

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wpłynęło: 06.10.2008 • Poprawiono: 05.11.2008 • Zaakceptowano: 05.11.2008

© Akademia Medycyny

Niezamierzony powrót świadomości w czasie znieczulenia (awareness)

Unintentional return of consciousness during general anaesthesia (awareness)

Jarosław Muzolf, Dariusz Onichimowski, Iwona Podlińska

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie



Streszczenie

Rozwój technik monitorujących opartych na analizie zapisu EEG spowodował zwiększenie zainteresowania problemem wybudzeń w czasie znieczulenia. Ze względu na wysoki koszt zakupu neuromonitorów, stosowanie ich w codziennej praktyce u wszystkich pacjentów jest niemożliwe. W 2006 roku American Society of Anesthesiologists opublikowało praktyczne zalecenia w celu zmniejszenia zjawiska awareness. Zalecenia te dotyczą również stosowania neuromonitorów u wyszczególnionych grup pacjentów o podwyższonym ryzyku (ze względu na wywiad, stan czy rodzaj zabiegu). Używanie dodatkowego monitoringu opartego o zapis EEG nie zwalnia anestezjologa ze stosowania tradycyjnych metod oceny głębokości znieczulenia. Błąd ludzki lub awaria aparatury to najczęstsze przyczyny wystąpienia przebudzeń podczas znieczulenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 314-319.*

Słowa kluczowe: przebudzenie podczas znieczulenia, neuromonitory, wskaźnik BIS, entropia

Summary

Development of monitoring methods based on EEG analysis caused enlargement of interest about awareness during general anaesthesia. Because of high cost of monitoring equipment, use of them in everyday practice is difficult. In 2006 year American Society of Anesthesiologists published practical recommendations to diminish occurrence of awareness. These recommendations suggest usage of neuromonitors in specific groups of patients with increased risk of intraoperative awareness. Usage of additional assessment based on EEG should not let anesthesiologist to abandon traditional methods of clinical estimation of anaesthesia depth. Human error or damage of equipment are the most frequent reasons of awareness during general anaesthesia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2008; 2: 314-319.*

Keywords: awareness during general anaesthesia, neuromonitors, bispectral index, entropy

Dynamiczny rozwój współczesnych systemów monitorujących stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego odbywa się w dwóch zasadniczych kierunkach: zapewnienia choremu jak największego bezpieczeństwa podczas zabiegu operacyjnego oraz poprawienia jakości przebiegu samego znieczulenia.

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił wyraźny postęp w technice monitorowania głębokości znieczulenia opartym na analizie EEG. Obecnie obserwowany rozwój monitorów głębokości znieczulenia jest ściśle związany z postępem nauk ścisłych, takich jak matematyka i informatyka, chociażby stosowana w indeksach

się bispektralnym szybka transformacja Fouriera, a w module entropii, przeniesiona z termodynamiki analiza entropii Shannona.

Problem zapewnienia adekwatnego poziomu znieczulenia istnieje od czasu rozwoju anestezjologii, od czasu pierwszego znieczulenia eterowego wykonanego przez Mortona w 1846 roku. Z historycznego punktu widzenia należy wspomnieć o pierwszych skalach oceny poziomu znieczulenia ogólnego, jak np. skala głębokości znieczulenia eterowego Guedela [1]. Skale te dotyczyły użycia jednego środka znieczulenia ogólnego (monoanestezja) i nie mają obecnie większego znaczenia. Współcześnie, ze względu na złożoność procesu znieczulenia, stosowanie kombinacji wielu leków z różnych grup farmakologicznych, niemożliwa jest dokładna ocena odpowiedniej głębokości znieczulenia. Dodatkowo wprowadzenie do anestezjologii środków zwiotczających skomplikowało problem wybudzenia w trakcie znieczulenia. Wcześniej, przed stosowaniem środków zwiotczających, poruszenie się chorego było sygnałem nieadekwatnego poziomu snu anestetycznego. Rozszerzenie puli leków anestetycznych o szybko i krótko działające anestetyki wziewne i dożylnie spowodowało dalsze utrudnienia oceny adekwatnego poziomu znieczulenia.

Pierwsze doniesienia o powrocie świadomości podczas znieczulenia zaczęły pojawiać się w literaturze w 1950 roku (Winterbottom, 1950). Dokładniejsze analizy zagadnienia powrotu świadomości w trakcie znieczulenia pojawiły się na początku lat 60., ale do lat 70. nie zdawano sobie sprawy z psychologicznych konsekwencji tego typu zdarzeń.

W XXI wieku lęk przed zbyt płytkim znieczuleniem jest częstym problemem, 54% pacjentów w przedoperacyjnych ankietach zaznacza jako główne źródło obaw obudzenie się w czasie operacji [2].

W celu uściślenia, należy zdefiniować czym jest wybudzenie w trakcie znieczulenia, z angielskiego nazywane *awareness*. Jest to objaw występujący w trakcie znieczulenia ogólnego, polegający na niezapewnieniu choremu dostatecznej głębokości snu (wystąpienie różnicy pomiędzy zapotrzebowaniem a należną dawką leku anestetycznego), pacjent pamięta fragmenty lub cały zabieg operacyjny, może odczuwać ból, a z powodu użycia środków zwiotczających nie może w żaden sposób „dać znać” o niewystarczającym poziomie znieczulenia.

Okazuje się, że częstość incydentów niezamierzonego powrotu świadomości w przebiegu znieczulenia

wynosi od 0.1 do 0.2% [3-5]. W Stanach Zjednoczonych rocznie poddawanych znieczuleniu ogólnemu jest 21 mln pacjentów. U 20 000-40 000 występuje problem *awareness*. Incydenty wybudzeń mogą występować ze zwiększoną częstością w szczególnych przypadkach, takich jak znieczulenie ogólne do cięcia cesarskiego, znieczulenie pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, pacjentów z urazem wielonarządowym i pacjentów poddawanych zbiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym (również znieczulenie całkowite dożylnie, z powodu braku możliwości oceny stężenia leków w surowicy krwi w trakcie znieczulenia, usposabia do częstszych incydentów tego rodzaju). W tych przypadkach *awareness* może dotyczyć nawet 40% znieczulanych pacjentów [6]. W Stanach Zjednoczonych, i nie tylko, wzrasta z roku na rok liczba roszczeń z tytułu *awareness*: 1% w 1980 roku, 2% - w 1990 roku i 3% w ostatniej dekadzie [7]. Podczas analizy pozwów roszczeniowych stwierdzono nieco inne niż się powszechnie uważa kryteria usposabiające do częstszego występowania *awareness*. Są nimi: wiek około 40 lat, stopień ryzyka ASA I-II, rutynowe zabiegi chirurgiczne i płeć żeńska. Jak widać z doświadczeń amerykańskich, coraz popularniejsze jest zainteresowanie tematem wybudzeń w trakcie znieczulenia, a pacjenci mają coraz większe oczekiwania dotyczące przebiegu znieczulenia. Również sami anestezjolodzy dostrzegają coraz większą wagę tego problemu, chociażby z powodu stosowania nowych monitorów do oceny głębokości snu (komercyjne zastosowanie od 1996 roku indeksu bispektralnego - monitor BIS Aspect Medical System, od 2003 roku zastosowanie entropii - monitor Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module). Opracowano również specjalistyczne kwestionariusze ułatwiające wykrycie po zabiegach operacyjnych *awareness*, jak kwestionariusz Brice składający się z pięciu prostych pytań [8]:

1. Co pamiętasz tuż przed zaśnięciem przed operacją?
2. Co pamiętasz tuż po przebudzeniu po operacji?
3. Czy pamiętasz cokolwiek pomiędzy zaśnięciem a wybudzeniem?
4. Czy coś ci się śniło w czasie operacji?
5. Co było najgorszym zdarzeniem, które pamiętasz w czasie operacji i znieczulenia?

W 1998 roku powstało towarzystwo zajmujące się tylko problemem *awareness* „*Anesthesia Awareness*

Campaign”, którego celem jest zapobieganie, edukacja i rejestracja przypadków nieadekwatnej anestezji.

W naszym kraju nie jest prowadzona rejestracja wybudzeń w trakcie znieczulenia, nie ma opracowanych zasad wykrywania, postępowania, zapobiegania przy wystąpieniu takiego typu powikłań. Nie wiemy jak dużej grupy chorych może dotyczyć ten problem.

Obserwacja rutynowo stosowanego monitorowania podczas prawie każdego zabiegu operacyjnego (pośredni pomiar ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, saturacji krwi, kapnografii, stężenia gazów anestetycznych) nie pozwala we właściwy sposób ocenić prawidłowego poziomu głębokości znieczulenia. Wzrost ciśnienia tętniczego, przyspieszenie akcji serca, pocenie się chorego, łzawienie, zaczerwienienie skóry, krwawienie z pola operacyjnego nie zawsze koreluje z poziomem znieczulenia. Opierając się tylko na wymienionych parametrach nie jesteśmy w stanie ustalić czy na pewno pacjent odpowiednio głęboko śpi. Reakcje układu autonomicznego na bodziec nocycceptywny z pola operacyjnego często maskowane są przez leki stosowane do znieczulenia [9]. Również leki nie mające bezpośrednio związku ze znieczuleniem, a stosowane przez pacjenta, mogą utrudniać interpretację wymienionych wyżej objawów ze strony układu autonomicznego (beta blokery, klonidyna).

Należałoby odpowiedzieć na pytania: *Dlaczego poruszany problem niezamierzonego powrotu świadomości podczas znieczulenia ma takie znaczenie? Dlaczego współczesna anestezjologia jest tak bardzo ukierunkowana na ocenę głębokości znieczulenia i zapewnienia choremu jak najbardziej komfortowych warunków na sali operacyjnej?*

Pacjenci budzący się podczas znieczulenia najczęściej uskarżają się na doznania słuchowe (48%), niezdolność nabrania oddechu, uczucie duszności (48%), ból (28%) [2]. Moerman i wsp. ustalili na przykładzie 26 pacjentów, którzy doświadczyli *awareness*, że aż 89% z nich słyszało dźwięki z sali operacyjnej, a w jeszcze innej pracy z 1998 roku Schwender opisuje, że doznania słuchowe wystąpiły nawet u 100% badanych chorych z niezamierzonym wybudzeniem śródoperacyjnym. Stąd pomysł stosowania na sali operacyjnej, w trakcie znieczulenia ogólnego, zatyczek do uszu lub słuchawek nausznych z muzyką lub szumem akustycznym (*white noise*). Okazuje się, że doznania słuchowe występują najczęściej i przez niektórych autorów są jedyną akceptowalną formą wystąpienia zjawiska *awareness* [10-12]. Niedopuszczalne jest natomiast doprowadze-

nie w trakcie zabiegu do stanu wybudzenia chorego z jednoczesnym odczuwaniem bólu. Bez względu na rodzaj doznań, konsekwencje dla pacjenta mogą być poważne. Typowe objawy po wystąpieniu niezamierzonego powrotu świadomości (nie zawsze objawiające się bezpośrednio po znieczuleniu) to: drażliwość, bezsenność, niepokój, koszmary senne, depresja, lęk i najcięższa forma zaburzeń - zespół stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder* - PTSD). Jest to rodzaj zaburzenia lękowego będącego skutkiem traumatycznego przeżycia (wojna, gwałt, udział w wypadku) [13]. Schwender donosi w swojej pracy o występowaniu PTSD u 14,3% pacjentów, którzy doświadczyli *awareness* [14]. Początek objawów występuje najczęściej po okresie utajenia, który może trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy. Chory przeżywa na nowo urazowe sytuacje, ma koszmary senne, cierpi na bezsenność. Nasila się odrętwienie, przytępienie uczuciowe, odizolowanie, brak reakcji na otoczenie, lęk, depresja. Mogą wystąpić myśli samobójcze. W przypadku, gdy chory pozbawiony jest pomocy, może po kilku latach dojść do trwałej zmiany osobowości.

W badaniach nad problemem *awareness* wykorzystujących pooperacyjne kwestionariusze stwierdzono, że nie zawsze bezpośrednio po znieczuleniu ogólnym chory jest w stanie przypomnieć sobie zdarzenia z przebiegu operacji. Często wspomnienia nasilają się dopiero po kilku, kilkunastu dniach [15]. Istnieje zatem uzasadnione podejrzenie częstszego występowania wybudzeń niż do tej pory sądzono. Z drugiej strony pojawiają się prace, w których procentowy udział *awareness* jest mniejszy od cytowanych wyżej [16]. Świadczy to o braku systematycznych ogólnościowych badań i rejestracji zdarzeń.

Nie wszyscy chorzy, którzy przebyli w trakcie znieczulenia fazy przebudzeń są w stanie je sobie przypomnieć. Istnieją dwa poziomy pamięci: pamięć jawna (*explicit memory*) i pamięć ukryta (*implicit memory*) [17]. Pamięć jawna to pamięć długotrwała i umożliwiająca świadome przypomnienie sobie zdarzeń z przeszłości. Pamięć ukryta jest zapisem zdarzeń z przeszłości, których bez pomocy specjalnych testów nie jesteśmy w stanie sobie przypomnieć, ale pamięć wydarzeń została zapisana i można ją przywołać. Badania nad pamięcią dowodzą, że w trakcie znieczulenia ogólnego, nawet przy adekwatnym poziomie znieczulenia, może dochodzić do rejestracji zdarzeń z sali operacyjnej.

W wyniku podziału pamięci na pamięć jawną

i utajoną Europejskie Towarzystwo Anestezjologiczne [18] zaproponowało następujące stopnie podziału *awareness*:

- wybudzenie z odczuwaniem bólu,
- wybudzenie ze wspomnieniami (pamięć jawna) bez bólu,
- wybudzenie bez wspomnień i bólu, możliwe przywołanie zdarzeń z zabiegu (pamięć ukryta),
- bez wybudzenia.

Aby usystematyzować temat niezamierzonych powrotów świadomości w trakcie znieczulenia, po przeanalizowaniu dostępnego od 1996 do 2005 roku piśmiennictwa, *American Society of Anesthesiologists* w 2006 roku opublikowało praktyczne zalecenia dotyczące *awareness* i stosowania „monitorów funkcji mózgu” (nie dotyczą one pacjentów poddanych głębokiej sedacji, prowadzenia znieczuleń regionalnych, znieczuleń z monitorowanym nadzorem anestezjologicznym oraz znieczuleń w pediatrii) [19].

Według zaleceń ASA należy:

- identyfikować czynniki ryzyka predysponujące do występowania *awareness*,
- wprowadzić ustalone zasady postępowania, m.in. listę czynności do wykonania i sprawdzenia przed rozpoczęciem znieczulenia,
- ustalić zasady stosowania monitorów głębokości znieczulenia, wytypować "zagrożone" grupy pacjentów,
- wyodrębnić inne potencjalne czynniki ryzyka (użycie środków zwiotczających, znieczulenie tylko za pomocą podtlenku azotu i opioidów, przewidywana trudna intubacja).

Opracowano również zasady i praktyczne wskazówki dotyczące wszystkich etapów znieczulenia i okresu poprzedzającego znieczulenie.

1. Okres przedoperacyjny:

- zebranie wywiadu w celu ustalenia potencjalnego ryzyka, ustalenie wcześniejszych incydentów wybudzeń, zażywanych leków (benzodwuzepin, antydepresantów, leków psychotropowych, narkotyków, długie stosowanie leków przeciwpadaczkowych), używek (alkoholu, amfetaminy, palenie papierosów), przypadków trudnej intubacji
- ustalenie poziomu lęku u pacjenta
- badanie przedmiotowe
- wytypowanie innych potencjalnych czynników ryzyka jak np. zabieg kardiochirurgiczny, cięcie cesarskie, chirurgia urazowa itd.

- poinformowanie pacjenta o ewentualnym ryzyku wystąpienia wybudzeń podczas znieczulenia.

2. Okres bezpośredni przed znieczuleniem:

- ustalenie protokołu sprawdzenia aparatu do znieczulenia i dodatkowego wyposażenia
- sprawdzenie pomp infuzyjnych, drenów, rodzaju i dawek leków
- podanie profilaktyczne benzodwuzepin u wytypowanych pacjentów

3. Monitorowanie śródoperacyjne:

- konwencjonalny monitoring
- monitor funkcji mózgu u pacjentów z grup ryzyka

4. Zalecenia śródoperacyjne i pooperacyjne:

- podanie benzodwuzepin w uzasadnionych przypadkach (np. gdy podczas monitorowania głębokości snu nastąpi wzrost mierzonych wartości powyżej normy)
- wizyta pooperacyjna i zebranie wywiadu, stosowanie pooperacyjnych kwestionariuszy w celu wychwycenia przypadków wybudzeń
- zapewnienie opieki psychologicznej i psychiatrycznej pacjentom zgłaszającym powrót świadomości w czasie trwania znieczulenia.

Zalecenia wydane przez *American Society of Anesthesiologists* precyzują miejsce współczesnych monitorów głębokości snu w profilaktyce *awareness*. Ze względu na wysoki koszt ich zakupu, stosunkowo wysoką ceną pojedynczej elektrody, proponuje się stosowanie monitorów głębokości snu w wybranych przypadkach [20]. Wspecjalizowane monitorowanie jest szczególnie uzasadnione w grupie pacjentów o podwyższonym ryzyku śródoperacyjnych wybudzeń, ze względu na wywiad, rodzaj zabiegu czy sposób znieczulenia.

Czy wprowadzenie w ostatnich latach monitorów do pomiaru głębokości znieczulenia opartych na analizie EEG zmniejszyło ilość incydentów *awareness*? Odpowiedź nie jest prosta.

Według Ekman'a i wsp. (2004 r.) w wyniku monitorowania BIS uzyskano redukcję o 77-82% [21], a z kolei w pracy Michael'a i wsp. z marca 2008 r., opublikowanej w *New England Journal of Medicine*, stwierdza się brak różnicy w częstości śródoperacyjnych wybudzeń pomiędzy rutynowym monitorowaniem przebiegu znieczulenia, a rozszerzonym o BIS.

Rozbieżności w ocenie przydatności nowoczesnego monitoringu opartego na analizie EEG mogą wynikać

z ograniczeń, jakim podlega pomiar indeksu bispektralnego i pomiar entropii.

Po pierwsze, często w literaturze monitory BIS indeksu i entropii przedstawiane są jako monitory głębokości znieczulenia. Jest to mylne określenie. Monitory te mierzą jedynie głębokość snu anestetycznego, a dokładniej - pokazują jedynie stopień supresji zapisu EEG z kory mózgowej pod wpływem wybranych środków. Znieczulenie ogólne wywiera wpływ nie tylko na poziomie kory mózgowej, ale również na cały mózg, rdzeń przedłużony i twór siatkowaty [22].

Po drugie, BIS indeks i moduł entropii mają zastosowanie tylko dla odpowiedniej grupy leków (propofol, tiopental, sewofluran, desfluran, izofluran). Utrudniona jest interpretacja wyników przy podawaniu np. ketaminy, ksenonu oraz podtlenu azotu [23-25].

Po trzecie, jak w przypadku każdego sygnału EEG, metody oparte na tej analizie podatne są na wszelkiego rodzaju zakłócenia, szczególnie ze strony stosowanej na sali operacyjnej aparatury elektrycznej [26]. Również duży wpływ na stopień zakłóceń prawidłowego sygnału EEG ma czynność mięśni czoła (EMG). Pomiar standardowego zapisu EEG odbywa się do częstotliwości 32 HZ. Aktywność mięśni czoła mieści się w zakresie częstotliwości 32-500 Hz. Czasami aktywność EMG może być niższa niż 32 Hz i częstotliwość drżeń EMG pokrywa się z w pewnym stopniu z częstotliwością zapisu EEG. Taka sytuacja może mieć miejsce u osób starszych, powoduje nieprzewidywalny wzrost wartości BIS i powiązana jest z atrofią mózgu [27].

Znane są też przypadki, że pomimo stosowania monitorów funkcji mózgu i utrzymywania adekwatnego poziomu znieczulenia podczas całego zabiegu operacyjnego chorzy uskarżali się na okresy śródoperacyjnego odzyskiwania świadomości [28]. Są pacjenci z nietypowym zapisem EEG uwarunkowanym genetycznie, dającym mylne wartości pomiaru [29]. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w ocenie mierzonych wartości podczas stosowania neuromonitorów.

Na koniec należy pamiętać, że:

1. 94% przypadków wystąpienia *awareness* to błąd ludzki lub awaria sprzętu [30],
2. nie zawsze prowadzenie znieczulenia według ustalonych reguł przyniesie pożądany efekt, niektórzy pacjenci wymagają większych dawek leków niż to wynika z wyliczeń [31], różna może być uwarunkowana genetycznie wrażliwość na dany lek,
3. istnieje możliwość powrotu świadomości podczas trudnej, przedłużającej się intubacji; w takim przypadku powinno podać się dodatkową dawkę leku nasennego,
4. niespremedykowany pacjent może wymagać większych dawek leków podczas indukcji znieczulenia,
5. stężenie gazów anestetycznych podczas znieczulenia musi być monitorowane, powinno się utrzymywać stężenie odpowiadające 0.6 MAC w mieszaninie z podtlenkiem azotu, 0.8-1.2 w tlenie lub w tlenie z powietrzem,
6. gdy podejrzewa się powrót świadomości w trakcie znieczulenia, wskazane jest podanie leku amnestycznego (midazolam),
7. po zaistniałym incydencie wybudzenia należy chorego przeprosić, wyjaśnić istotę problemu, zapewnić pomoc psychologiczną i ustalić przyczynę oraz udokumentować zdarzenie,
8. środki zwiotczające powinny być używane tylko w przypadkach, kiedy jest to niezbędnie wymagane,
9. o jakości pracy zespołu anestezjologicznego świadczy procentowy udział wybudzeń podczas znieczulenia w stosunku do całkowitej liczby wykonanych znieczuleń,
- 10. i - że najlepszym „systemem monitorującym” na sali operacyjnej jest wyszkolony anestezjolog, a cała aparatura ma tylko znaczenie pomocnicze.**

Adres do korespondencji:

Jarosław Muzolf

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

Tel. (+48 89) 538 62 43

E-mail: jmuzolf@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Guedel AE. Inhalational anesthesia. A fundamental guide. New York: Macmillan; 1937.
2. McCleane GJ, Cooper RC. The nature of preoperative anxiety. *Anaesthesia* 1990; 45: 153-5.
3. Sebel PS, Bowdle TA i wsp. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833-9.
4. Lennmarken C, Sandin R. Neuromonitoring for awareness during surgery. *Lancet* 2004; 363: 1747-8.
5. Osterman JE, Hopper J i wsp. Awareness under anesthesia and the development of Posttraumatic Stress Disorder. *General Hospital Psychiatry* 2001; 23: 198-204.
6. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P. Awareness under anesthesia: A prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-11.
7. Domino KB, Posner RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: A closed claim analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-61.
8. Enlund HG, Hassan TI. Intraoperative awareness: detected by the structured Brice interview? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46: 345-9.
9. Heier T, Steen PA. Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40: 1087-100.
10. Cheek DB. Can surgical patients react to what they hear under anesthesia? *J Am A Nurse Anesth* 1965; 33: 30.
11. Levinson BW. States of awareness during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1965; 37: 544.
12. Trustman R, Dubovsky S, Titley R. Auditory perception during general anesthesia. *Internat. J Clin Exp Hyp* 1977; 25: 88.
13. Satcher D i wsp. *Mental Health: A report of surgeon general*. 1999; Chapter 4.2.
14. Schwender D, Kuntze-Kronawitter H, Dietrich P i wsp. Conscious awareness during general anaesthesia: Patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anesth* 1998; 80: 133-9.
15. Enlund M. TIVA, awareness, and the Brice Interview. Letter to the editor. *Anesth Analg* 2006; 102: 967.
16. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology* 2007; 106: 269-74.
17. Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 31-7.
18. Ropke H. Depth of anaesthesia-concepts and monitoring. *European Society of Anaesthesiologists* 2004; Refresher Courses.
19. Jeffrey L, Apfelbaum MD, James F i wsp. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on intraoperative awareness. *Anesth* 2006; 104: 847-64.
20. O'Connor MF, Daves SM, Tung A, Cook RI, Thisted R, Apfelbaum J. BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 520-2.
21. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-6.
22. Rampil IJ, King BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996; 85: 129-34.
23. Wu CC, Mok MS, Lin CS, Han SR. EEG-bispectral index changes with ketamine versus thiamylal induction of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001; 31: 11-5.
24. Sleight JW, Barnard JPM. Entropy is blind to nitrous oxide. Can we see why? *Br J Anaesth* 2004; 92: 159-61.
25. Ruut M, Mika OK, Kaike K, Elina S. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 108
26. Hemmerling TM, Desrosiers M. Interference of electromagnetic operating system in otolaryngeal surgery with BIS monitoring. *Anaesth Analg* 2003; 96: 1698-9.
27. Yli-Hankala A. Entropy of electroencephalogram as measure of anaesthetic depth. *Finnanest* 2003; 36: 430-3.
28. Rampersad SE, Mulroy MF. A case of awareness despite an "adequate depth of anesthesia" as indicated by bispectral index monitor. *Anesth Analg* 2005; 100: 1363-4.
29. Schnider TW, Luginbuhl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low Bispectral Index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology* 1998; 89: 1607-8.
30. Hargrove RL. Awareness under anaesthesia. *J Medical Defence Union* 1987; (Spring): 9-11.
31. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene: MAC awake. *Anesthesiology* 1970; 33: 5-9.