med en absolut risikoreduktion på 74% og Numbers Needed to Treat (NNT) på 138 (11). Der er således god evidens for, at awareness reduceres ved anvendelse af søvndybdemåling i form af Bis-monitorering hos patienter i høj risiko for awareness. Det er en forudsætning for dette resultat, at Bis anvendes korrekt (målet var et Bis-index mellem 40 og 60). Det er interessant, at faldet i awareness i den prospektive undersøgelse (11) stort set svarer til faldet i den undersøgelse, hvor man benyttede en historisk kontrolgruppe (73). Dette understøtter resultatet. Sådanne store studier er ikke gennemført for nogen af de andre monitorer.

Med udgangspunkt i det australske studium (11) omfattende højrisikopatienter og Bis-monitorering kan følgende indikationsområde for søvndybdemonitorering mhp. at nedsætte risikoen for awareness identificeres: Patienter over 18 år, der undergår generel anæstesi med muskelslaphed, og som har mindst én af følgende risikofaktorer:

- Højrisiko hjertekirurgi: uddrivningsfraktion $<30\%$, cardielt index $<2,1 \text{ l/m}^2$, svær aortastenose, pulmonal hypertension eller koronararterie bypasskirurgi
- Akut traume med hypovolæmi
- Bronkoskopi med stift bronkoskop
- Betydelig nedsat kardiovaskulær reserve og forventelig behandlingskrævende intraoperativ hypotension
- Svær (end-stage) lungesygdom
- Kejsersnit

- Tidligere awareness
- Forventelig svær intubation, hvor vågen intubation ikke planlægges
- Kendt eller mistænkt større alkoholforbrug
- Kronisk benzodiazepin- eller opioidforbrug
- Aktuelt i behandling med proteasehæmmer (antiviral kemoterapi mod HIV, som har udbredte interaktioner med andre lægemidler, herunder opioider og hypnotika). Denne indikation kan måske anses for spekulativ, men den benyttedes i det omtalte studie (11).

Ud fra teoretiske betragtninger kan man overveje at udvide indikationsområdet til at omfatte patienter der:

- Får længerevarende TIVA med samtidig indgift af muskelrelaksans
- Får foretaget indgreb på hoved/hals (nogle af de indirekte tegn på anæstesidybde kan ikke monitoreres, når patienten er dækket til)
- Skal laparoskoperes (kirurgi påvirker og vanskeliggør fortolkning af hæmodynamiske forhold).

Baseret på resultaterne af det australske (11) og det svenske (73) studie, anbefalede Peter S. Sebel i en leder i *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, at man indførte søvndybde måling som rutine (74). Han henviste til, at andre monitoreringsmodaliteter blev anset for at være uundværlige, uden at der var evidens for, at de reducerede antallet af komplikationer. Samtidig mindede han om, at sådanne monitører ligesom alt andet udstyr skulle anvendes efter hensigten. Dermed afviste han en tidligere fremsat påstand om, at brugen af søvndybde målere kunne øge risikoen for awareness (75). Som Sebel påpegede, havde patienter med søvndybde måler og awareness haft for høje værdier af søvnindex under anæstesen (74).

I et prospektivt studie med 40 patienter og brug af en specialmonitor, der målte såvel AEP som det spontane EEG, fandt man, at kombinationen af parametre fra begge metoder var bedre til at opdage intenderet vågen tilstand end Bis (76). Man brugte en metode med stigende og faldende anæstesidybde (sevofluran eller propofol, begge også med remifentanyl) og bad regelmæssigt patienterne trykke en undersøger i hånden. Ingen af disse patienter kunne huske noget om den vågne tilstand bagefter, hvilket viser, at man kan være vågen under anæstesi uden at have eksplicit erindring om det.

I en undersøgelse af Narcotrend monitoren, hvor der ligeledes blev benyttet en teknik med isoleret underarm under anæstesen, hvor patienterne i øvrigt var relaxeret, reagerede alle 12 patienter på et eller andet tidspunkt under anæstesen på opfordringen til at trykke undersøgeren i hånden, selv om monitoren viste passende søvndybde med propofol (77). Dette peger mod Narcotrend som en effektiv forebygger af awareness. Også en anden undersøgelse antyder, at Narcotrend ikke kan skelne tilstrækkeligt mellem tilstanden vågen/søvn (78).

Findes der andre studier, som støtter eller svækker formodningen om, at korrekt brug af søvndybde måler kan reducere forekomsten af awareness? Kerssens fandt hverken explicit eller implicit genkaldelse af strukturerede lydstimuli under anæstesi med propofol, når Bis var mellem 40 og 60 (79). Der var dog her tale om i øvrigt ustimulerede patienter. Luginbühl beskrev to patienter, der oplevede awareness på trods af Bis-monitorering. Der var her tale om klassiske fejl, hvor anæstesitilførslen (hhv. propofol og desfluran) uforvarende blev afbrudt, og man først for sent opdagede fejlen. Bis nåede i disse situationer at stige til 90, inden fejlen blev rettet, og det er derfor ikke underligt, at patienterne oplevede awareness (80). Mychaskiw omtalte en patient med explicit hukommelse ved en Bis på 47 under hjertekirurgi (81). Patienten fik sevofluran, men ingen koncentration heraf er angivet. Ligeledes blev der ikke vist en trend-kurve for Bis. Derfor kan det ikke undre, at denne kasuistik er blevet kommenteret med »garbage in – garbage out«, ligesom det er påpeget, at der meget vel kunne være tale om artefakt pga. elektrisk støj (82).

En anden problemstilling vedrører awareness hos børn, hvor Davidson gjorde opmærksom på, at der er en stor mangel på viden (83). Således kendes incidensen i forskellige aldersgrupper ikke, men

da behovet for søvnmidler varierer med alderen og udviser stor spredning, anfører Davidson, at man må formode, at børn er lige så udsatte som voksne. Dertil kommer, at børn ikke formodes at kunne tackle awareness så godt som voksne, fordi de ikke forstår, hvad der sker omkring dem (83). Davidson og kolleger har siden undersøgt forekomsten af awareness hos børn mellem 5 og 12 år (153). I alt 864 børn, som blev bedøvet på et enkelt hospital i Australien, blev interviewet 3 gange mhp. awareness. De fandt 7 sikre tilfælde og yderligere 5 mulige tilfælde, resulterende i en hyppighed af sikker awareness i denne aldersgruppe på 0,8% (95% konfidensinterval 0,3%-1,7%), hvilket er højere end hos voksne. Kun få børn fik relaxantia, og ingen af børnene fik psykiske men af awareness-episoden (153).

5.2 Søvnnybdemonitorering og anæstesimiddelforbrug

Anvendelse af søvnnybdemonitorer mhp. reduktion af forbrug af anæstesimidler og dermed potentielt forbedret og forkortet opvågningstid har primært omfattet den ambulante kirurgi/anæstesi. I den sammenhæng er det i en metaanalyse af 11 prospektive, randomiserede studier med i alt 1380 patienter vist, at Bis-monitorering signifikant reducerer forbruget af anæstesimidler med 19%. Desuden fandtes en beskedne, ikke-signifikant reduktion i risiko for kvalme/opkastning med absolut risikoreduktion på 6% og NNT på 17 (32). I studiet blev en blanding af forskellige anæstesimidler benyttet, således som det sker i daglig praksis, dvs. inhalationsmidler i form af desfluran og sevofluran +/- N₂O og intravenøse midler i form af propofol + enten alfentanil eller remifentanil. I Bis-grupperne blev anæstesidybden titreret til Bis-index 40-60 under operationen. Effekten af Bis-monitorering i forhold til reduktion af PONV var mindre udtalt end effekten af indgivelse af forebyggende antiemetika, hvor NNT var 4-7 (32). Den marginalt reducerede forekomst af PONV kan formentlig alene forklares ved det reducerede forbrug af anæstesimidler. Yderligere blev der påvist en marginal, ikke-signifikant reduktion i tid i opvågningsafsnittet på 4 minutter. Fordelene ved Bis-monitorering i form af reduceret medicinforbrug, reduceret forekomst af PONV samt reduceret tid i opvågningsafsnit resulterede ikke i signifikant reduktion i tid til udskrivelse fra det ambulante kirurgiske afsnit. Dette ses ofte, bl.a. fordi plejepersonalet følger den praksis, de er vant til, medmindre der sættes aktivt ind for at ændre den.

Analyse af omkostningerne viste, at den beskedne reduktion i penge til forbruget af anæstesimidler, antiemetiske farmaka og opvågningstid var mindre end driftsomkostningerne ved brug af Bis-monitoren. Monitoreringen kostede 5,55 US dollars ekstra pr. patient i forhold til ikke-monitorede patienter. I disse beregninger blev anskaffelsesprisen for monitorerne ikke medtaget – såfremt det gøres, vil det yderligere øge omkostningerne pr. patient (32).

I et stort multicenterstudie omfattende 1580 patienter fandt man kun en beskedne reduktion på 4,7% i desfluranforbruget ved benyttelse af Bis-monitoren (35). I en metaanalyse fandt man, at for hver Bis-enhed, den Bis-styrede gruppe lå højere end kontrolgruppen, faldt anæstesimiddelforbruget med 2% (33).

Hvis man i stedet for Bis anvender en stimulusudløst søvnnybdemonitor med henblik på reduktion af forbrug af anæstesimidler samt forbedret og forkortet opvågningstid, viser undersøgelser på dette område ligeledes en tendens til lavere forbrug af anæstesimidler og marginalt forkortet tid i opvågningsafdelingen (23, 29, 39). I et prospektivt studie af indlagte patienter til åben rygkirurgi med brug af AAI index og desfluran faldt forbruget af desfluran med 29% (24), mens forbruget heraf i et andet studie faldt med 26% med brug af AAI (30). Man styrede i det første studie efter et AAI-index på 20±5 og i det andet studie efter 15-20, mens kontrolgruppen skulle bevare HR og BP inden for den præoperative værdi ±15% i det første studie, og anæstesen skulle styres efter almindelige kliniske parametre i det andet. Fundet i det første studie betød, at udgifterne til desfluran faldt fra 5,4 til 3,9 Euro pr. patient (24). Omkostningerne til monitoreringen blev ikke udregnet i dette studie. I det andet studie blev opholdstiden i opvågningsafsnittet gennemsnitligt forkortet med næsten ½ time (30).

I modsætning til disse studier fandt man ikke reduceret anæstesimiddelforbrug (desfluran) eller opvågningstid i et prospektivt, randomiseret multicenterstudie med 200 patienter med benyttelse af AAI (40).

Også for entropi-monitoren foreligger der data, der viser reduceret forbrug af anæstesimidler og kortere opvågningstid, når søvndybden monitoreres (34). Der er ikke foretaget beregninger af de økonomiske konsekvenser af monitoreringen, men i et andet studie fandt man entropimonitoren ligeværdig med Bis, også økonomisk (84).

For såvel Bis som AEP og entropi-monitorerne findes som forventet også studier, som ikke kan bekræfte fundet af lavere forbrug af anæstesimidler (23, 28, 35, 40). Det er blevet diskuteret, om dette skyldes en læringskurve i de afdelinger, hvor man har anvendt monitorerne, så patienterne uden monitorering bliver mindre dybt bedøvede på baggrund af de andre parametre, der er observeret i monitoreringsgrupperne (35).

5.3 Konklusion om anvendelsesområde

Monitorering med søvndybdemonitorer kan ikke erstatte eksisterende overvågningsteknologier, men skal opfattes som et supplement til disse. Vi mener med udgangspunkt i den gennemgåede litteratur, at der er evidens for, at søvndybdemonitorering er absolut indiceret hos patienter tilhørende gruppen med høj risiko for awareness, netop mhp. at forebygge awareness. Hvis man medtager de andre grupper, vi har omtalt med risiko for awareness, kan det blive aktuelt at benytte søvndybdemåler hos ca. 50% af alle patienter, der skal i generel anæstesi og relaxeres.

De to studier, som viser reduktion af incidensen af awareness betyder, at man også alvorligt kan overveje at indføre søvndybdemonitorering hos alle patienter, der skal i generel anæstesi med relaxans, hvis omkostningerne herved er rimelige. Dette står imidlertid for forfatterens eget synspunkt, idet der ikke er evidens herfor i litteraturen, bortset fra at det svenske studie antyder det samme (73). Imidlertid er det vigtigt at påpege, ligesom Lennmarken & Sandin har gjort (85), at da alle monitorer har forskellige algoritmer indbygget, bør der fremskaffes data for dem alle mhp. deres mulighed for at forebygge awareness.

Gevinsterne ved anvendelse af søvndybdemonitorering med henblik på forbedring og forkortelse af opvågningsfasen vurderes på nuværende tidspunkt at være så marginale, at en generel anvendelse på denne indikation ikke kan anbefales, idet forkortelsen selv om den var signifikant, kun var af nogle få minutters varighed (<5 minutter for voksne og 8 minutter hos børn) (34, 36, 37), omend et enkelt studie viste en reduktion på ½ time (30).

6 Monitorernes effektivitet

6.1 Monitorer og mål for effektivitet

En klinisk anvendelig søvndybde-monitor skal være i stand til sikkert at skelne sovende fra vågen tilstand og omvendt; monitorens søvndybde-index skal korrelere perfekt med anæstesidybde over hele det kontinuum, som anæstesi omfatter, fra let til dyb søvn. For den enkelte patient skal målingerne være i overensstemmelse med det aktuelle anæstesiniveau, og indexværdierne skal være statistisk forskellige afhængig af anæstesiniveauet. Et overlap af værdier for forskellige grader af anæstesi er ikke acceptabelt.

Der findes forskellige statistiske parametre, der kan anvendes ved vurdering og sammenligning af monitorers evne til at måle anæstesidybden, eksempelvis korrelationskoefficienter, associationskoefficienter, receiver operating characteristics (ROC) eller mål for forskel og separation. Disse parametre er af begrænset værdi i undersøgelser af søvndybde-monitorer, idet de ikke adækvat beskriver forholdet mellem observeret og målt søvndybde og ikke medtager alle tilgængelige informationer fra data. I modsætning hertil omfatter effektivitetsmålet »prediction probability« (forudsigelighedssandsynlighed) P_K både korrelationen mellem den målte og observerede anæstesidybde, mål for ønskede effektivitet og alle data uden nogen form for transformation (86).

Prediction probability er sandsynligheden for, at en monitor korrekt kan forudsige rangordenen for et tilfældigt udvalgt par af distinkt forskellige, observerede anæstesidybder. Prediction probability har en værdi på 1, når monitoren kan forudsige anæstesidybden perfekt, og en værdi på 0,5, når den blot kan forudsige med 50:50% chance – en situation der kan lignedes med at slå plat eller krone og dermed indikerer en uanvendelig monitor. Prediction probability har siden introduktionen i 1996 vundet bredt indpas ved evaluering og sammenligning af effektiviteten af søvndybde-monitorer. Prediction probability har klinisk relevans, idet søvndybde-monitorer ideelt set skal være i stand til at skelne sikkert mellem to forskellige anæstesidybder samt være i stand til at forudsige respons på smertestimuli, og ikke kun være en evaluering af, om patienten var sufficient bedøvet tilbage i tid. I denne rapport vil monitorernes effektivitet blive vurderet på baggrund af prediction probability, hvor vi anser en prediction probability over 0,90 som høj. Det skal anføres, at prediction probability vil afhænge af det benyttede design for undersøgelsen, fordi den kan få en lav værdi, hvis man leder efter meget små forskelle, som man ikke kan finde, mens man omvendt kan finde en høj værdi, hvis springet mellem de kategorier, man måler på, er tilstrækkelig stort. Vi vil udover prediction probability evaluere monitorernes sensitivitet og specificitet i det omfang, disse værdier fremgår af undersøgelserne.

Klinisk generel anæstesi består af både analgesi og søvn. Anæstesidybden skal tilpasses det kirurgiske stimulus for at være passende, idet pludselig øgning af stimulusintensiteten vil kunne bryde igennem et ellers passende anæstesiniveau og forårsage arousal. Bouillon arbejder med en model herfor, hvor analgetika blokerer ascenderende stimuli i hjernestammen, og søvnmidler påvirker den centrale cortex, så den reagerer mere og mere trægt ved dybere søvn (87). Med denne model kan han modellere interaktionen mellem analgetika og hypnotika og påvise deres synergistiske effekt samt forklare nogle af de vanskeligheder, der er for søvndybde-målerne ved måling af anæstesidybde versus søvndybde (87). Hans resultater bekræftes af andre (88).

6.2 De enkelte monitorers effektivitet

6.2.1 Effektivitet af Bis-monitoren

Ved bedøvelse med *propofol* (anæstesimiddel til intravenøs administration) har Bis-monitoren i de fleste studier høj prediction probability for at detektere grader af søvn samt overgang fra vågen til sovende tilstand: 0,91-0,98 (51, 53, 55, 56, 65, 66, 89, 90) (se tabel 2A). I et enkelt studie er P_K

dog lav: 0,72-0,74 (91). Administration af opioider (fentanyl, alfentanil, sufentanil eller remifentanil) har en tendens til at reducere prediction probability (65,91). Derimod er prediction probability for detektion af smertefuldt stimulus generelt lavere (0,86-0,88) (52, 65, 66, 92-95), og ændres ikke ved brug af remifentanil (65). Bis-monitorenns evne til at detektere overgangen fra sovende til vågen tilstand ved afslutning af anæstesi er ved bedøvelse med propofol ikke fuldt afklaret, idet der i forskellige studier er stor forskel i prediction probability, 0,72-0,95 (53, 55, 56, 91).

Bis-monitorenns evne til at detektere grader af søvn samt overgang fra vågen til sovende tilstand ved bedøvelse med *sevofluran* (inhalationsanæstetikum) er ikke helt afklaret, idet prediction probability varierer meget, 0,68 (91), 0,80 (96), 0,81 (93) og 0,95 (92). Ved bedøvelse med sevofluran er prediction probability for detektion af smertefulde stimuli lav (0,54 og 0,66) (93, 92). Bis har lav P_K (0,58) ved overgang fra sovende til vågen tilstand efter sevofluran anæstesi (97).

Bis-monitoren er ikke i stand til at detektere søvngrader eller overgang fra vågen til sovende tilstand ved anvendelse af benzodiazepiner (96) eller kvælstofforilte (98-102). I et studie sås en paradoks reduktion i Bis efter intubation i de grupper, som fik N_2O sammen med isofluran eller sevofluran, mens Bis som forventeligt steg, hvis der kun blev givet sevofluran eller isofluran (103). Fentanyl kunne helt blokere dette respons, som derfor tolkes som paradoks arousal pga. intens smerte.

Ved brug af etomidat falder Bis, men der er ikke noget entydigt dosis-responsforhold (104). Efter indgift af ketamin sås en paradoks stigning i Bis under sevofluran anæstesi, samtidig med at anæstesedybden klinisk øgedes (105). Det samme gjorde sig gældende ved indgift af ketamin under steady state propofol infusion (106). Bis påvirkes af det frontale EMG, således at BIS falder, hvis patienten relaxeres (107). (Se senere). Også en antiemetisk dosis af DHB påvirker Bis, hvis patienten er sederet, men ikke den vågne patient (108). Dette er tolket som en potensering af propofols hypnotiske effekt. Endelig kan lytten til musik efter præmedicinering med midazolam medføre et fald i Bis-index (109), mens akupunktur ikke påvirker Bis (110).

Under en effektiv epidural analgesi med lidocain er det vist, at der kræves 34% lavere end-tidal sevoflurankoncentration til at holde Bis på 50 end ved sevofluran alene (111). Dette skyldes ikke lidocain i sig selv, idet samme effekt ikke sås under lidocaininfusion, hvor plasmakoncentrationerne var identiske. Det peger på, at epidural anæstesi hæmmer de ascenderende impulser i at forårsage arousal.

Flere studier har vist en betydelig variabilitet mellem værdier målt hos de enkelte patienter og et betydeligt overlap af værdier målt hos vågne og sovende patienter (51, 66, 91, 93, 96, 100, 112). Det betyder, at det af producenten anbefalede index for kirurgisk anæstesi mellem 40 og 60 for nogle patienter resulterer i unødigt dyb søvn og for andre i risiko for huskeanæstesi. Ifølge producentens oplysninger er en værdi under 60 forbundet med meget lille sandsynlighed for vågen tilstand. Anvendes denne tærskelværdi med henblik på at detektere en vågen tilstand, er sensitiviteten $>90\%$, mens specificiteten er 25-50%. Anvendes i stedet en lidt lavere tærskel på 55 med henblik på at detektere en sovende tilstand, findes en meget lavere sensitivitet (omkring 15%) men til gengæld en specificitet på 100% (tabel 2A). Af tabel 2A fremgår sammenhængen mellem sensitivitet og specificitet. Der er meddelt en kasuistik om en vågen patient ved et Bis-index på 47 (81), men der er stor sandsynlighed for, at der i dette tilfælde var tale om et artefakt (82). Tilsyneladende gælder det fortsat, at ved Bis <57 er der – forudsat god signalkvalitet – ringe risiko for at være vågen.

Bis er også evalueret og fundet nyttig ved anæstesi af børn. Imidlertid reagerer Bis forskelligt ved anæstesi med desfluran og halothan (113, 114), således at Bis er højere under halothan. Børn under et år vågner ved lavere Bis værdi end større børn (hhv. ved Bis 56 og 72-78), og spredningen i værdierne er generelt større end hos voksne (115). En larynxmaske anbefales seponeret ved et Bis-index på omkring 60, idet der ved denne Bis-værdi var færrest luftvejsproblemer (116). For børn mellem 3 og 11 år var Bis-index sammenligneligt med voksnes efter en standard propofoldosis (117). Hos børn mellem 1,2 og 16,5 år (15 ialt) faldt Bis-index markant under spontan søvn fra

94 til 16 i de dybeste søvnstadier (118). Under sedation af børn har Bis vist god overensstemmelse med kliniske sedationsscores (119, 120). Ved hjertekirurgi hos børn fandt man en signifikant stigning i Bis efter genopvarmning fra mild hypotermi til værdier over 60, uden at børnene ved en efterfølgende test viste tegn på at kunne huske noget fra operationen (121).

En japansk gruppe har set på nogle af de parametre, som indgår i Bis-algoritmen. De har fundet, at bicoherence frem for bispectrum måske giver bedre sammenhæng med sevoflurankoncentrationen og måske således burde erstatte bispectrum (122). Det vides dog endnu ikke, om deres resultater vil få betydning for Bis-monitoren. På den anden side er det i et studie af 120 voksne patienter til hjertekirurgi fundet, at Bis-monitorering havde betydning for de kliniske beslutninger, som blev truffet af anæstetisten, således at Bis medførte flere korrigerende handlinger end i kontrolgruppen (123).

6.2.2 Effektivitet af CS-monitor

Ifølge foreløbig 2 publicerede undersøgelser kan CS-monitoren sikkert forudsige overgang fra vågen til sovende tilstand samt søvngrader ved bedøvelse med *propofol* med en prediction probability $>0,9$ (47, 69) (se tabel 2 C). CS-monitoren evne til at detektere den sedative effekt af *sevofluran* og benzodiazepin er ikke kendt, men aktuelt under evaluering. Som for Bis gælder, at CS-monitoren ikke kan bruges til at monitorere graden af søvn med kvælstofforilte (68). Hvorvidt CS-monitoren kan forudsige respons på smertefuldt stimulus foreligger der kun få data for i øjeblikket, men det forekommer ikke sandsynligt. I en enkelt undersøgelse kunne eventuelt respons på incision ikke forudsiges (71), hvilket var forventeligt i lyset af, at de andre monitører heller ikke kan dette.

Sensitivitets- og specificitetsmålene er ikke fastlagt endnu. Tilgængelige abstracts antyder, at der generelt er god overensstemmelse med Bis-index, men at der undertiden ses markante forskelle, hvis oprindelse ikke er endeligt klarlagt. Det kunne dreje sig om artefakter, indflydelse fra EMG, elektrokoagulation etc. Der er fundet god overensstemmelse ved samtidig måling fra højre og venstre side (70), således at elektrodeplaceringen ikke ser ud til at være kritisk.

TABEL 2A
Prediction probability (P_k) og sensitivitet og specificitet for Bis monitoren (mean (SE) eller (range))

Ref.	Type us.	Effekt mål	Anæstesi	P _k	Sensitivitet & specificitet	Bemærkninger
50	Serie, 16 ppt.	effect-site concentration of sevofluran	sevofluran	0.80 (0.06)	–	Ikke steady state
51	Serie, 10 ppt.	burst suppression rate 80%	propofol	0.91 (0.72-0.94)	–	
52	Serie, 60 ppt. randomiseret til ingen eller 2 konc. af remifentanyl	1. LORverbal 2. LORnox	propofol +/- remifentanyl	0 remifentanyl; 1. 0.91 (0.01); 2. 0.69 (0.10) 4 ng/ml remifentanyl; 1. 0.89 (0.02); 2. 0.77 (0.08)	0 remifentanyl, cut-off Bis 63; sens 0.63; spec 0.87 for LORverbal 0 remifentanyl, cut-off Bis 37; sens 0.84; spec 0.70 for LORnox 4 ng/ml remifentanyl, cut-off Bis 74; sens 0.94; spec 0.83 for LORverbal 4 ng/ml remifentanyl, cut-off Bis 64; sens 0.87; spec 0.83 for LORnox	
53	Serie, 20 kvinder	1. LORtotal 2. RORany	propofol (+remifentanyl efter LOR)	1. 0.98 (0.02) 2. 0.91 (0.05)	–	
55	Serie, 25 ppt.	1. LORtotal 2. RORany	propofol+remifentanyl (præmedicin midazolam og rocuronium til T)	1. 1.00 (0) 2. 0.79 (0.07)	–	Steady state
56	Serie, 18 mænd	1. LORverbal 2. LORlash 3. ROReye	epidural (+propofol + fentanyl (+atracurium))	1. 0.97 2. 0.95 3. 0.95	–	Ikke steady state
65	Serie, 45 kvinder, randomiseret til ingen eller 2 konc. af remifentanyl	1. LORverbal 2. LORlash 3. LORnox	Propofol +/- remifentanyl	0 remifentanyl; 1. 0.93 (0.01); 2. 0.96 (0.02); 3. 0.88 (0.05) 4 ng/ml remifentanyl; 1. 0.88 (0.02); 2. 0.94 (0.04); 3. 0.86 (0.04)	0 remifentanyl, cut-off Bis 67; sens 0.90; spec 0.88 for LORlash 4 ng/ml remifentanyl, cut-off Bis 84; sens 0.89; spec 0.87 for LORlash	Spontan respiration! Steady-state konc. efter 4 min infusion
66	Serie, 20 kvinder	1. LORverbal 2. LORlash 3. LORnox	propofol	1. 0.93 (0.01) 2. 0.95 (0.02) 3. 0.87 (0.13)	cut-off Bis 60; sens hhv 0.99; 0.96 og 0.66 spec hhv 0.81; 0.62 og 0.95	Steady state
89	Serie 75 ppt., randomiseret til 4 opioider og placebo	LORverbal	propofol+4 opioider eller placebo	placebo 0.954 (0.0018) fentanyl 0.974 (0.0099) sufentanyl 0.977 (0.0095) remifentanyl 0.967 (0.0085) alfentanil 0.971 (0.0225)	–	Steady state
91	Serie, 40 ppt., randomiseret til 4 anæstesi regimer	1. LORverbal 2. RORverbal	sevofluran eller propofol+remifentanyl i 2 doser (+suxameton)	sevofluran 0.684 (0.061) (lav remi) og 0.668 (0.061) (høj remi) propofol 0.743 (0.056) (lav remi) og 0.721 (0.057) (høj remi)	cut-off Bis 60; sens 0.91; spec 0.26 (samlet for alle)	Steady state
92	Serie, 69 ppt	1. LORsamlet (n=69) 2. LORnox (n=47)	sevofluran (+vecuronium og suxameton til T)	1. 0.945 (0.009) 2. 0.656 (0.084)	–	Steady state
93	Serie, 60 ppt.	1. LORsamlet 2. LORnox	sevofluran	1. 0.805 (0.042) 2. 0.537 (0.078)	–	Steady state
94	Serie, 40 kvinder	LORnox	sevofluran (+suxameton)	13% sevo 0.732 (0.036) 2.5% sevo 0.585 (0.049)	–	Steady state
95	Serie, 31 ppt.	1. LORlash 2. LORnox	propofol+remifentanyl	1. 0.951 (0.016) 2. 0.816 (0.030)	cut-off Bis 60; sens 0.954; spec 0.581 cut-off Bis 76; sens 0.855; spec 0.883	Steady state

TABEL 2A
Fortsat

Ref.	Type us.	Effekt mål	Anæstesi	P _k	Sensitivitet & specificitet	Bemærkninger
96	Serie, 66 ptt., randomiseret til 3 sedationsregimer	LORverbal	regional eller l.a. plus sedation	propofol 0,90 (0,02) midazolam 0,77 (0,15) sevofluran 0,80 (0,02)	–	Målet var OAAS 3
124	Serie, 50 kvinder	LORlash	propofol+remifentanyl (præmedicin diazepam)	0,99	–	Hurtigere induktion end ref. 65
131	Serie, 12 ptt.	1. LORverbal 2. RORverbal	spinal+propofol (præmedicin temazepam)		cut-off Bis 55 – søvn: sens 0,15; spec 1,0 cut-off Bis 76 – søvn: sens 0,86; spec 0,83 cut-off Bis 75 – vågen: sens 0,88; spec 0,80 cut-off Bis 95 – vågen: sens 0,14; spec 1,0	Ikke steady state ingen awareness trods håndtryk i vågne perioder
132	Serie, 20 kvinder	1. LORlash 2. ROReye	propofol+N ₂ O 66% (+ketorolac og fentanyl)		cut-off Bis 67 – søvn: sens 0,84; spec 1,0 cut-off Bis 69 – søvn: sens 0,88; spec 1,0 cut-off Bis 86 – vågen: sens 0,83; spec 0,98 cut-off Bis 95 – vågen: sens 0,08; spec 1,0	Ikke steady state
133	Serie, 20 ptt.	Propofol-effect-site concentration	propofol	0,84 (0,06)	–	
152	Serie, 20 ptt.	Fleere anæstestadier samlet vurderet	propofol+sufentanyl (+rocuronium til T)	0,919 (0,020)	–	

LORverbal=loss of response to verbal stimulation; LORlash=loss of response to eye lash reflex; LORnox=loss of response to noxious stimuli (either a tetanic stimulation or skin incision); LORtotal=loss of response to all stimulation; LORsamlet=loss of response vurderet ved alle stimuli; RORverbal=return of response to verbal stimulation; RORnox=return of response (spontaneous eye opening); RORany=return of response (hvilket som helst, f.eks. hoste, åbne øjne etc.). Sens=sensitivity; spec =specificity, Ref=referencenummer.

TABEL 2B
Prediction probability (P_k) og sensitivitet og specificitet for entropi monitoren (mean (SE) eller (range))

Ref.	Type us.	Effekt mål	Anæstesi	P _k	Sensitivitet & specificitet	Bemærkninger
50	Serie, 16 ppt.	Effect-site concentration	propofol	SE 0.84 (0.05) RE 0.82 (0.06)	–	Ikke steady state
51	Serie, 10 ppt.	burst suppression rate 80%	propofol	SE 0.86 (0.60-0.96) RE 0.89 (0.67-0.96)	–	
52	Serie, 60 ppt.	1. LORverbal 2. LORnox	propofol + remifentanyl 0, 2 eller 4 ng/ml	0 remifentanyl 1. SE 0.86 (0.02); RE 0.88 (0.02) 2. SE 0.65 (0.09); RE 0.67 (0.09) 4 ng/ml remifentanyl: 1. SE 0.81 (0.03); RE 0.83 (0.03) 2. SE 0.67 (0.09); RE 0.67 (0.09)	0 remifentanyl, cut-off SE 73; sens 0.92; spec 0.89 for LORverbal 0 remifentanyl, cut-off RE 79; sens 0.92; spec 0.91 for LORverbal 0 remifentanyl, cut-off SE 45; sens 0.76; spec 0.75 for LORnox 0 remifentanyl, cut-off RE 47; sens 0.79; spec 0.75 for LORnox 4 ng/ml remifentanyl, cut-off SE 77; sens 0.94; spec 0.83 for LORverbal 4 ng/ml remifentanyl, cut-off RE 85; sens 0.91; spec 0.79 for LORverbal 4 ng/ml remifentanyl, cut-off SE 65; sens 0.83; spec 0.78 for LORnox 4 ng/ml remifentanyl, cut-off RE 68; sens 0.82; spec 0.79 for LORnox	
53	Serie, 20 kvinder	1. LORtotal 2. RORany	propofol (+remifentanyl efter LOR)	1. SE 1.0 (0.00); RE 0.97 (0.03) 2. SE 0.82 (0.07); RE 0.85 (0.07)	–	
94	Serie, 40 kvinder	LORnox	sevofluran (+suxameton)	1.3% sevo SE 0.655 (0.045) RE 0.689 (0.041) 2.5% sevo SE 0.583 (0.049) RE 0.569 (0.048)	–	Steady state
95	Serie, 31 ppt.	1. LORlash 2. LORnox	propofol + remifentanyl	1. SE 0.819 (0.03); RE 0.862 (0.026) 2. SE 0.727 (0.04); RE 0.756 (0.038)	cut-off SE 79; SE sens 0.839; SE spec 0.836 cut-off RE 88; RE sens 0.874; RE spec 0.787 cut-off 60; SE sens 0.916; SE spec 0.702 RE sens 0.955; RE spec 0.577	Steady state
133	Serie, 20 ppt.	Effect-site concentration	propofol	SE 0.77 (0.09) RE 0.76 (0.10)	–	
152	Serie, 20 ppt.	Fleere anæstesisstadier samlet vurderet	propofol + sufentanyl	SE 0.92 (0.018) RE 0.927 (0.018)	–	

LORverbal=loss of response to verbal stimulation; LORlash=loss of response to eye lash reflex; LORnox=loss of response to noxious stimuli (either a tetanic stimulation or skin incision); LORtotal=loss of response to all stimulation; RORany=return of response (hvilket som helst, f.eks. hoste, åbne øjne etc.); Sens=sensitivity; spec=specificity; SE=standard error; RE=reference number.

TABEL 2C
Prediction probability (P_k) for CS monitoren (mean (SE))

Ref.	Type us.	Effekt mål	Anæstesi	P_k	Sensitivitet & specificitet	Bemærkninger
47	Serie, 20 kvinder	LORtotal	propofol	0,92 (0,01)	–	
69	Serie, 20 ppt.	1. LORverbal 2. LORtotal	propofol	1. 0,91 (0,01) 2. 0,99 (0,00)	–	
*	Serie, 55 ppt.	Korrekt Bis-interval af 5 mulige	Propofol-remifentanyl	0,96 (0,01)	–	
**	Serie, 15 kvinder	1. LORlash 2. ROReye	sevofluran	1. 0,8 2. 1,0	–	

LORlash=loss of response to eye lash reflex; LORverbal=loss of response to verbal stimulation; LORtotal=loss of response to all stimulation; ROReye=return of response (spontaneous eye opening); Ref=referencenummer.
Referencer markeret med stjerner er abstracts fra ASA mødet i oktober 2006:

* Hoymork SC, Jensen EW, Raeder J. Can SSM© replace Bis© for monitoring hypnotic effect during propofol anesthesia? Anesthesiology 2006; 105:A858.

** Bergonzi PC, Turi S, Gonfalini M et al. Application of Bis™ and CSM™ to the measurement of the electroencephalographic effect of sevoflurane. Anesthesiology 2006; 105:A860.

TABEL 2D
Prediction probability (P_k) og sensitivitet og specificitet for AEP monitoren (mean (SE) eller (range))

Ref.	Type us.	Effekt mål	Anæstesi	P _k	Sensitivitet & specificitet	Bemærkninger
47	Serie, 20 kvinder	LORtotal	propofol	0,91 (0,01)	–	
51	Serie, 10 ptt.	Burst suppression rate 80%	propofol	0,87 (0,81-0,99)	–	
65	Serie, 45 kvinder, randomiseret til ingen eller 2 konc. af remifentanyl	1. LORverbal 2. LORlash 3. LORnox	propofol +/- remifentanyl	0 remifentanyl; 1. 0,88 (0,02); 2. 0,94 (0,02); 3. 0,87 (0,04) 4 ng/ml remifentanyl; 1. 0,88 (0,02); 2. 0,87 (0,04); 3. 0,81 (0,05)	0 remifentanyl, cut-off Aep 34; sens 0,90; spec 0,88 for LORlash 4 ng/ml remifentanyl, cut-off Aep 47; sens 0,96; spec 0,77 for LORlash	Spontan respiration! Steady state konc. efter 4 min infusion
66	Serie, 20 kvinder	1. LORverbal 2. LORlash 3. LORnox	propofol	1. 0,89 (0,02) 2. 0,94 (0,03) 3. 0,88 (0,13)	cut-off Aep 20; sens hhv. 0,98; 0,99 og 0,74 spec hhv. 0,60; 0,49 og 0,63	Steady state
67	Serie, 112 ptt.	Acceptabel anæstesydybde til LM	sevofluran	0,76 (0,66-0,86)	–	ikke steady state
93	Serie, 60 ptt.	1. LORsamlet 2. LORnox	sevofluran	1. 0,820 (0,033) 2. 0,910 (0,041)	–	Steady state
124	Serie, 50 kvinder	LORlash	propofol+remifentanyl (præmedicin diazepam)	0,79	–	Hurtigere induktion end ref. 65
125	Serie, 108 ptt.	Acceptabel anæstesydybde til intubation	sevofluran+fentanyl	0,69 (0,59-0,79)	–	ikke steady state
128	Serie, 20 mænd	1. LORlash 2. ROReye	propofol	1. 0,85 (0,05) 2. 0,81 (0,13)	–	
131	Serie, 12 ptt.	1. LORverbal 2. RORverbal	spinal+propofol (præmedicin temazepam)		cut-off Aep 44 – søvn: sens 0,85; spec 0,87 cut-off Aep 37 – søvn: sens 0,52; spec 1,0 cut-off Aep 45 – vågen: sens 0,87; spec 0,85 cut-off Aep 56 – vågen: sens 0,60; spec 1,0	ikke steady state ingen awareness trods håndtryk i vågne perioder
132	Serie, 20 kvinder	1. LORlash 2. ROReye	propofol+N ₂ O 66% (+ketorolac og fentanyl)		cut-off Aep 44 – søvn: sens 0,86; spec 1,0 cut-off Aep 50 – søvn: sens 0,96; spec 1,0 cut-off Aep 60 – vågen: sens 0,85; spec 0,996 cut-off Aep 67 – vågen: sens 0,58; spec 1,0	ikke steady state

LORverbal=loss of response to verbal stimulation; LORlash=loss of response to eye lash reflex; LORnox=loss of response to noxious stimuli (either a tetanic stimulation or skin incision); LORtotal=loss of response to all stimulation; LORsamlet=loss of response vurderet ved alle stimuli; RORverbal=return of response to verbal stimulation; ROReye=return of response (spontaneous eye opening); Sens=sensitivity; spec=specificity; Ref=referencenummer.

6.2.3 Effektivitet af AEP-II monitoren

Ved bedøvelse med *propofol* har AEP-monitoren i de fleste studier moderat til høj prediction probability for at detektere søvngrader samt overgang fra vågen til sovende tilstand korrekt med P_K værdier på 0,87-0,94 (51, 65, 66). Enkelte studier finder dog lavere P_K (0,70) (124) (dette studie sammenlignede dog Bis med Alaris AEP-monitoren). Se tabel 2D. Tilsætning af opioider ændrer ikke på prediction probability på disse områder (65). Prediction probability for detektion af smertefuldt stimulus er relativ lav ved bedøvelse med propofol: 0,87-0,88 og ændres ikke ved tilsætning af opioider (65, 66).

AEP-monitorens evne til at detektere søvngrader samt overgang fra vågen til sovende tilstand ved bedøvelse med *sevofluran* er ret lav: 0,76-0,82 (67, 93). AEP monitorens evne til at forudsige relevant anæstesidybde med henblik på anlæggelse af larynxmaske eller endotracheal tube er ligeledes lav: hhv. 0,76 (67) og 0,69 (125). AEP-monitoren har derimod i en anden undersøgelse høj prediction probability ved bedøvelse med *sevofluran* i forhold til at forudsige bevægelse ved smertefuldt stimulus: 0,91 (93). I en anden undersøgelse indstillede man anæstesidybden med sevofluran efter Bis og fordoblede herefter koncentrationen, hvorefter man laryngoskoperede patienten. Resultaterne viste, at AEP reagerede meget lidt på den øgede sevoflurankoncentration, mens Bis faldt markant. Derimod reagerede de fleste patienter med en betydelig stigning i hhv. Bis og AEP på laryngoskopi-en (126). Det er på baggrund af dette, at nye versioner af monitoren (AEP-II) har både parametre fra det spontane EEG og AEP med. AEP signalerne bliver simpelthen for små til at få et godt repons, når anæstesen bliver meget dyb.

AEP-monitoren reagerer ligesom Bis ikke på N_2O (vurderet med en japansk AEP-monitor) (127). I samme studie fandt man, at AEP-monitoren responderede godt på andre inhalationsanæstetika (isofluran, sevofluran og xenon), dog med tendens til at respons fladede ud ved højere koncentrationer af alle stofferne, som ovenfor beskrevet (127). Endelig antyder en undersøgelse af både Bis- og AEP-monitoren, at den beregnede effect-site-concentration af desfluran mere akkurat forudsagde øjenåbning ved afslutning af anæstesen end begge monitorerne (128).

I en undersøgelse af explicit og implicit erindring af oplevelser under anæstesi fandt man, at 2 patienter havde implicit erindring, og de havde begge en unormalt lille forsinkelse af Pa-toppen i AEP-signalet (129). Om AEP i videre omfang kan bruges til at observere for implicit awareness vides dog ikke, især fordi Pa forsinkelsen kun indgår som én af parametrene i AEP-index (130).

Ketamin påvirker ikke AEP-værdien, men øger variabiliteten af respons (106).

Sensitiviteten og specificiteten i forhold til at skelne vågen fra sovende tilstand er højere for AEP-monitoren end for Bis-monitoren (131, 132). Disse studier antyder, at forskellen mellem vågen og sovende tilstand er mere skarp målt med AEP-monitoren; dvs. at der er mindre overlap af værdier mellem de to stadier ved anvendelse af AEP-monitoren. Endelig afklaring af dette savnes dog, idet modstridende data er publiceret i en anden undersøgelse, hvor der findes stort overlap af værdier mellem de to tilstande (124). I et studie, hvor man undersøgte en kombination af Bis og AEP, fandt man en lav P_K værdi for Bis alene (0,737), men en P_K på 0,89 for den kombinerede brug af AEP og spontant EEG (76).

Hos børn medfører brug af AEP-monitor II til at titrere anæstesen et mindre propofolforbrug og en hurtigere opvågning i et enkelt studie med 20 børn (39).

6.2.4 Effektivitet af entropi-monitoren

Entropi-monitoren har effektivitetsdata under *sevoflurananæstesi*, som er sammenlignelige med Bis-monitorens, således en prediction probability på 0,84 for SE og en på 0,82 for RE. I samme studie fandt man den tilsvarende værdi for Bis til 0,80 (50). I andre studier med *propofol* fandt man også ens prediction probability på hhv. 0,89, 0,88 og 0,87 for hhv. SE, RE og Bis (53). Dog er der som forventeligt også fundet lavere P_K værdier ned til 0,58 (133, 94). Se tabel 2B for sammenligninger

af flere værdier. Generelt ser det ud til, at prediction probability for entropi-monitoren er lidt lavere end for Bis-monitoren. Ved sammenligning mellem entropi og Bis er der generelt en god korrelation mellem resultaterne (84, 134, 135), men de måler ikke det samme, og der er ikke høj agreement ved sammenligning med et Bland-Altman plot (134). Noget af dette kan skyldes de forskellige skalaer, andet de forskellige beregningsalgoritmer.

Ketamin giver ligesom for Bis en paradoks stigning i index for både SE og RE (105). Muskelrelaksantia påvirker som forventeligt RE-værdierne og dermed også forskellen mellem RE-SE (136).

Hos børn fungerer entropimonitoren med resultater, der ligner dem for Bis, men hos spædbørn fandtes begge dårlige (137).

Tilsyneladende fungerer entropialgoritmen ikke så godt som forventet for smertefulde stimuli, hvor forskellen mellem SE og RE skulle advare om arousal, idet prediction probability er lav (52, 94, 95). Dog fandtes RE at stige mere efter smertestimulus end den samtidige Bis (138).

6.2.5 Fejlfortolkning af index

Ved klinisk benyttelse af monitorerne er der risiko for fejlfortolkning af index, fordi det målte index tidsmæssigt er forsinket i forhold til patientens øjeblikkelige tilstand.

CS- og AEP-monitorerne er som tidligere nævnt hurtige til opdatering med kun få sekunders forsinkelse. Forsinkelsen for Bis-monitoren er noget længere (10 sekunder). Forsinkelsen har primært betydning på de tidspunkter i anæstesi, hvor store forandringer kan forventes på kort tid, f.eks. under induktionen og ved kraftig stimulation som ved intubation. I et studie med kunstigt genererede stimuli fandtes tidsforsinkelser for Bis- og CS-monitoren at variere afhængig af bl.a. anæstesidybden og af hvor store spring, der var i signalerne (44).

6.3 Konklusion vedrørende effektivitet

Alle fire typer af monitorer kan nogenlunde sikkert detektere sedationsgrader uafhængigt af anvendt anæstesimiddel (når der vel at mærke er tale om propofol eller sevofluran/desfluran), idet de ikke reagerer på N₂O og ikke dner til ketaminanæstesi.

I starten af en anæstesi/operation er det nødvendigt at bedøve patienten dybt, vejledt af klinikken. Søvnnybdemonitorering er mindre anvendelig under selve induktionen, idet forandringer i søvnnybde sker ekstremt hurtigt, mens søvnnybdeindex er forsinket. Til gengæld kan anæstetisten under induktion af en anæstesi med sikkerhed lade sig vejlede af klinikken, idet overgangen mellem vågen og sovende tilstand nemt kan skelnes alene ud fra kliniske tegn.

Ingen af monitorerne er i stand til sikkert at forudsige respons på smertefulde stimuli, men hvis søvnnybdeindex forbliver stabilt ved kirurgiens start, kan man konkludere, at patienten er sufficient bedøvet i forhold til de indkommende smerteimpulser. Monitorerne kan herefter fungere som styringsredskab til at indstille selve dybden af søvn ud fra søvnnybdeindex. Men ingen af monitorerne giver »sandheden« om søvnnybden, og derfor skal de vanlige kliniske variable altid medinddrages ved vurdering af patientens aktuelle tilstand.

Ingen af de tilgængelige monitorer er i stand til at detektere awareness med 100% sikkerhed, idet særligt sensitiviteten, men også specificiteteten ved flere tærskelværdier er suboptimale.

Trods suboptimale effektivitetsmål, er der betydelig evidens for at Bis-monitorering signifikant reducerer hyppigheden af awareness i højrisikogrupper med en absolut risikoreduktion på 74% (11). De suboptimale effektivitetsmål medfører forventeligt, at Bis-monitorering ikke fuldstændigt eliminerer awareness i de undersøgte grupper.

Monitorernes manglende evne til at detektere den sedative effekt af kvælstofforilte anses for et begrænset problem. Ved generel anæstesi er kvælstofforiltes potens så lav, at bedøvelse med dette stof som monoterapi ikke finder sted. Anvendelse af kvælstofforilte bliver stadig mere begrænset i takt med, at hurtigt virkende og mere potente inhalationsanæstetika vinder indpas i klinikken. Aktuelt skønnes det, at blot 1/3 af landets anæstesiafdelinger fortsat anvender kvælstofforilte rutinemæssigt, og kvælstofforilte forudses helt at forsvinde i løbet af en overskuelig årrække.

7 Vurdering af risiko ved anvendelse af monitorer

7.1 Sensorer og lejring af patienten

Der er ingen umiddelbare patientrelaterede risici ved Bis-, entropi- eller CS-monitorering. Metoden er ufarlig og uden ubehag for patienterne, idet målingerne foretages via elektroder, der klistres på huden i panden/bag øret. Elektroderne placeres samtidig med det øvrige monitoreringsudstyr, før anæstesen indledes, og fjernes før patienten køres til opvågningsafsnittet. Ved anvendelse af CS-monitor anbefales det af producenten at forberede huden til elektroderne med meget finkornet sandpapir (reducerer impedansen). Idet hudbarrieren ikke brydes, er klargøring af hud ikke forbundet med risiko eller ubehag. Ved anvendelse af AEP-monitor bærer patienten høretelefoner samt elektroder af samme type som ved CS-monitorering – ingen af delene er forbundet med patientrelaterede risici. Anæstetisten skal i de tilfælde, hvor patienten lejres i sideleje, bugleje eller får appliceret stram afdækning over sensorer eller AEP-monitoren høretelefon, være opmærksom på at lejre patienten optimalt med henblik på at forebygge tryk. Selv under optimal lejring kan tryk dog udgøre et problem ved langvarige operationer i bugleje.

7.2 Faktorer af betydning for fejlfortolkning

7.2.1 Artefakter

Alle fire typer af monitorer forstyrres af elektrokoagulation (se eksempel i fig. 1). På Bis-monitoren skærm ses dette ved et artefakttegn, der blinker på displayet, og signal quality index (SQI) falder. Ved optimal registrering er dette index 100. Falder det til under 50, er Bis-index ikke pålideligt. Efter afbrydelse af elektrokoagulation varer det 30 sekunder før et artefaktfrit, pålideligt Bis-index atter vises på skærmen. Bis er måske den monitor, der er mest følsom for elektrokoagulation (84). Ved anvendelse af CS-monitoren forsvinder index helt fra displayet, når registreringen forstyrres af elektrokoagulation. Opdateringstiden af CS-monitoren index efter afbrydelse er kortere, og et pålideligt index vises atter efter 2 sekunder. AEP-monitoren forstyrres ligeledes af elektrokoagulation, men er i lighed med de øvrige monitorer forsynet med kvalitetsmål (SNR: signal/støj ratio), der vises på skærmen.

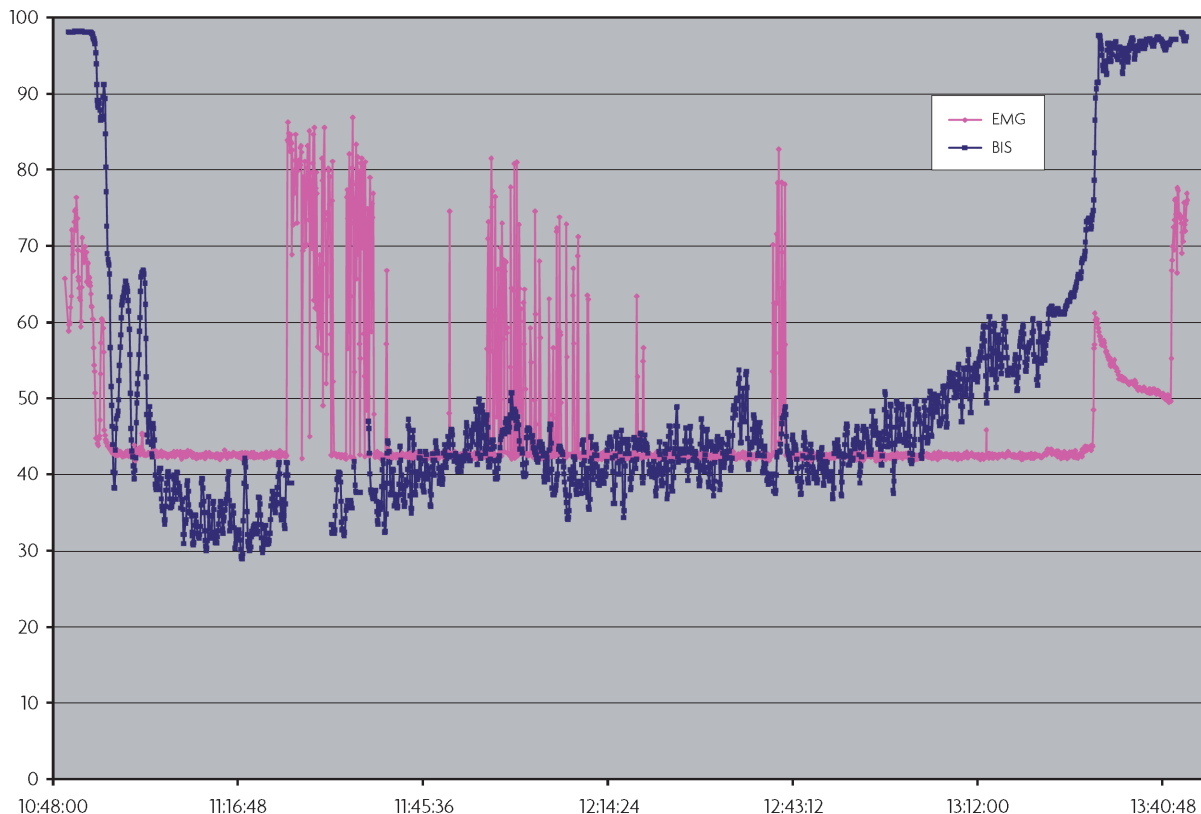
Også andre elektriske enheder kan påvirke monitorerne som f.eks. elektriske varmetæpper og endoskopiske shavere (139).

Muskelaktivitet forstyrrer ligeledes monitoreringen med alle fire monitorer (107, 140). Mens patienten er vågen, vil blinken med øjnene forstyrre målingerne. Andre elektriske udladninger stammende fra muskelaktivitet, eksempelvis hoste, hikke og shivering (kulderystelser) under eller i afslutning af anæstesen kan også forstyrre målingerne (se eksempel i fig. 1). Ligeledes er det fundet, at såvel Bis- som AEP-index steg efter revertering af neuromuskulær blokade med neostigmin, uden at der var andre stimuli på dette tidspunkt (141). Ved induktion af anæstesi til hjertekirurgi med højdosis fentanyl fandtes Bis-index at afspejle EMG-værdien og ikke patientens søvnstatus (142).

Såvel Bis-, CS-, entropi- og AEP-monitorerne kan (og bør) indstilles til at vise muskelaktivitet i form af elektromyografi (EMG). Brugeren vil derfor ikke være i tvivl om, at muskelaktiviteten i en given periode er høj, og at søvndybdeindex derfor er upålideligt. Anden udefrakommende påvirkning af patienten såsom skub og ryk (for eksempel under ortopædkirurgi) kan også give anledning til artefakter og ustabile målinger. Bis-monitoren viser dette ved, at index blinker – stabilt index opnås igen efter ca. 30 sekunder.

Elektrodernes placering er vist at have betydning for resultatet af Bis-monitorering (46, 143). For CS-monitoren er der ikke fundet forskel mellem resultaterne ved placering på højre og venstre side (70).

FIGUR 1 Klinisk eksempel på høje EMG værdier ved Bis-monitorering



33-årig mand med Mb. Crohn bedøves til tarmoperation. Den blå kurve er en trendkurve for Bis-index, den røde kurve er EMG aktiviteten. Initialt er EMG stabil med grundværdi på 42. Bis-index kan i denne periode monitoreres uforstyrret. Senere kommer en del el-kirurgi med høje EMG værdier, som forstyrrer Bis-monitoreringen så meget, at der slet ikke er beregnet noget Bis-index. Omkring kl. 12 er der igen megen elkirurgi, men trods alt med små ophold, så Bis-index er beregnet. I opvågningfasen omkring kl 13.30 ses vedvarende højt EMG fra 60 faldende til 50. I samme periode stiger Bis-index til cirka 97. I starten af denne periode er patienten ikke vækbar, trods det høje Bis-index. Patienten vågner kl. 13.44, og han udvikler efterhånden udtalt shivering. Sandsynlig forklaring på det høje EMG og det falsk forhøjede Bis-index er muskelaktiviteten pga shivering.

Det omvendte forhold, nemlig falsk lavt Bis-index mens personen er ved fuld bevidsthed, er fundet i forsøg, hvor 3 raske forsøgspersoner fik indgivet muskelrelaksans, der medførte delvis eller total muskellammelse. Personerne var fulstændig vågne og modtog ingen form for søvnfremkaldende medicin (144). Bis-monitor A-1000 blev anvendt, og Bis-index faldt til mellem 30-65 – værdier der normalt er forbundet med moderat til dyb anæstesi. Årsagen til dette fald skal muligt findes i stressinduceret, lavfrekvent EEG og dermed en stor andel af isoelektrisk EEG og høj suppression rate. Det kan dog ikke udelukkes, at EMG-aktivitet udgør et substantielt element af Bis-index i Bis-monitoren, der anvender software version 3.31 eller lavere. Nyere Bis-monitoren med ny software og kontinuerlig visning af EMG aktiviteten er muligvis ikke forbundet med lignende fortolkningsvanskeligheder, men forsøget er ikke gentaget med nyere monitoren.

7.2.2 Suppression rate

En dybt bedøvet patient kan have kortere- eller længerevarende perioder med høj suppression rate (SR). Suppression rate udtrykker den procentvise andel af isoelektrisk EEG. I perioder med dyb søvn vil søvndybdeindex blive meget lavt, da de isoelektriske perioder vil påvirke søvndybdeindex forholdsvis kraftigt. Høj SR kan især ses i starten af en anæstesi, hvor koncentrationen af anæstesi-midler er høj pga. induktionsdosis. Vedvarende høj SR må tages som udtryk for overdosering af anæstesi-midler og give anledning til en reduktion heraf. SR vises fortløbende på alle fire monitorer.

7.2.3 Lydstimulus ved AEP-monitor

AEP-monitoren er baseret på, at der kontinuerligt afgives et lydstimulus til patienten. En mulig fejlkilde ved denne form for monitorering er enten teknisk fejl, så stimulus ikke afgives, anden støj, der overdøver stimulus, eller patologi hos patienten, så vedkommende ikke kan høre stimulus. Den akustiske stimulation kontrolleres via signal/støj kontrolsystemet, og der afgives klik af varierende styrke afhængig af omstændighederne (støj, muskelaktivitet mm). I nyeste AEP-II monitor optages

det spontane EEG samtidig med AEP. I bestemte situationer, hvor AEP ikke kan udtrækkes fra baggrunds EEG: dyb anæstesi, elektriske artefakter, høj EMG eller patient, der ikke hører kliklyd, bruges informationerne fra det spontane EEG isoleret. I en undersøgelse af hørehæmmede patienter fandtes, at AEP signalet opfattedes, såfremt deres høretærskel lå på 85 dB eller derunder (145).

7.3 Konklusion vedrørende risikovurdering

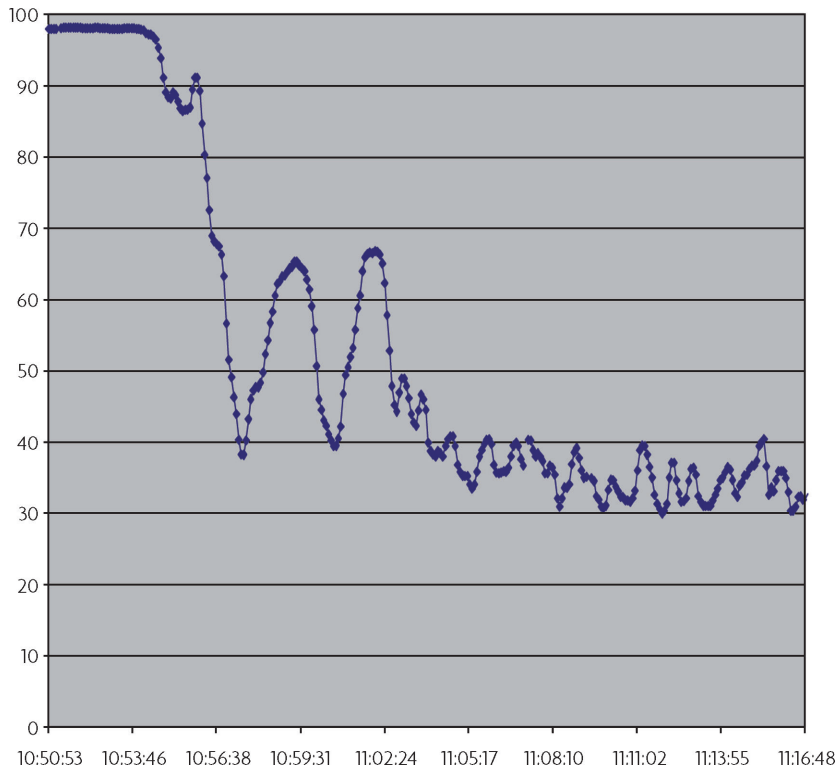
Der foreligger ingen umiddelbare patientrelaterede risici ved anvendelse af Bis-, CS-, entropi- eller AEP- monitorer. Ved selve fortolkningen af søvndybdeindex skal anæstetisten dog være opmærksom på de forskellige intraoperative påvirkninger, der vanskeliggør fortolkning af index. De kommercielt tilgængelige monitorer oplyser automatisk brugeren om nogle af disse påvirkninger, hvorfor perioder med upålideligt index er åbenbare for brugeren.

8 Kliniske eksempler på anvendelse af Bis-monitor

8.1 Bis-monitor i klinisk brug

Bis-monitoren har i forhold til CS-, entropi- og AEP-monitoren været anvendt i klinisk praksis længst og er derfor også den monitor, vi har størst erfaring med. Nedenstående er eksempler på klinisk anvendelse af denne type monitor.

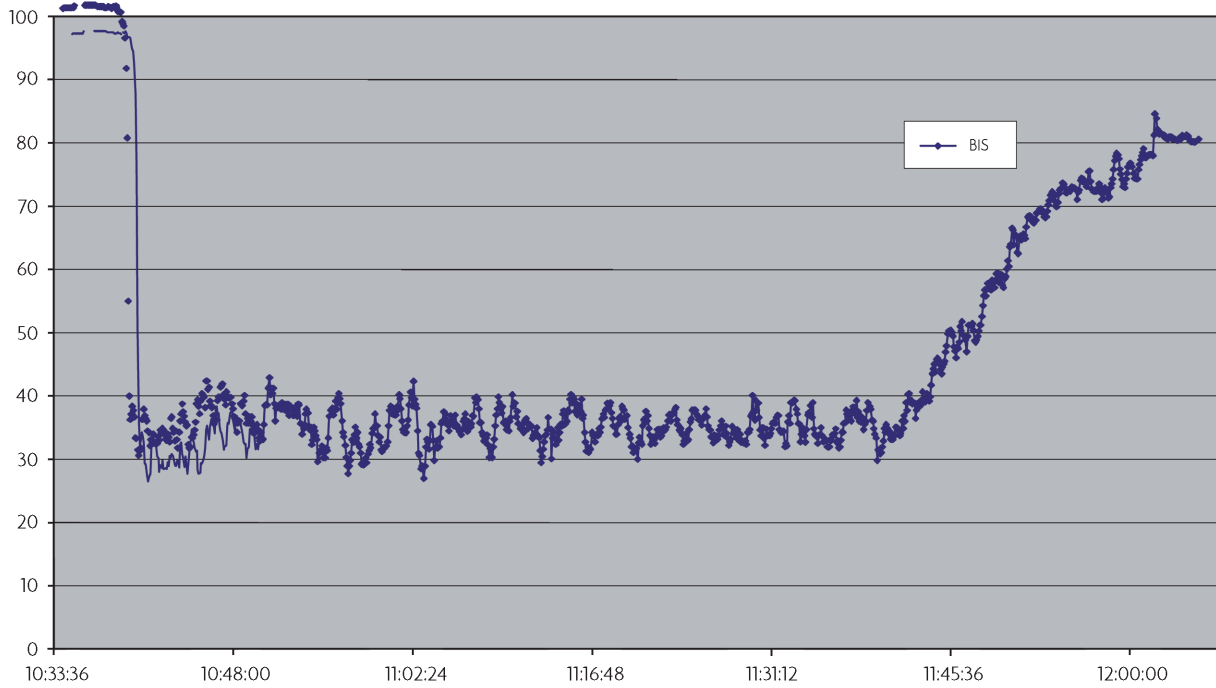
FIGUR 2 Klinisk eksempel på Bis-monitorering ved anæstesiindledning



Bis-monitoreringskurve omfattende induktionen og første del af anæstesen. Bis-index ses at falde fra vågen værdier omkring 97 til lave værdier mellem 30-40 i forbindelse med induktionen. Der er i forbindelse med induktionsdosis af hypnotikum indgivet muskelafslappende middel (non-depolariserende relaksans). I ventetiden på at relaksans har effekt, stiger Bis-index til 60-70. Patienten er givet supplerende doser hypnotikum flere gange, indtil anæstesen vurderes sufficient på baggrund af Bis-index.

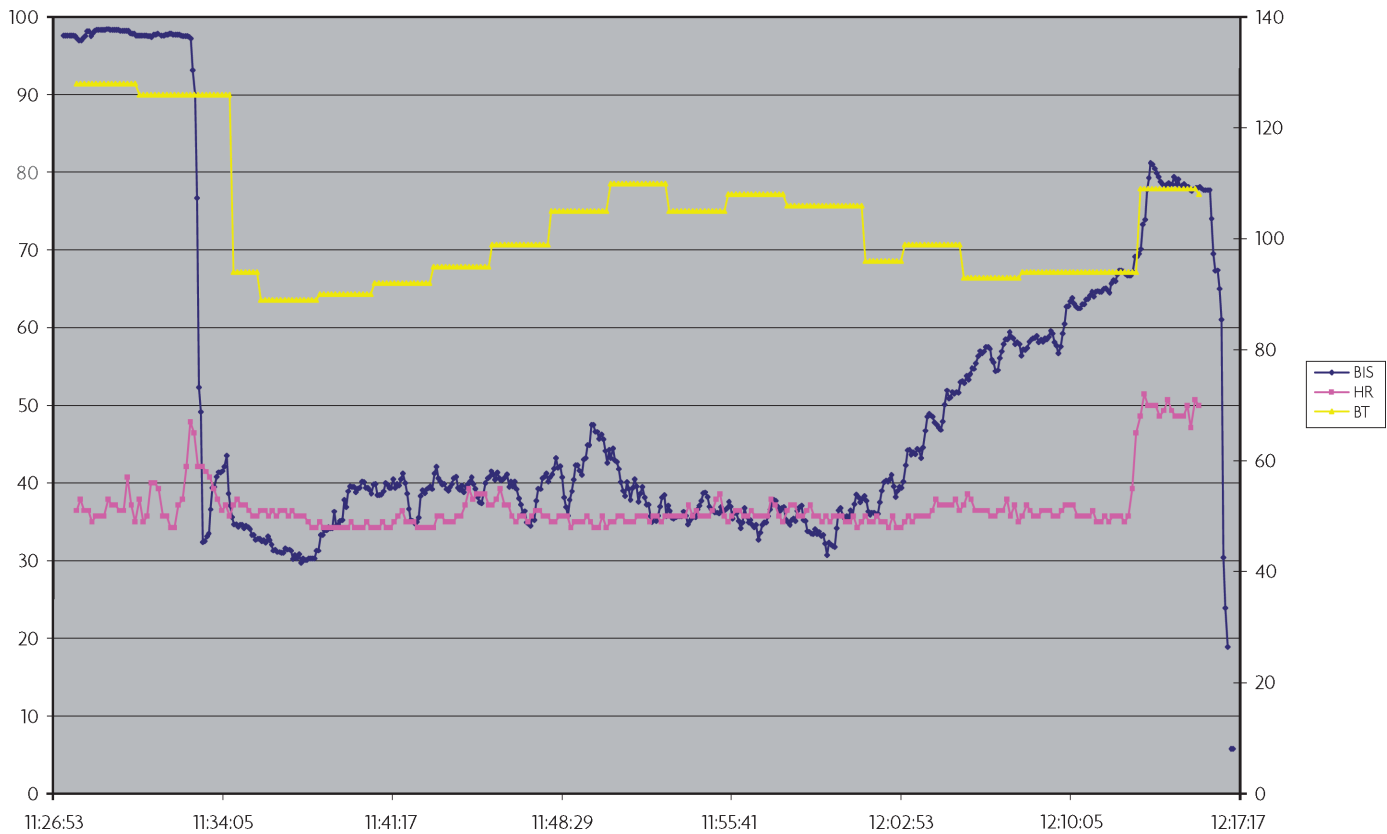
Anvendelse af Bis-monitoren har vist, at patienterne meget hurtigt får overfladisk anæstesi under induktionen, hvis thiopental (hurtigtvirkende barbiturat) benyttes i en engangsdosis. Muskelafslappende middel gives med henblik på intubation og har effekt efter et par minutter. Den hypnotiske virkning af thiopental er aftaget så meget efter et par minutter (pga. redistribution), at der er risiko for awareness under intubation og umiddelbart efter, hvis der ikke indgives supplerende doser thiopental 1-2 gange. Denne observation har været så markant, at det har givet anledning til ændrede vaner med større og flere doser thiopental ved indledning af anæstesi både med og uden Bis-monitorering.

FIGUR 3 Klinisk eksempel på Bis-monitorering og dyb anæstesi



Bis-monitoreringskurve hos 18-årig kvinde bedøvet til artroskopi. Patienten induceres kl 10.38 med propofol og alfentanil, og anæstesen vedligeholdes med infusion propofol/alfentanil. De indirekte tegn er anvendt til monitorering, mens Bis-index er blindet. Kirurgi-tid: 10.51 til 11.43, hvor infusion ophører. Ved induktionen falder Bis-index fra 97 til 30 og ligger herefter stabilt omkring 30 under operationen. Efter afbrydelse af infusionen stiger Bis-index som udtryk for aftagende hypnotisk niveau gradvist til 73 kl 12.02, hvor patienten kan vækkes. Vurderet ud fra Bis-monitoreringen har patienten været bedøvet dybere end nødvendigt, og der ses da også en forholdsvis lang opvågningstid på 19 minutter. Under vækning af patienten kan man følge stigningen i Bis-index og derved afpasse opvågningen til kirurgens afslutning. Ved TIVA vil opvågning først finde sted, når metabolisering eller redistribution af anæstesi midlerne har bragt serumkoncentrationen ned under det niveau, der kræves for at holde patienten sovende. Der er stor interindividuel variation i serumkoncentration opnået ved en given indgift, den hypnotiske effekt af en given serumkoncentration samt metaboliserings hastigheden af anæstesi midlet. Anvendelse af Bis-monitoren kan være en hjælp til dels at forebygge indgift af for høje doser anæstesi midler, dels at fremme tidlig afslutning af infusion. Stigningen i Bis-index er et udtryk for, hvor hurtigt patienten eliminerer de indgivne stoffer, og man kan derved få et indtryk af, hvor hurtigt patienten vil vågne. Stigning sker gradvist efter ophør af infusion, mens der i samme periode sjældent kan ses ændringer i de indirekte tegn på anæstesi dybde som puls og blodtryk.

FIGUR 4 Klinisk eksempel på Bis-monitorering og opvågningsfasen



31-årig mand bedøvet med propofol- og alfentanilbolus med efterfølgende infusion. Hjerterefvens og blodtryk vist på skala på højre akse, Bis index vist på venstre akse. Anæstesi startet kl 11.30, operation startet kl 11.43. På grund af stigende blodtryk er infusionshastigheden af alfentanil øget kl 11.50. Ophør af infusion kl 11.58, operation afsluttet kl 12.00, og patienten vågner kl 12.12. Bis-monitorering er foretaget blindet. Blodtryk (BT) og puls (HR) var uændrede i opvågningsfasen og gav derfor ingen vejledning i forhold til, hvor hurtigt patienten ville vågne. Bis-index steg derimod gradvist i opvågningsfasen. Det er vores erfaring, at det er muligt at tilpasse opvågningstidspunktet ret nøje til afslutningen af kirurgien ved benyttelse af Bis-monitoren, på trods af at Bis-monitoren prediction probability i denne fase af anæstesi ikke er fuldt afklaret (55, 56).

8.2 Konklusion vedrørende kliniske eksempler

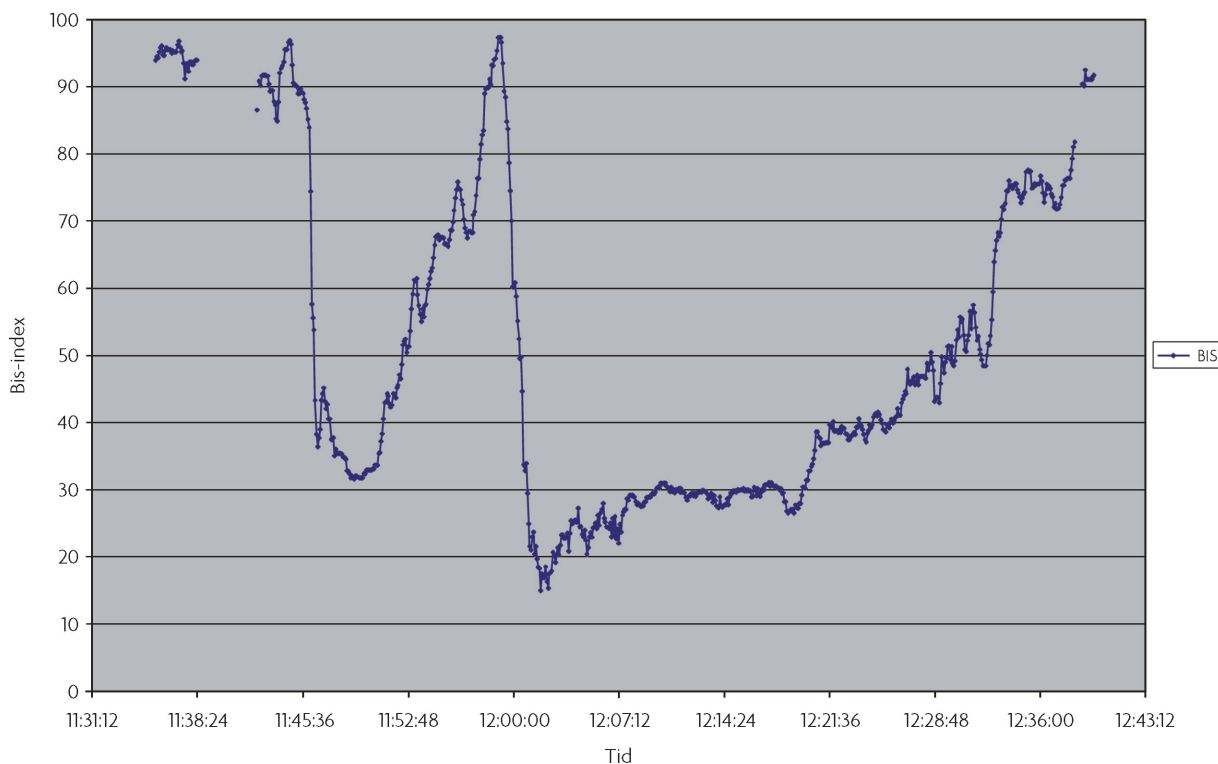
De kliniske eksempler har primært til formål at give læseren et indblik i selve monitoreringsmetodens kliniske anvendelse. Samtidig antyder eksemplerne en klinisk gevinst i form af muligheden for bedre at tilpasse anæstesi til den enkelte patient og det aktuelle indgreb.

9 Patienten

Ifølge en dansk spørgeskemaundersøgelse foretaget blandt elektive kirurgiske patienter vedrørende information, tilfredshed og angst ved anæstesi (146) var 13% af de patienter, der skulle i generel anæstesi, bange for at være vågne eller føle smerte under bedøvelsen. I en nyere undersøgelse fandt man, at angst for awareness var til stede hos endnu flere, nemlig 50% af de adspurgte (74). Patienttilfredshed er også evalueret i en større australsk undersøgelse omfattende 10.811 patienter interviewet dag 1 efter operation (9). Forfatterne fandt generelt en høj tilfredshed, men hos gruppen af ikke-tilfredse patienter var der en stærk sammenhæng mellem utilfredshed og awareness (odds ratio 54,9, 95% CI 15,7-191). Sammenhængen mellem utilfredshed og forekomsten af postoperative gener i form af smerter og kvalme/opkastning var ligeledes signifikant, men væsentlig mindre udtalt (odds ratio hhv. 3,94 og 4,09) (9).

Ved vor egen anvendelse af Bis-monitoren har vi haft ét tilfælde af awareness. Patienten blev bedøvet med propofol/alfentanil. Undervejs svigtede infusionspumperne uden at give alarm, og fejlen blev først opdaget, da patienten reagerede på kirurgien. Bis-monitoreringen blev foretaget blindet, men fejlen kunne være opdaget i tide, hvis Bis-index havde været tilgængelig for anæstetisten.

FIGUR 5 Klinisk eksempel med blindet Bis-monitorering og awareness



Bis-index falder ved induktionen fra 96 til 32, men stiger herefter gradvist til 75. Patienten vågner og bevæger sig kl 11.55 ved kirurgiens start. I forbindelse med at patienten vågner, stiger EMG, og Bis-index stiger yderligere til 97. Patienten falder atter i søvn på ny bolus propofol, og bis-index falder til under 20, men stabiliserer sig efterhånden omkring 30. Patienten havde bagefter eksplicit erindring og havde registreret noget i munden, og at han ikke kunne få luft (patienten blev ventileret med respirator via larynxmaske).

At en stor del af patienterne er bange for at være vågne eller føle smerte under anæstesi genfinder vi dagligt i vores kliniske arbejde, hvor vi ofte møder patienter, der spontant giver udtryk for denne bekymring. Søvnnybdemonitører, der nedsætter risikoen for awareness, kan i det præoperative forløb være medvirkende til at skabe øget tryghed for patienten. Derimod vil søvnnybdemonitør ikke kunne beskytte mod decideret fejlmedicinering, som f.eks. injektion af relaksans, før patienten sover. Det er vor erfaring, at infusionsslangerne til intravenøse anæstesimidler kan blive klemt eller gå fra hinanden, således at patienten ikke får den planlagte medicin. Hvis anæstetisten på dette tidspunkt er travlt optaget af andre forhold, kan det medføre awareness. I denne situation vil en søvnnybdemål-er kunne alarmere og forebygge awareness.

9.1 Fysiske forhold

Patienterne udsættes ikke for virkninger/bivirkninger fra søvndybdemonitorering, jf. afsnit 7, risikovurdering side 39. Yderligere er der ingen bivirkninger ved selve optagelsen af EEG/EMG/AEP, og patienten kan ikke mærke denne optagelse. Patienten har heller ingen gener ved udsættelse for lydstimuli, der afgives i området mellem 45-70 dB.

9.2 Sociale forhold

Patientens dagligdag påvirkes ikke af søvndybdemonitorering. Bis- og AEP-monitorering i ambulanseregion har alene vist marginale gevinster, herunder ingen gavnlig indflydelse på tid til udskrivelse. Vi forventer ikke, at indførelse af søvndybdemonitorering – uafhængig af monitortype – direkte vil afstedkomme væsentlige gevinster for patienternes sociale eller arbejdsmæssige liv. Det er dog værd at nævne, at de patienter, der ved anvendelse af søvndybdemonitorer undgår at opleve awareness, er skånet for de potentielt svære konsekvenser, dette kan afstedkomme, herunder social marginalisering. Ligeledes forventer vi, at den amerikanske undersøgelse om sammenhængen mellem dyb anæstesi og et-års mortalitet vil blive fulgt op (41). Her fandt man som tidligere omtalt, at kumuleret tid med dyb anæstesi (Bis-index < 45) var en selvstændig risikofaktor for død inden for et år efter anæstesi og operation. Hvis resultaterne bekræftes, vil dette betyde, at søvndybdemonitorering må blive en fast rutine ved generel anæstesi.

10 Etiske aspekter

Teknologien vurderes at være acceptabel for patienterne. Søvnnybdemonitorering skal ses som et supplement til eksisterende monitoreringsmetoder. Metoden er uden ubehag eller risiko og bidrager til at skabe tryghed i forbindelse med anæstesi. Risikoen for eventuel fejlfortolkning af resultaterne er ringe, mens de traditionelt anvendte indirekte metoder af anæstesidybden ofte er behæftede med fejl.

Anvendelse af søvnnybdemonitorer i den kliniske hverdag kan dog være behæftet med etiske problemer, hvis de benyttes med det primære formål at reducere forbruget af anæstesimidler. Til opnåelse af dette kan man stille efter en bestemt høj tærskelværdi under anæstesi. Idet ingen af de kommercielt tilgængelige monitorer er 100% sensitive i forhold til detektion af awareness, er der risiko for, at klinikerne i bestræbelserne på at reducere forbruget af anæstesimidler øger risikoen for awareness. Denne tilgang til anvendelsen kan i yderste konsekvens øge forekomsten af awareness, hvilket er yderst betænkeligt (75, 147). Såfremt søvnnybdemonitorer benyttes med det primære formål at sikre sufficient søvn under operation, vurderer vi, at der ikke er etiske betænkeligheder forbundet med metoden.

Søvnnybdemonitorer har udover en plads i den kliniske hverdag en stor plads i forskningen inden for anæstesiologi. Eksempler herpå er en sammenligning af to anæstesiformer (desfluran/TIVA) til langvarig kirurgi, hvor anæstesi i begge grupper blev styret ved hjælp af Bis. Man fandt, at der var hurtigere opvågningen med desfluran, signifikant mere PONV med desfluran, og at prisen på anæstesi med desfluran var 35 EU, mens anæstesi med TIVA kostede 59 EU (148). Et tilsvarende studie fandt de samme kvalitative forskelle ved kortvarig anæstesi (149). Et andet eksempel er studiet af interaktionen mellem propofol og sevofluran, hvor man fandt, at sevofluran under steady-state propofol anæstesi øgede propofolkoncentrationen signifikant, formentlig pga. ændret hæmodynamik med nedsat cardiac output, men uden ændring af den regionale iltmætning i hjernen (150).

Idet ethvert klinisk forsøg i Danmark under alle omstændigheder skal godkendes af etisk komite, ser vi ingen betænkeligheder ved anvendelse af denne teknologi i videnskabelig sammenhæng.

11 Organisationen

11.1 Struktur

Søvndybdemonitorering er principielt ønskelig hos alle patienter, som skal i generel anæstesi, subsidiært hos de kategorier, der er nævnt i afsnit 5, anvendelsesområde side 24. Patienter med høj risiko for awareness bedøves i enhver anæstesiaafdeling i hele landet, og behovet for søvndybdemonitorer er derfor ikke centraliseret til visse specialafdelinger. Teknologien bør af denne grund decentraliseres, så den kan tilbydes i alle anæstesiologiske afdelinger.

Indførelse af søvndybdemonitorering vil ikke ændre arbejdsfordelingen mellem sygehus og primær sundhedstjeneste, da sidstnævnte ikke er involveret i det anæstesiologiske arbejdsområde. Det er dog ønskeligt, om alment praktiserende læger kender til metoden med henblik på at skabe tryghed hos egne patienter i forbindelse med forestående operation. Ændringerne i forbindelse med indførelse af teknologien vil udelukkende være interne i anæstesiaafdelingerne, og der skabes ikke nye specialfunktioner. Søvndybdemonitorering skal ligesom de øvrige, traditionelle monitorerings-metoder varetages af alle anæstesilæger og sygeplejersker i afdelingen.

I forbindelse med indførelse af søvndybdemonitorering skal der udarbejdes interne vejledninger for læger og sygeplejersker, der omfatter indikationsområderne, så lægen allerede ved den præoperative samtale kan vurdere, om den aktuelle patient bør monitoreres, og yderligere informere patienten om metoden.

11.2 Personale

Ved indførelse af søvndybdemonitorering ændres arbejdsrutinerne kun, hvad angår den ekstra påsætning af elektroder og evt. høretelefoner og tilslutning af monitoren. Både anæstesilæger og sygeplejersker skal kunne anvende søvndybdemonitorer, og indførelsen vil ikke ændre på arbejdsfordelingen mellem faggrupperne.

Der vil i forbindelse med indførelsen være behov for undervisning og oplæring i brugen af apparatur og tolkning af resultater. Søvndybdemonitorer er meget enkle at anvende, og kort instruktion vil sætte brugeren i stand til at benytte monitorerne. Teoretisk undervisning af 1-2 timers varighed vedrørende den teoretiske baggrund for målemetoden, effektivitetsmål, muligheder og mål med monitoreringen samt risiko for fejl ved fortolkning af index anses for tilstrækkelig. Efter indhentning af egne erfaringer vurderes det at være optimalt at lave opfølgende undervisning af ca. 1 times varighed med henblik på at løse eventuelle problemer eller tvivlsspørgsmål. Herefter kan søvndybdemonitorering indgå på lige fod med den øvrige monitorering hos de udvalgte patientgrupper.

Indførelsen har ingen beskæftigelsesmæssige konsekvenser. Det tager kun nogle få minutter at iværksætte monitoreringen, og den griber hverken forstyrrende eller tidsforlængende ind i det operative forløb.

Indførelsen af nye monitoreringsmetoder i det anæstesiologiske speciale har tidligere givet indirekte gevinster i form af øget indsigt i de fysiologiske påvirkninger, anæstesen forårsager. Dette er også tilfældet for søvndybdemonitorer.

11.3 Miljø

Søvndybdemonitorering medfører ingen arbejdsmiljømæssig risiko. Apparaterne er så beskedne af størrelse, at de uden besværligheder kan passe ind på en hvilken som helst operationsstue.

Der er ingen risiko for det ydre miljø. De anvendte engangssensorer indebærer så vidt vides ingen miljømæssige problemer. Selve monitoren giver samme eller endog mindre belastning af miljøet som enhver anden computer gør i forbindelse med produktion og destruktion.

Det er vist, at anvendelse af Bis- entropi- eller AEP-monitører marginalt reducerer forbruget af anæstesimidler, hvilket i sig selv reducerer den miljømæssige belastning fra disse stoffer.

12 Økonomien

12.1 Samfundsøkonomi

Ud over investerings- og driftsomkostninger ved apparaturet er der ingen omkostninger for samfundet forbundet med indførelsen af søvndybdemonitoren. Der er ingen udgifter til anlæg, ændret struktur i anæstesiaafdelingerne eller til arbejds løn. Undervisning af anæstesi læger og sygeplejersker forventes at kunne foregå inden for den normale arbejdstid, idet de fleste anæstesiaafdelinger i forvejen har afsat fast tid til undervisning.

Den samfundsmæssige gevinst er at finde i lavere forekomst af awareness, marginalt lavere udgifter til anæstesi midler og øget trykthed for patienterne.

Størrelsesordenen af mulige besparelser kendes fra større udenlandske undersøgelser og en metaanalyse, men afhænger i udtalt grad af hvilken type søvndybdemonitor, der anskaffes, idet både anskaffelsespriser og i særdeleshed driftsomkostningerne varierer meget. Liu's metaanalyse (32) »Effects of Bispectral monitorering on ambulatory anesthesia«, hvor hovedparten af anæstesi erne blev udført med propofol/alfentanil, propofol/remifentanil eller sevofluran/fentanyl, viste, at Bis-monitorering gennemsnitligt reducerer forbruget af anæstesi middel med 19%. Idet de gængse typer anæstetika anvendt i daglig klinik i Danmark er repræsenteret i metaanalysen, har vi valgt at anvende den der fundne 19% besparelse i vores beregninger, selv om andre undersøgelser har vist større reduktion i forbruget af sevo- og desfluran (24, 30). Reduktion af opvågningstiden eller opholdstiden i opvågningsafsnittet er så beskeden, at der ikke kan forventes reduktion i udgifter til anæstesi- eller opvågningspersonale (32).

12.2 Driftsøkonomi

Beregninger af driftsøkonomien er foretaget for de 3 forskellige søvndybdemonitører omtalt i de øvrige afsnit, idet vi fra litteraturen ved, at entropimonitoren koster det samme som Bis-monitoren, både i anskaffelse og drift (84). Alle priser er eksklusiv moms.

Bis-monitor fra Dameca, Islevdavej 211, 2610 Rødovre (oplysninger indhentet fra Dameca, Danmark)

Ved indkøb af Aspect A2000 Bis-monitor kan der opnås mængderabat:

Ved køb af 3 monitorer er prisen:	50.350,00 kr./stk.
Ved køb af 6 monitorer er prisen:	47.850,00 kr./stk.
Ved køb af 12 monitorer er prisen:	45.500,00 kr./stk.

Tilhørende engangs elektrodestrips: 25 stk til 3.125 kr., dvs. 125 kr. pr patientmåling.

Afhængig af forbruget kan prisen reduceres til 100 kr. pr sensor. Bis-monitoren's specialsensor kan ikke erstattes af gængs anvendte og billigere EKG-elektroder.

Aspect Medical Systems har en semi-flergangs sensor under udvikling, der forventes at reducere prisen med ca. 40% – sensoren er dog ikke frigivet til salg.

Cerebral State Monitor fra Danmeter, Kildemosevej 13, 5000 Odense (oplysninger indhentet fra Danmeter, Danmark)

CS-monitor leveret i plastik kuffert inklusive 25 elektroder:	16.200,00 kr./stk.
Danmeter Neuro Sensor (EEG snap type):	4,00 kr./stk.
Forbrug pr. patientmåling: 3 stk., dvs.	12,00 kr.

Det er muligt at anvende en hvilken som helst form for elektrode ved CS-monitorering – dog skal den ene af de tre elektroder pr. patientmåling være lille, idet den skal kunne placeres på hudområdet bag øreflippen.

AEP-II monitor fra Danmeter, Kildemosevej 13, 5000 Odense (oplysninger indhentet fra Danmeter, Danmark)

Anskaffelsespris der indbefatter 1 sæt høretelefoner:	39.900,00 kr./stk.
Danmeter Neuro Sensor (EEG snap type):	4,00 kr./stk.
Forbrug pr. patientmåling: 3 stk., dvs.	12,00 kr.
Omkostninger til udskiftning af høretelefoner ca. 300 kr./stk. (1 pr. monitor/år).	

12.2.1 Forudsætninger for beregning

Vi har valgt at foretage beregninger for to scenarier: Det første forudsætter, at søvndybde-monitorering primært skal anvendes på de indikationer, som er omtalt i afsnittet anvendelsesområder; dvs. monitorering skal omfatte patienter i højrisikogruppen samt patienter, der bedøves med længerevarende TIVA og relaxeres, samt patienter, der får foretaget laparoskopisk kirurgi eller kirurgi i hovedhalsregionen, idet disse grupper ud fra en teoretisk betragtning har en forøget risiko for huskeanæstesi. Skønsmæssigt vil monitorering i dette scenarie omfatte ca. halvdelen af de patienter, der bedøves i en typisk anæstesiologisk afdeling. I det andet scenarie har vi valgt at foretage beregninger for monitorering af alle patienter i generel anæstesi.

Vi har i beregningerne valgt at se bort fra diskontering, fordi vi har anvendt flere skøn og dermed har måttet acceptere en ikke ubetydelig usikkerhed i beregningerne.

Konkrete aktivitetstal og medicinudgifter fra Anæstesiologisk afdeling, Vejle Sygehus, danner grundlag for beregning af omkostninger ved anvendelse af søvndybde-monitorering, men kan tvangsfrit benyttes til at estimere omkostningerne andre steder i Danmark.

Vi har anvendt udtræk fra patientdatasystemet (Grønne System) af alle patienter, der i 2003 og 2004 var i generel anæstesi og i kombinationsanæstesi til at bestemme antal patienter – her 9.050 patienter årligt, således at 4.525 patienter (scenarie 1) eller 9.050 patienter (scenarie 2) forventes monitoreret.

Hvor mange monitorer er nødvendige for at opfylde monitoreringskravene? På Vejle og Give Sygehus har vi dagligt 14-16 operationslejer i drift. Vi skønner, at der som minimum er brug for 8 monitorer til at dække det basale monitoreringsbehov omtalt i scenarie 1. Hvis man derimod vælger at monitorere alle patienter, som nævnt i scenarie 2, skal man på Vejle og Give Sygehus anskaffe 16 monitorer.

12.2.2 Investering i og drift af monitorer

TABEL 3
Investerings- og afskrivningsomkostninger for monitorer

	Aspect A 2000	CS-Monitor	AEP A-line ARX monitor
Stykpris ¹	47.850 kr.	16.200 kr.	39.900 kr.
8 monitorer	382.800 kr.	129.600 kr.	319.200 kr.
Årlig afskrivning af monitorer (5 års afskrivningsperiode)	76.560 kr.	25.920 kr.	63.840 kr.
Stykpris ¹	45.500 kr.		
16 monitorer	728.000 kr.	259.200 kr.	638.400 kr.
Årlig afskrivning af monitorer (5 års afskrivningsperiode)	145.600 kr.	51.840 kr.	127.680 kr.

¹ Oplyst af producent.

TABEL 4
Årlige driftsudgifter ved brug af monitorer

	Aspect A 2000 – forventet ny pris på sensorer ³	Aspect A 2000 – nuværende mindstepris	CS-Monitor	AEP A-line ARX monitor
Stykpris sensorer ¹	60 kr.	100 kr.	12 kr.	12 kr.
Årlig udgift til 4525 ptt.	271.500 kr.	452.500 kr.	54.300 kr.	54.300 kr.
Udgift til 8 høre-telefoner ²				2.400 kr.
Årlig driftsudgifter i alt	271.500 kr.	452.500 kr.	54.300 kr.	56.700 kr.
Årlig udgift til 9050 ptt.	543.000 kr.	905.000 kr.	108.600 kr.	108.600 kr.
Udgift til 16 høre-telefoner ²				4.800 kr.
Årlig driftsudgifter i alt	543.000 kr.	905.000 kr.	108.600 kr.	113.400 kr.

1 Oplyst af producent.

2 Kun AEP A-line ARX monitor.

3 Forventet ny pris på semi-flergangs sensorer – ikke p.t. introduceret på markedet.

TABEL 5
Samlede årlige udgifter til (driftsudgifter + årlig afskrivning)

	Aspect A 2000 – forventet ny pris på sensorer	Aspect A 2000 – nuværende mindste pris	CS-Monitor	AEP A-line ARX monitor
Årlig afskrivning (8 monitorer)	76.560 kr.	76.560 kr.	25.920 kr.	63.840 kr.
Årlig udgift til 4525 ptt.	271.500 kr.	452.500 kr.	54.300 kr.	56.700 kr.
Samlede årlige driftsomkostninger	348.060 kr.	529.060 kr.	80.220 kr.	120.540 kr.
Årlig afskrivning (16 monitorer)	145.600 kr.	145.600 kr.	51.840 kr.	127.680 kr.
Årlig udgift til 9050 ptt.	543.000 kr.	905.000 kr.	108.600 kr.	113.400 kr.
Samlede årlige driftsomkostninger	688.600 kr.	1.050.600 kr.	160.440 kr.	241.080 kr.

12.2.3 Medicinomkostninger

De årlige, faktiske medicinudgifter til anæstesi på Vejle og Give Sygehus er vist for de anæstesimidler, hvis forbrug forventes reduceret ved anvendelse af søvndybde monitorering.

TABEL 6
Årlige faktiske udgifter til anæstesimidler (intravenøse hypnotika, inhalationsmidler og opioider) samt forventet årlig besparelse (19% reduktion) ved anvendelse af søvndybde monitor til enten halvdelen af patienterne eller til alle patienterne

Farmakon	Årlig udgift ¹	Årlig besparelse (8 monitorer)	Årlig besparelse (16 monitorer)
Sevofluran	360.616,24 kr.	34.258,54 kr.	68.517,09 kr.
Desfluran	10.741,50 kr.	1.020,44 kr.	2.040,89 kr.
Propofol	608.144,80 kr.	57.773,76 kr.	115.547,51 kr.
Fentanyl	19.464,34 kr.	1.849,11 kr.	3.698,22 kr.
Alfentanil	31.585,11 kr.	3.000,59 kr.	6.001,17 kr.
Remifentanil	641.144,80 kr.	60.908,76 kr.	121.817,51 kr.
Sufentanil	2.446,54 kr.	232,42 kr.	464,84 kr.
Total	1.674.143,33 kr.	159.043,62 kr.	318.087,23 kr.

1 Udgifter 2004 ifølge Apotekets forbrugslistes.

TABEL 7

Samlede udgifter ved anvendelse af monitorer inklusive forventet medicinbesparelse

	Aspect A 2000 monitor – forventet ny pris*	Aspect A 2000 monitor – nuværende pris	CS-Monitor	AEP A-line ARX monitor
Årlige omkostninger (afskrivning og drift af 8 monitorer)	348.060 kr.	519.400 kr.	76.890 kr.	112.260 kr.
Årlig medicinbesparelse	159.044 kr.	159.044 kr.	159.044 kr.	159.044 kr.
Samlet årlig merudgift ved anvendelse af søvndybdemonitor	189.016 kr.	370.016 kr.	-78.824 kr.	-38.504 kr.
Gennemsnitlig merudgift pr. patient ved brug af monitor	42 kr.	82 kr.	-17 kr.	-9 kr.
Årlige omkostninger (afskrivning og drift af 16 monitorer)	688.600 kr.	1.050.600 kr.	160.440 kr.	241.080 kr.
Årlig medicinbesparelse	318.087 kr.	318.087 kr.	318.087 kr.	318.087 kr.
Samlet årlig merudgift ved anvendelse af søvndybdemonitor	370.513 kr.	732.513 kr.	-157.647 kr.	-77.007 kr.
Gennemsnitlig merudgift pr. patient ved brug af monitor	41 kr.	81 kr.	-17 kr.	-9 kr.

* Forventet ny pris på semi-flergangssensorer – ikke p.t. introduceret på markedet.

Det skal anføres, at den procentvise besparelse på medicinforbruget er fundet i en metaanalyse af resultater fra udenlandske studier vedr. dagkirurgi (32). Vi benytter de samme farmaka i Danmark, men fordelingen af kortevarende og længerevarende anæstesi kan have betydning, idet vi formoder, at besparelsen er relativt mindre ved langvarig anæstesi, fordi der medgår relativt meget medicin til indledningen af en anæstesi.

12.3 Konklusion vedrørende driftsøkonomi

Anvendelse af Bis-monitoren Aspect A2000 er forbundet med en betragtelig merudgift, hvilket skyldes at monitoren er dyrere i indkøb, samt at de engangssensorer, der skal anvendes, er dyrere end de elektroder, der skal bruges til de to øvrige monitorer. Selvom billigere semi-flergangssensorer, der vil nedsætte driftsomkostningerne, forventes introduceret på markedet, er anvendelse af Aspect A2000 fremdeles forbundet med en betydelig merudgift.

En større metaanalyse omfattende Bis-monitorering i ambulanseregion (32), omtalt i afsnittet Anvendelsesområde s. 24, viste, at brug af Bis-monitorering kostede 5,55 US dollars/patient (ca. 35 kr.). I vores beregninger koster Bis-monitorering 41-82 kr. pr. patient; den højere pris i nærværende beregninger skyldes, at vi har inkluderet anskaffelsesprisen for monitorerne i modsætning til beregningerne i metaanalysen.

Anvendelse af CS-monitoren eller AEP-monitoren er begge forbundet med en nettobesparelse; dog mest udtalt for CS-monitoren. Producenten af CS-monitoren har fremlagt en beregning af omkostningerne ved anvendelse af monitoren. Denne viser i lighed med vores beregninger, at anvendelse af CS-monitoren potentielt er forbundet med en nettobesparelse.

Hvis vores antagelse om 19% besparelse i medicinforbruget ikke holder, vil der blive tale om meromkostninger svarende til intervallet mellem de årlige omkostninger (drift og afskrivning) og den samlede merudgift, som begge er anført i tabel 7. Vore beregninger giver derfor en mulighed for at estimere inden for hvilken udgiftsramme, man vil kunne indføre søvndybdemåling i den enkelte afdeling.

13 Svar på spørgsmål i problemformulering

Kan anvendelse af en af de tilgængelige søvndybdemonitorer forebygge awareness under anæstesi?

Den ideelle monitor til detektion af en hændelse, der optræder med lav hyppighed, hvilket er tilfældet for huskeanæstesi, skal have både høj sensitivitet og høj specificitet, og måleresultatet for patienter med huskeanæstesi og patienter uden huskeanæstesi bør ideelt set aldrig overlappe.

Alle fire monitorer vurderes at være effektive monitorer til at følge og justere anæstesidybden, idet prædiktions sandsynlighederne på disse områder er høje (selv om der fortsat kun er få studier vedr. CS-monitoren). Monitorerne kan imidlertid ikke sikkert forudsige reaktion på smertefulde stimuli ved anæstesi med hypnotikum med eller uden opioid. Prædiktionsværdierne på de enkelte områder er opnået ved klinisk kontrollerede forsøg med standardiserede forsøgsomstændigheder. Det er derfor uvist, om monitorerne kan præstere lignende prædiktionsværdier, når de anvendes i daglig klinisk praksis, hvor omstændighederne ikke er kontrollerede.

De fire monitorer er vist at kunne identificere statistisk signifikante forskelle i anæstesidybde ved veldefinerede anæstetiske omstændigheder i patientpopulationer. Ingen af monitorerne har imidlertid tilstrækkelig høj sensitivitet eller specificitet til, at de i klinisk praksis kan anses for definitive metoder til at identificere anæstesidybden hos den enkelte patient. Monitorerne bør opfattes som supplement til de traditionelt anvendte parametre, og data skal fortolkes omhyggeligt med samtidig opmærksomhed på de sædvanlige, indirekte kliniske tegn.

Der foreligger imidlertid substantiel dokumentation, både i klinisk kontrollerede forsøg omfattende højrisiko patienter og i forsøg med historisk kontrol omfattende en generel patientpopulation, for, at standardmonitorering suppleret med Bis-monitorering signifikant reducerer forekomsten af huskeanæstesi (11, 73). Vi vurderer, at denne gevinst er så væsentlig, at den som minimum bør føre til obligatorisk brug af søvndybdemonitorering i de i anvendelsesområdet nævnte højrisiko grupper. På grund af den dokumenterede effekt finder vi endvidere, at søvndybdemonitorering bør overvejes anvendt hos alle patienter, også patienter tilhørende lavrisiko gruppen. Vi finder det imidlertid indiceret og ønskeligt, om monitorernes effekt registreres og opgøres i en medicinsk multicenter evaluering.

Kan monitorerne bidrage til lavere forbrug af anæstesimidler og derved hurtigere og mindre komplikationsfyldt opvågningsfase?

En større metaanalyse har vist, at anvendelse af Bis-monitoren i dagkirurgisk regi potentielt er forbundet med 19% reduktion i medicinforbruget (32). Lignende metaanalyser findes ikke for hverken AEP- eller CS-monitoren, selv om enkelte studier antyder, at også AEP-II monitoren reducerer forbruget af anæstesimidler betydeligt (24, 30).

Bis- eller AEP-monitoren har ikke kunnet bidrage substantielt til forbedret eller forkortet opvågningsfase. Lignende analyser for CS-monitoren er ikke tilgængelige, men da denne monitor forventes at have nogenlunde samme funktionsniveau som Bis-monitoren, skønner vi, at anvendelse af denne monitor heller ikke vil være forbundet med væsentlig forbedret eller forkortet opvågningsfase. Dette skal dog dokumenteres.

Er anvendelse af søvndybdemonitorer omkostningseffektiv?

På baggrund af de økonomiske beregninger kan det konkluderes, at både anvendelse af CS-monitoren og AEP-monitoren er omkostningseffektive – for begge monitorers vedkommende kan man under forudsætning af en gennemsnitlig medicinbesparelse på 19% forvente en samlet årlig besparelse. Anvendelse af Bis-monitoren er imidlertid forbundet med en merudgift på 189.000-730.000 kr. pr. år svarende til en merudgift på 41-82 kr./patient. Omkostningerne ved anvendelse af entropimonitoren vil svare til omkostningerne ved Bis-monitoren (84).

I Danmark udføres årligt ca. 350.000 anæstesier, hvoraf det anslås, at ca. 65% er generelle, dvs. 227.500 generelle anæstesier. Med udgangspunkt i en incidens af awareness på 0,1-0,2% (1, 8, 9) må der årligt forekomme omkring 225-450 huskeanæstesier i Danmark. Søvnnybdemonitorering er forbundet med en absolut risikoreduktion på 74% (11). Hvis vi rent hypotetisk forestiller os, at alle tilfælde af awareness ville forekomme i de patientgrupper, vi som minimum har anbefalet monitoreret, kan søvnnybdemonitorering skønsvist forebygge 168-337 tilfælde af awareness i Danmark pr. år. Igen skal vi gøre opmærksom på, at dette resultat kun er dokumenteret for Bis.

Et estimat over udgifter forbundet med hvert tilfælde af awareness, der forebygges med anvendelse af søvnnybdemonitorering, tager udgangspunkt i data fra Anæstesiologisk afdeling, Vejle Sygehus. På denne afdeling er der som minimum indikation for monitorering af 4.525 patienter med moderat – høj risiko for awareness. Risiko for awareness i denne gruppe er 0,1-0,2% (1, 8, 9), og der kan således forventes 4-9 tilfælde af awareness pr. år. Med en 74% absolut risikoreduktion (11) ved benyttelse søvnnybdemonitorering kan det forventes, at 3-6 tilfælde undgås. Anvendelse af CS- eller AEP-monitoren er ikke forbundet med ekstra udgifter, mens anvendelse af Bis-monitoren vil koste minimum 28.200 kr. pr. forebygget awareness-tilfælde. Det samme vil gælde for entropimonitoren. Hvis man ikke tror på, at man kan opnå en medicinbesparelse ved brug af søvnnybdemonitor, vil prisen pr. undgået tilfælde under de samme forudsætninger som ovenfor nævnt beløbe sig til mellem 11.500 og 23.000 kr. for CS-monitoren og til mellem 16.800 og 33.600 kr. for AEP-monitoren, mens prisen ved brug af Bis vil være mellem 52.000 og 155.000 kr.

Umiddelbart er denne udgift beskeden, når det tages i betragtning, hvor store udgifter ét enkelt tilfælde af awareness med svære psykiske følger kan koste samfundet i form af udgifter til behandling af psykiske sequelae og overførselsindkomster (vi har ikke generelle tal herfor, men kender til en patient, som har fået tilkendt en erstatning på mere end én million kroner).

Er anvendelse af det spontane EEG og det stimulusudløste EEG ligeværdig ved søvnnybdemonitorering?

Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for, at en type monitor er væsentlig bedre end en anden. Der er imidlertid betydelig dokumentation for, at både monitorer baseret på det spontane EEG og det stimulusudløste EEG effektivt kan anvendes til måling af søvnnybde ved anæstesi. Monitorerne må på nuværende tidspunkt betragtes som ligeværdige, om end de ikke er identiske.

Et enkelt studium påpeger imidlertid en forbedret effektivitet i form af højere prediction probability, hvis Bis- eller AEP-monitoren anvendes i kombination med måling af anæstesimiddelkoncentrationen (65). En endelig afklaring af, i hvilken grad effektivitetsmålene prediction probability og sensitivitet/specifisitet vil blive forbedret ved anvendelse af en sådan monitoreringsstrategi, foreligger ikke endnu.

Kan søvnnybdemonitorering bidrage til øget patienttilfredshed med anæstesiforløbet?

Der foreligger ikke egentlige patienttilfredshedsundersøgelser, der omfatter brugen af søvnnybdemonitorer. Vi ved dog fra interview foretaget blandt 10.811 patienter dag 1 efter anæstesi (9), at der hos gruppen af ikke-tilfredse patienter var stærk sammenhæng mellem utilfredshed og awareness. En sammenhæng, der var betydelig mere udtalt end for andre postoperative gener i form af smerter og kvalme/opkastning. Yderligere ved vi fra en dansk spørgeskemaundersøgelse foretaget blandt elektive kirurgiske patienter vedrørende information, tilfredshed og angst ved anæstesi (146), at 13% af de patienter, der skulle i generel anæstesi, var bange for at være vågne eller føle smerte under bedøvelsen. I en nyere undersøgelse fandt man, at angst for awareness var tilstede hos endnu flere, nemlig 50% af de adspurgte (74).

Vi ved yderligere på baggrund af både en klinisk kontrolleret undersøgelse (11) og en undersøgelse med anvendelse af historiske kontrolldata (73), at anvendelse af Bis-monitor i betydelig grad kan nedsætte risikoen for awareness.

Vi vurderer derfor, at indførelse af søvndybdemonitorering i den daglige klinik hos de grupper, som er omtalt under anvendelsesområde, eller alternativt hos alle patienter, sandsynligvis vil være ledsaget af større patienttilfredshed, herunder mindsket angst for at være vågen under bedøvelse.

Man kan angribe vort synspunkt, fordi evidensen for reduktion af hyppigheden af awareness kun gælder for Bis-monitoren. Imidlertid er både AEP- og entropimonitoren så valideret, at vi synes, at sandsynligheden for en lignende effekt af dem er tilstrækkelig stor til, at vi kan anbefale dem indført. Vedr. CS-monitoren indicerer de første 7 publicerede arbejder en lignende effektivitet for denne monitor.

14 Samlet konklusion

De fleste mennesker udsættes for generel anæstesi en eller flere gange i deres tilværelse. Under generel anæstesi fratages patienten kontrollen over egen krop. De livsvigtige kardiovaskulære og respiratoriske funktioner og ansvaret for, at patienten sover og er smertefri under det kirurgiske indgreb, lægges i hænderne på anæstesilægen og anæstesisygeplejersken. Vi har omfattende monitorerings- og reguleringsmuligheder af de kardiovaskulære og respiratoriske forhold, mens monitorering af søvn og smertefrihed hidtil har været indirekte, vurderet ud fra puls, blodtryk, pupilforhold, tåreflod, sved og bevægelse. Ved mange typer af operative indgreb og flere kategorier af patienter er disse indirekte tegn forbundet med betydelig usikkerhed med henblik på vurdering af søvndybde og smertefrihed. På baggrund af disse vanskeligheder er det relativt almindeligt at give store mængder anæstesi midler for at være sikker på, at patienten sover. Konsekvensen heraf er, at mange patienter overbedøves, mens awareness alligevel forekommer.

Søvndybdemonitorer er konstrueret til monitorering af søvndybde under anæstesi og omfatter monitorer, der anvender det spontane EEG eller et stimulusudløst EEG til beregning af søvndybde-index. Søvndybdemonitorering skal ses som supplement til allerede eksisterende monitoreringsmuligheder og bør ikke forekomme som alenestående monitorering.

Baseret på en lang række udenlandske og enkelte danske undersøgelser finder vi, at Bis-, entropi- eller AEP-monitorer er nyttige til justering af anæstesidybden, idet alle monitorer har høj sandsynlighed for korrekt at detektere forskellige grader af søvn. Evidensen for CS-monitoren er på nuværende tidspunkt begrænset, men de første publicerede arbejder tyder på en lignende effektivitet, ligesom data fra producenten antyder, at monitoren effektivitet kan sammenlignes med Bis-monitoren. Flere uafhængige videnskabelige arbejder omfattende CS-monitoren forventes publiceret inden for nærmeste fremtid.

Ingen af monitorerne er i stand til sikkert at forudsige reaktion på smertefulde stimuli, hverken ved anvendelse af hypnotika alene eller i kombination med opioider. Ingen af monitorerne har tilstrækkelig høj sensitivitet eller specificitet til, at de i klinisk praksis kan anses for definitive metoder til at identificere anæstesidybden eller søvndybden hos den enkelte patient. Monitorerne bør opfattes som supplement til de traditionelt anvendte parametre, og data skal fortolkes omhyggeligt med samtidig opmærksomhed på de sædvanlige, indirekte, kliniske tegn.

Til gengæld foreligger der substantiel videnskabelig evidens, både i form af klinisk kontrolleret forsøg og forsøg med historisk kontrol, der viser, at anvendelse af Bis-monitoren signifikant og betydeligt reducerer forekomsten af awareness i højrisikogrupper.

Idet monitorernes effektivitet og effekt er veldokumenteret, vurderer vi, at søvndybdemonitorering som supplement til standardmonitorering som et absolut minimum skal omfatte alle patienter i højrisikogrupper med henblik på reduktion af awareness. Såfremt økonomien tillader det (og det gør den ved valg af AEP- eller CS monitoren), bør monitoreringen endvidere tilbydes de øvrige patientgrupper, der skal i generel anæstesi.

De økonomiske konsekvenser af anvendelse af søvndybdemonitorer er kendt fra dagkirurgisk regi, hvor monitoreringen er forbundet med mindsket medicinforbrug. Denne potentielle besparelse betyder, at både CS- og AEP monitoren er forbundet med en nettobesparelse, hvorimod Bis monitoren er forbundet med betydelige merudgifter.

Hvilken monitor, den enkelte afdeling vælger at anvende, må i vid udstrækning bero på skøn og temperament. Er økonomien mindre afgørende, og ønsker man en monitor med meget tung evidens bag sig, bør man vælge Bis-monitoren. Vægtes en rentabel økonomi tungere, er det muligt at vælge AEP- eller CS-monitoren.

Søvndybdemonitorering med Bis-monitor er aktuelt underkastet nøjere analyse, idet der i Cochrane regi er et systematisk review under udarbejdelse: »Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery« (151). Vi ser frem til yderligere viden og overblik efter publikation af dette Cochrane review, som oprindeligt var forventet publiceret i 2004, men er blevet forsinket. Det vides ikke, hvornår det kan forventes publiceret. Desværre omfatter dette systematiske review kun Bis-monitoren og ikke de øvrige monitorer, som er evalueret i denne rapport.

Effektmålene med hensyn til reduktion af awareness og medicinbesparelse er imidlertid endnu ikke eftervist ved evaluering af monitorerne i daglig klinisk praksis. Vi finder det væsentligt, at disse effekter registreres og evalueres i daglig klinisk praksis ved brug af alle monitorerne. Dette kunne foregå i et dansk multicenter medicinsk evalueringsforsøg.

15 Metode

15.1 Litteratursøgning

Vi foretog søgninger i MedLine database (op til 28.10.2006) og anvendte følgende søgetermer:

Awareness (MeSH) AND Bispectral index OR Bis index

Awareness (MeSH) AND Bispectral index OR Bis index AND RCT (MeSh)

General anesthesia (MeSH) AND Bispectral index OR Bis index

General anesthesia (MeSH) AND Bispectral index OR Bis index AND Randomized Controlled Trial (RCT) (MeSH)

General anesthesia (MeSH) AND Bispectral index OR Bis index i kombination med et af følgende søgeord: Propofol, sevofluran, fentanyl, alfentanil, remifentanil, nitrous oxide.

Bis index OR bispectral index AND cost effectiveness (MeSH)

Ovenstående søgestrategier blev gentaget, hvor Bispectral/Bis index blev erstattet med hver af følgende seks termer:

Evoked potential, Auditory (MesH) eller AEP

Narcotrend

Spectral entropy

Cerebral state monitor

Patient state index

SNAP

Abstracts blev gennemlæst og relevante artikler blev udvalgt på baggrund heraf, idet metaanalyser fik første prioritet, RCT anden prioritet og herefter eksplorative, deskriptive studier. Referenceliste for hvert studium blev manuelt gennemgået med henblik på yderligere relevante studier.

Vi foretog en søgning i Cochranes centrale register for kontrollerede forsøg, Cochrane database for systematiske reviews og databasen med abstracts om cost effectiveness (01.01.1996-01.10.2005) og anvendte følgende søgetermer:

General anesthesia AND bispectral index OR bis-index

Søgningen blev gentaget, hvor Bispectral/Bis index blev erstattet med hver af følgende seks termer:

Evoked potential, Auditory (MesH) eller AEP

Narcotrend

Spectral entropy

Cerebral state monitor

Patient state index

SNAP

Vi har endvidere søgt hjemmesiden for American Society of Anesthesiology, fordi vi vidste, at der fandtes en rapport udarbejdet til amerikanske anæstesiologer. Vi har ikke tillagt denne rapport afgørende betydning, fordi de medikolegale forhold i USA er så anderledes. Hvis man anbefaler en monitor benyttet, og den pågældende anæstesiolog/anæstesisygeplejerske ikke har en ved hånden, vil man kunne rammes meget hårdt. Sådanne forhold plejer at have stor indflydelse på de amerikanske rekommandationer.

Vi har begrænset søgningen til engelsksproget litteratur og studier på mennesker i dette arbejde.

Vi har ikke medtaget alle referencer i litteraturlisten, men den kan fås ved henvendelse til forfatterne.

15.2 Øvrige informationer

Derudover er der indhentet tekniske informationer og oplysninger om omkostninger fra firmaerne Dameca, Danmeter og Datex-Ohmeda. Hvor det er skønnet relevant, er der indhentet yderligere oplysninger om tekniske specifikationer og data/oplysninger om endnu ikke publicerede studier (særligt i forbindelse med vurdering af Cerebral state monitoren) fra repræsentanter for firmaerne, hhv. Erik Weber Jensen fra Danmeter og Michael Weightmann fra Aspect (Aspects produkter forhandles af Dameca i Danmark).

16 Ordliste

Anæstesi – Bedøvelse.

Huskeanæstesi/Awareness – Utilsigtet vågen patient under anæstesi.

Bis – Bispektral/bispektrum; resultat af avanceret matematisk analysemetode af svingninger – her EEG'ets udsving.

AEP – Auditory Evoked Potential; stimulusudløst elektrisk potentiale. I dette tilfælde lydstimulus.

AAI – A-Line ARX indexTM=AEP index.

ARX – Hurtig ekstraktion af AEP, der anvendes i A-LineTM AEP monitor.

MLAEP – Midlatency Auditory Evoked Potential.

EEG – Elektroencefalogram; overfladeregistrering af hjernens elektriske signaler.

EMG – Elektromyogram; registrering af den elektriske aktivitet i muskler.

TIVA – Total IntraVenøs Anæstesi; bedøvelse hvor patienten alene bedøves med stoffer til intravenøs injektion.

PONV – Post Operative Nausea and Vomiting; kvalme og/eller opkastning efter operation induceret af anæstesimidler og/eller operation.

Propofol – Hurtigtvirkende anæstesimiddel til induktion og/eller vedligeholdelse af anæstesi til intravenøs brug.

Sevofluran – Hurtigtvirkende potent inhalationsanæstetikum til induktion og/eller vedligeholdelse af anæstesi.

ARR – Absolut Risiko Reduktion; den absolutte aritmetiske forskel i rater af ufordelagtigt outcome mellem den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen i et forsøg.

OR – Odds Ratio; ratio af odds i 2 grupper, dvs. odds for bestemt outcome i en gruppe sammenlignet med odds for samme outcome i en anden gruppe.

P_K – Prediction probability; sandsynlighed for at forudsige en bestemt hændelse.

Sensitivitet – Andel af personer med bestemt sygdom/udsat for bestemt hændelse, som har positiv test.

Specificitet – Andel af personer uden bestemt sygdom/ikke udsat for bestemt hændelse, som har negativ test.

NNT – Numbers Needed to Treat; 1/ARR: Antal patienter, der skal behandles for med 95% sandsynlighed at opnå godt outcome for 1 yderligere patient.

17 Referencer

1

Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P et al. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *The Lancet* 2000; 355:707-711.

2

Ghoneim MM. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92:597-602.

3

Schwender D, Kunze-Kronawitter H, Dietrich P et al. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80:133-139.

4

Iselin-Chaves IA, Willems SJ, Jermann FC et al. Investigation of implicit memory during isoflurane anesthesia for elective surgery using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2005; 103:925-933.

5

Kerssens C, Lubke GH, Klein J et al. Memory function during propofol and alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 97:382-389.

6

Enlund M, Hassan HG. Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:345-349.

7

Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness. Monitoring versus remembering what happened. *Anesthesiology* 2003; 99:570-575.

8

Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM et al. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States Study. *Anesth Analg* 2004; 99:833-839.

9

Myles PS, Williams DL, Hendrata M et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84:6-10.

10

Ranta SO-V, Laurila R, Saario J et al. Awareness with recall during general anesthesia: Incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998; 86:1084-1089.

11

Myles PS, Leslie K, Mcneil J et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 363:1757-1763.

12

Bergman IJ, Kluger MT, Short TG. Awareness during general anesthesia: a review of 81 cases from the anaesthetic incident monitoring study. *Anaesthesia* 2002; 57:549-556.

13

Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90:1053-1061.

14

Nordstrom O, Engstrom AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 4:978-984.

15

Lenmarken C, Bildfors K, Enlund G et al. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:229-231.

16

Osterman JE, Hopper J, Heran WJ et al. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *General Hospital Psychiatry* 2001; 23:198-204.

17

Leslie K, Myles PS, Forbes A et al. Dreaming during anaesthesia in patients at high risk of awareness. *Anaesthesia* 2005; 60:239-244.

18

Joint Commission International Center for Patient Safety. Sentinel Event Alert. Preventing, and managing the impact of, anesthesia awareness. www.jcpatientsafety.org 2005, issue 32.

19

American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring. *Anesthesiology* 2006; 104:847-864.

20

Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:808-815.

21

Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:842-848.

22

Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:545-549.

23

Assareh H, Anderson RE, Uusijärvi J, Jakobsson J. Sevoflurane requirements during ambulatory surgery: a clinical study with and without AEP-index guidance. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:495-499.

24

Määttänen H, Anderson R, Uusijärvi J, Jakobsson J. Auditory evoked potential monitoring with the AAITM-index during spinal surgery: decreased desflurane consumption. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:882-886.

25

Wong J, Song D, Blanshard H et al. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anesth* 2002; 49:13-18.

26

Hackner C, Detsch O, Schneider G et al. Early recovery after remifentanyl-pronounced compared with propofol-pronounced total intravenous anaesthesia for short painful procedures. *Br J Anaesth* 2003; 91:580-582.

27

Kreuer S, Biedler A, Larsen R et al. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99:34-41.

28

Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S et al. Different benefit of bispectral index (BisTM) in desflurane and propofol anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:165-173.

29

Recart A, Gasanova I, White PF et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: A comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003; 97:1667-1674.

30

Recart A, White PF, Wang A et al. Effect of auditory evoked potential index monitoring on anesthetic drug requirements and recovery profile after laparoscopic surgery. A clinical utility study. *Anesthesiology* 2003; 99:813-818.

31

White P, Ma H, Tang J et al. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting. *Anesthesiology* 2004; 100:811-817.

32

Liu S. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:311-315.

33

Ellerkmann RK, Kreuer S, Wilhelm W et al. Reduction in anaesthetic drug consumption is correlated with mean titrated intra-operative Bispectral Index values. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:1244-1249.

34

Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R et al. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 103:274-279.

35

Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY et al. Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology* 2005; 102:566-573.

36

Kreuer S, Bruhn J, Stracke C et al. Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil Anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 101:427-434.

37

Boztug N, Bigat Z, Akyuz M et al. Does using the bispectral index (Bis) during craniotomy affect the quality of recovery? *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18:1-4.

38

Dahaba AA, Lischnig U, Kronthaler R et al. Bispectral-index-guided versus clinically guided remifentanil/propofol anagesia/sedation for interventional radiological procedures: an observer-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2006; 103:378-384.

39

Weber F, Seidl M, Bein T. Impact of the AEP-monitor/2-derived composite auditory-evoked potential index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:277-283.

40

Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P et al. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2005; 94:63-69.

41

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100:4-10.

42

Cohen NH. Anesthetic depth is not (yet) a predictor of mortality! *Anesth Analg* 2005; 100:1-3.

43

Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2006; 103:633-640.

44

Pilge S, Zanner R, Schneider G et al. Time delay of index calculation. Analysis of Cerebral State, Bispectral, and Narcotrend indices. *Anesthesiology* 2006; 104:488-494.

45

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:980-1002.

46

Niedhart DJ, Kaiser HA, Jacobsohn E et al. Inpatient reproducibility of the Bisxp[®] monitor. *Anesthesiology* 2006; 104:242-248.

47

Jensen EW, Litvan H, Revuelta M et al. Cerebral State Index during propofol anesthesia. A comparison with the bispectral index and the A-line Arx index. *Anesthesiology* 2006; 105:28-36.

48

Chen X, Tang J, White PF et al. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2002; 95:1669-1674.

49

White PF, Tang J, Ma H et al. Is the patient state analyzer with the PSArray2 a cost-effective alternative to the bispectral index monitor during the perioperative period? *Anesth Analg* 2004; 99:1429-1435.

50

Ellerkmann RK, Liermann V-M, Alves TM et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101:1275-1282.

51

Vanluchene ALG, Vereecke H, Thas O et al. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2004; 101:34-42.

52

Vanluchene ALG, Struys MMRF, Heyse BEK, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the Bispectral index. *Br J Anaesth* 2004; 93:645-654.

53

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T et al. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy module and the bispectral index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101:1283-1290.

54

Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M et al. Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:154-161.

55

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T et al. Narcotrend and bispectral index monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 99:1072-1077.

56

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93:235-240.

57

Kreuer S, Wilhelm W, Grundmann U et al. Narcotrend index versus bispectral index as electroencephalogram measures of anesthetic drug effect during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98:692-697.

58

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. Application of bispectral index and narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression. *Anesthesiology* 2004; 101:847-854.

59

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T. Comparative evaluation of narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98:1346-1353.

60

Bauerle K, Greim C-A, Schroth M et al. Prediction of depth of sedation and anaesthesia by the Narcotrend™ EEG monitor. *Br J Anaesth* 2004; 92:841-845.

61

Grouven U, Beger FA, Schultz B, Schultz A. Correlation of narcotrend index, entropy measures, and spectral parameters with calculated propofol effect-site concentrations during induction of propofol-remifentanyl anaesthesia. *J Clin Monit* 2004; 18:231-240.

62

Wong CA, Fragen RJ, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. The association between propofol-induced loss of consciousness and the SNAP™ index. *Anesth Analg* 2005; 100:141-148.

63

Wong CA, Fragen RJ, Fitzgerald P, McCarthy RJ. A comparison of the SNAP II™ indices during sevoflurane and nitrous oxide anaesthesia at 1 and 1.5 MAC and at awakening. *Br J Anaesth* 2006; 97:181-186.

64

Ruiz-Gimeno P, Soro M, Pérez-Solaz A et al. Comparison of the EEG-based SNAP™ index and the bispectral (Bis™) index during sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *J Clin Monit Comput* 2005; 19:383-389.

65

Struys MMRF, Vereecke H, Moerman A 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; 99:802-812.

66

Struys MMRF, Jensen EW, Smith W et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2002; 96:803-816.

67

Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Vach W, Ording H. Efficacy of the A-line AEP monitor as a tool for predicting successful insertion of a laryngeal mask during sevoflurane anesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 2004; 48:888-893.

68

Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Cerebral state index during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:750-753.

69

Zhong T, Guo QL, Pang YD et al. Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2005; 95:798-802.

70

Anderson RE, Jakobsson JG. Cerebral State index: comparison between pairwise registrations from the left and right sides of the brain. *Br J Anaesth* 2006; 97:347-350.

71

Anderson RE, Jakobsson JG. Cerebral State index response to incision: a clinical study in day-surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:749-753.

72

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 Anaesth* 2006; 23:208-212.

73

Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin RH. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:20-26.

74

Sebel PS. Comfortably numb? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1-3.

75

Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of depth of anesthesia, quo vadis? *Anesthesiology* 2002; 96:784-787.

76

Schneider G, Hollweck R, Ningler M et al. Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials. *Anesthesiology* 2005; 103:934-943.

77

Russell IF. The Narcotrend "depth of anaesthesia" monitor cannot reliably detect consciousness during general anaesthesia: an investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 2006; 96:346-352.

78

Schneider G, Kochs EF, Horn B et al. Narcotrend does not adequately detect the transition between awareness and unconsciousness in surgical patients. *Anesthesiology* 2004; 101:1105-1111.

79

Kerssens C, Klein J, Woerd A van der. Auditory information processing during adequate propofol anaesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001; 92:1210-1214.

80

Luginbühl M, Schnider T. Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology* 2002; 96:241-243.

81

Mychaskiw G II, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a bispectral index of 47. *Anesth Analg* 2001; 92:808-809.

82

Rampil I. False negative Bis? Maybe, maybe not! *Anesth Analg* 2001; 93:798-799.

83

Davidson AJ. Awareness and paediatric anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia* 2002; 12:567-568.

84

White PF, Tang J, Romero GF et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006; 102:160-167.

85

Lennmarken C, Sandin R. Neuromonitoring for awareness during surgery. *The Lancet* 2004; 363:1747-1748.

86

Smith WD, Dutton RC, Smith N. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:38-51.

87

Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology* 2004; 100:1353-1372.

88

Strachan AN, Edwards ND. Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation. *Br J Anaesth* 2000; 84:489-490.

89

Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M et al. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86:523-527.

90

Kearse LA, 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.

91

Schneider G, Gelb AW, Schmeller B et al. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices – bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 2003; 91:329-335.

92

Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anaesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88:642-650.

93

Kurita K, Doi M, Katoh T et al. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95:364-370.

94

Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral indexTM for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 96:620-626.

95

Duncan D, Kelly KP, Andrews PJD. A comparison of bispectral index and entropy monitoring, in patients undergoing embolization of cerebral artery aneurysms after subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth* 2006; 96:590-596.

96

Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1151-1159.

97

Muncaster ARG, Sleight JW, Williams M. Changes in consciousness, conceptual memory, and quantitative electroencephalographical measures during recovery from sevoflurane- and remifentanyl-based anaesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96:720-725.

98

Rampil I, Kim JS, Lenhardt R et al. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89:671-677.

99

Barr G, Jakobsson JG, Öwall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:827-830.

100

Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91:130-135.

101

Park KS, Hur EJ, Han KW et al. Bispectral index does not correlate with observer assessment of alertness and sedation scores during 0.5% bupivacaine epidural anaesthesia with nitrous oxide sedation. *Anesth Analg* 2006; 103:385-389.

102

Karalappillai D, Leslie K, Umranikar A, Bjorksten AR. Nitrous oxide and anaesthetic requirement for loss of response to command during propofol anaesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:1088-1093.

103

Oda Y, Tanaka K, Matsuura T et al. Nitrous oxide induces paradoxical electroencephalographic changes after tracheal intubation during isoflurane and sevoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:1094-1102.

104

Lallemand M-A, Lentschener C, Mazoit J-X et al. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2003; 91:341-346.

105

Hans P, Dewandre P-Y, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94:336-340.

106

Vereecke HEM, Struys MMRF, Mortier EP. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58:957-561.

107

Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92:1485-1487.

108

Nakayama M, Kanaya N, Ichinose H et al. Intravenous droperidol causes a reduction in the bispectral index in propofol-sedated patients during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 96:765-768.

109

Ganidagli S, Cengiz M, Yanik M et al. The effect of music on preoperative sedation and the bispectral index. *Anesth Analg* 2005; 101:103-106.

110

Cabrini L, Gioia L, Gemma M et al. Bispectral index evaluation of the sedative effect of acupuncture in healthy volunteers. *J Clin Monit Comput* 2006; 20:311-315.

111

Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the bispectral index monitor. *Anesthesiology* 2001; 94:799-803.

112

Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:780-785.

113

Davidson AJ, Czarnecki C. The bispectral index in children: comparing isoflurane and halothane. *Br J Anaesth* 2004; 92:14-17.

114

Tirel O, Wodey E, Harris R et al. The impact of age on bispectral index values and EEG bispectrum during anaesthesia with desflurane and halothane in children. *Br J Anaesth* 2006; 96:480-485.

115

Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C. Performance of entropy and bispectral index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth* 2005; 95:674-679.

116

Sinha A, Sood J. Safe removal of LMA in children – at what BIS? *Pediatric Anesthesia* 2006; 16:1144-1147.

117

Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Léon PJ. Effect site concentrations of propofol producing hypnosis in children and adults: comparison using the bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:882-887.

118

Benini F, Trapanotto M, Sartori S et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth Analg* 2005; 101:641-644.

119

Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A et al. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg* 2006; 102:383-388.

120

Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. A comparison of observational and objective measures to differentiate depth of sedation in children from birth to 18 years of age. *Anesth Analg* 2006; 102:389-394.

121

Laussen PC, Murphy JA, Zurkowski D et al. Bispectral index monitoring in children undergoing mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Paediatric Anaesthesia* 2001; 11:567-573.

122

Morimoto Y, Hagihira S, Yamashita S et al. Changes in electroencephalographic bicoherence during sevoflurane anesthesia combined with intravenous fentanyl. *Anesth Analg* 2006; 103:641-645.

123

Vretzakis G, Ferdi E, Argiriadou H et al. Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia. *J Clin Anesthesia* 2005; 17:509-516.

124

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91:336-340.

125

Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Vach W et al. Efficacy of A-line™ AEP monitor as a tool for predicting acceptable tracheal intubation during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94:601-606.

126

Ekman A, Brudin L, Sandin R. A comparison of bispectral index and rapidly extracted auditory evoked potentials index responses to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99:1141-1146.

127

Goto T, Nakata Y, Saito H et al. The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology* 2001; 94:782-789.

128

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. A-line, bispectral index, and estimated effect-site concentrations: a prediction of clinical end-points of anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102:1141-1146.

129

Aceto P, Valente A, Gorgoglione M et al. Relationship between awareness and middle latency auditory evoked responses during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90:630-635.

130

Litvan H, Jensen EW, Revuelta M et al. Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:245-251.

131

Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridia 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.

132

Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridia H et al. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol. *Br J Anaesth* 1999; 82:672-678.

133

Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 2006; 102:1456-1462.

134

Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 97:340-346.

135

Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L et al. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; 98:621-627.

136

Hans P, Giwer J, Brichant JF et al. Effect of an intubation dose of rocuronium on spectral entropy and bispectral index™ responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; advance access published september 21, 2006.

137

Klockars JGM, Hiller A, Ranta S et al. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology* 2006; 104:708-717.

138

Feld J, Hoffman WE, Park H. Response entropy is more reactive than bispectral index during laparoscopic gastric banding. *J Clin Monit* 2006; 20:229-234.

139

Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; 101:765-773.

140

Jensen EW, Litvan H, Struys M, Vazquez PM. Pitfalls and challenges when assessing the depth of hypnosis during general anaesthesia by clinical signs and electronic indices. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1260-1267.

141

Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L. Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94:742-747.

142

Renna M, Wignore T, Mofeez A, Gilbe C. Biasing effect of the electromyogram on Bis: a controlled study during high-dose fentanyl induction. *J Clin Monit Comput* 2002; 17:377-381.

143

Pandin P, Cutsem N van, Tuna T, D'Hollander A. Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 97:676-680.

144

Messner M, Beese U, Romstöck J et al. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97:488-491.

145

De Siena L, Pallavicino F, Lacilla et al. Auditory-evoked potentials in general anesthesia monitoring: baseline study of availability in relation to hearing function in awake status. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:774-777.

146

Toft P, Rømer U, Boe AM. Patients' fear and satisfaction in general anesthesia as compared with regional anesthesia. A questionnaire study. *Ugeskr Laeger* 1987; 30:938-940.

147 Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 2000; 93:876-882.

148

Röhm KD, Piper SN, Suttner S et al. Early recovery, cognitive function and costs of a desflurane inhalational vs. A total intravenous anaesthesia regimen in long-term surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:14-18.

149

Camci E, Koltka K, Celenk Y et al. Bispectral index-guided desflurane and propofol anesthesia in ambulatory arthroscopy: comparison of recovery and discharge profiles. *J Anesth* 2006; 20:149-152.

150

Nishikawa K, Kanemaru Y, Hagiwara R, Goto F. The influence of sevoflurane on the bispectral index, regional cerebral oxygen saturation, and propofol concentration during propofol/N₂O anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2006; preprint Epub.

151

Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmonkol N et al. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 2.

152

Martorano PP, Falzetti G, Pelaia P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18:205-210.

153

Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, Stargatt R. Awareness during anesthesia in children: A prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005; 100:653-661.

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Telefon 72 22 74 00
Telefax 72 22 74 11

emtv@sst.dk